Kliniken Essen Mitte (KEM)

Standards der systemischen Therapie 2019

bei gynäkologischen Tumoren inklusive des Mammakarzinoms

Klinik für Gynäkologie & Gynäkologische Onkologie
Klinik für Senologie/Brustzentrum

KLINIKEN ESSEN-MITTE Evang. Huyssens-Stiftung/
Knappschaft GmbH

Standards der systemischen Therapie bei gynäkologischen Tumoren
inklusive Mammakarzinom

in der

Klinik für Gynäkologie
&
Gynäkologische Onkologie

Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. Andreas du Bois

und der

Senologie / Interdisziplinäres Brustzentrum

Direktor: Prof. Dr. Sherko Kümmel

an den

Kliniken Essen-Mitte (KEM), Essen

Die KEM beheimatet u.a. das

- von der DKG/DGS zertifizierte Brustzentrum
- von der DKG und ESGO zertifizierte Gynäkologische Krebszentrum
- das „Centre of Excellence for Ovarian Cancer Surgery“ der ESGO
- und ist aktives Mitglied und / oder regionales Leitzentrum der:

  AGO Studiengruppe für gynäkologische Tumoren
  (hierbei auch operatives Referenz- und Weiterbildungszentrum)

  AGO Studiengruppe Mammakarzinom

  NOGGO Studiengruppe

  GBG – German Breast Group

  WSG – West Deutsche Studiengruppe

  EORTC – European Organization for Research and Treatment of Cancer
- ist international vernetzt im Rahmen von

  GCIG – Gynecologic Cancer Intergroup

  ENGOT – European Network of Gynecologic Oncology Trial Groups

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

Vorwort

Die Therapiestandards in der Gynäkologischen Onkologie und Senologie der Kliniken Essen-Mitte (KEM) liegen jetzt in der 9. Auflage vor – weitergeführt aus den Wiesbadener und Freiburger Vorgängern – im Printformat im 28. Jahr und seit 2014 auch als KEM App verfügbar.
Die hier vorliegenden Standards stellen eigentlich eine Maßnahme des internen Qualitätsmanagements dar. Sie beschreiben die einzelnen Therapieprotokolle, Methoden und Behandlungsschritte, die bei Patientinnen mit den häufigsten, in unserer Klinik behandelten Malignomen, zum Einsatz kommen. Die Sammlung der Therapieregime erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Teilweise werden auch (noch) experimentelle Regime dargestellt, wie sie i. d. R. nur innerhalb von Studienprotokollen zum Einsatz kommen, andere mögen zwar etabliert, aber nicht immer mit einer Zulassung unterlegt sein. Die KEM-Standards können und wollen nicht nationale oder internationale Empfehlungen ersetzen, sondern sind in Auseinandersetzung mit diesen als Adaptation für die KEM entstanden.
Medizin ist dynamisch und neue Erkenntnisse können neue Therapiestrategien begründen – manchmal auch abweichend vom Zulassungstext einer Substanz. Deshalb wird der behandelnde Arzt immer verantwortlich sein, die jeweils aktuell bestmögliche Behandlung für die sich ihm anvertrauende Patientin zu wählen, ins besondere, wenn Therapien im Rahmen eines individuellen Heilversuchs gegeben werden. Die KEM-Standards können nicht als starre Vorschrift gelten, sondern sind als Orientierung zu verstehen. Für jede Patientin muss geprüft werden, inwieweit Abweichungen aufgrund individueller Gegebenheiten notwendig sind.

Essen, den 10.01.2019

Andreas du Bois, Philipp Harter, Florian Heitz & Sherko Kümmel

Dieser Standard wird regelmäßig im Team aktualisiert – diesjährig besonders zu nennen sind die Kolleginnen und Kollegen aus Essen F. Heitz, A. Kostara, P. Harter, J. Frindte, M. Reinisch sowie als externe Reviewer Ilka und Hans-Joachim Lück aus Hannover und Christian Jackisch aus Offenbach.
Für konstruktive Kritik sind wir als eine willkommene Hilfe in unserem Bemühen um kontinuierliche Verbesserung dankbar. Alle Präparate dienen nur als Beispiele, bei nicht zugelassenen Indikationen kann u.U. eine vorherige Abklärung der individuellen Kostenübernahme notwendig sein.
Die Autoren übernehmen keine Verantwortung, wenn die erwähnten Therapien außerhalb unserer Kliniken eingesetzt werden.

Inhaltsverzeichnis

1. Chemo- und andere Therapien beim Ovarialkarzinom 7

A. Primärtherapie 8
1. Carboplatin + Paclitaxel 8
2. Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab 9
3. Carboplatin mono 10

B. Rezidivtherapie 11
1. Carboplatin mono weekly 11
2. Carboplatin + Gemcitabin 12
3. Carboplatin + peg.-liposomales Doxorubicin 13
4. Carboplatin + Gemcitabin + Bevacizumab 14
5. Cisplatin + Gemcitabin 15
6. Cisplatin + peg.-liposomales Doxorubicin 16
7. Carboplatin + Paclitaxel weekly 17
8. Olaparib 18
9. Niraparib 19
10. Rucaparib 20
11. Peg.-liposomales Doxorubicin 21
12. Topotecan 22
13. Peg.-liposomales Doxorubicin + Bevacizumab 23
14. Topotecan + Bevacizumab 24
15. Paclitaxel + Bevacizumab 25
16. Peg.-liposomales Doxorubicin + Trabectedin 26
17. Etoposid i.v. 27
18. Etoposid oral. 28
19. Paclitaxel – weekly 29
20. Gemcitabin 30
21. Treosulfan 31
22. Mitoxantron intraperitoneal 32

2. Chemo- und andere Therapien beim Mammakarzinom 33

A. Neo-/Adjuvante Therapieregime 34
1. Epirubicin/ Cyclophosphamid (EC) 34
2. EC → Docetaxel + Trastuzumab/ Pertzumab 36
3. EC → Paclitaxel + Trastuzumab/ Pertzumab 38
4. TCbH + P– Docetaxel + Carboplatin + Trastuzumab/ Pertzumab 40
5. Docetaxel + Cyclophosphamid 42
6. EC dd → Pac dd (dosisdicht) 43
7. ETC- Epirubicin → Paclitaxel → Cyclophosphamid 45
8. EC → Paclitaxel + Carboplatin 47
9. TAC – Docetaxel + Doxorubicin + Cyclophosphamid 49
10. Trastuzumab – Adjuvante, zielgerichtete Therapie nach Ende Chemotherapie 50
11. T-DM1 - Adjuvante, zielgerichtete Therapie nach Ende Chemotherapie 51

B. Therapieregime bei metastasierter Erkrankung 52
1. Bevacizumab + Paclitaxel 52

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

2. Bevacizumab + Capecitabin ... 53
3. Capecitabin ... 54
4. Carboplatin + Gemcitabin ... 55
5. nab-Paclitaxel + Carboplatin ... 56
6. Cyclophosphamid / Methotrexat als metronome Therapie ... 57
7. Docetaxel ... 58
8. Docetaxel + Trastuzumab + Pertuzumab ... 59
9. Paclitaxel + Trastuzumab/ Pertuzumab ... 60
10. Eribulin ... 62
11. Exemestan + Everolimus ... 63
12. Palbociclib (CDK 4/6 Inhibitor) + endokrine Therapie ... 64
13. Lapatinib + Capecitabin ... 65
14. Trastuzumab + Lapatinib ... 66
15. Lapatinib + Paclitaxel ... 67
16. Lapatinib ... 68
17. Liposomales Doxorubicin (pegyliert) ... 69
18. Liposomales Doxorubicin (nicht-pegyliert) ... 70
19. Liposomales Doxorubicin + Cyclophosphamid ... 71
20. nab-Paclitaxel ... 72
21. Paclitaxel ... 73
22. Paclitaxel + Gemcitabin ... 74
23. Trastuzumab Emtansin (T-DM1) ... 75
24. Trastuzumab – palliative Chemotherapie ... 76
25. Vinorelbin ... 78
26. Vinorelbin + Capecitabin ... 79
27. Atezolizumab + nab-Paclitaxel ... 80
28. Olaparib ... 81

3. Chemotherapie beim Vulva-, Zervix- und Endometriumkarzinom ... 83

1. Primäre Radio-Chemotherapie mit Cisplatin – 5FU ... 84
2. BCM – Bleomycin – CCNU (Lomustin) – Methotrexat ... 85
3. Cisplatin + Vinorelbin ... 86
4. Simultane Radio-Chemotherapie mit Cisplatin weekly ... 87
5. Cisplatin + Gemcitabin mit simultaner kombinierter Radio-Chemotherapie ... 88
6. Cisplatin + Paclitaxel + Bevacizumab ... 89
7. Carboplatin + Paclitaxel weekly ... 90
8. Cisplatin bi-weekly ... 91

4. Chemotherapie bei nicht epithelialen Ovarialtumoren, mesenchymalen Tumoren des Uterus, Blasenmole, Chorionkarzinomen und EUG ... 93

1. BEP – Bleomycin + Etoposid + Cisplatin ... 94
2. VAC – Vincristin + Actinomycin D + Cyclophosphamid ... 96
3. Cisplatin – Ifosfamid ... 98
4. Ifosfamid – Paclitaxel ... 99
5. Ifosfamid ... 100
6. Doxorubicin ... 101

7. Gemcitabin – Docetaxel ... 102
8. Gemcitabin – Docetaxel → Doxorubicin ... 103
9. Trabectedin ... 105
10. Actinomycin – D ... 106
11. Methotrexat – Folinsäure ... 107
12. EMA-CO Etoposid + MTX + Actinomycin D → Vincristin + Cyclophosphamid ... 108
13. EMA-EP Etoposid + MTX + Actinomycin D → Etoposid + Cisplatin ... 110
14. Methotrexat bei EUG ... 112
15. Pazopanib ... 113

5. Supportivmaßnahmen ... 115

1. Fertilitätserhalt prämenopausaler Patientinnen vor geplanter Chemotherapie ... 116
2. Auswahl häufiger Nebenwirkungen (neben Myelosuppression) ... 119
3. Empfehlungen zur Vermeidung von PPE unter peg.-liposomalem Doxorubicin ... 120
4. Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie (CIPN) ... 121
5. Maßnahmen bei Tumortherapie-induzierter Neutropenie +/- Fieber ... 122
6. Maßnahmen bei Tumortherapie-induzierter Thrombozytopenie ... 129
7. Therapiebedingte Anämie bei Tumorpatientinnen ... 130
8. Maßnahmen bei Hypersensitivitätsreaktionen ... 133
9. Paravasat ... 136
10. Umgang mit Portsystemen ... 142
11. Therapie tumorbedingter oder -assoziierter Schmerzen ... 144
12. Einsatz von osteo-onkologischen Substanzen ... 149
13. Pleurodese ... 152
14. Management der Nebenwirkungen bei zielgerichteter Therapie ... 153
15. Kardiologisches Monitoring ... 158

6. Anhang ... 159

1. Allgemeinzustand (Karnofsky, ECOG) ... 160
2. Alters-adjustierter Charlson Comoborbidity Index ... 161
3. Toxizitätsbeurteilung (NCI Common Tolerability Criteria of Adverse Events – CTCAE) 162
4. Remissionskriterien ... 162
4.1 RECIST Response Evaluation Criteria in Solid Tumors ... 162
4.2 RUSTIN Kriterien (GCIG CA 125-Response) ... 167
4.2.1 Responsebeurteilung bei Ovarialkarzinom in der Rezidivtherapie ... 167
4.2.2 Kriterien einer Progression ... 168
5. Einsatz von Tumormarkern ... 169
6. Dosierung endokriner Therapien ... 171
7. Dosisberechnung und Formeln ... 172
8. Sicheres Arbeiten mit Zytostatika ... 174
9. Phytotherapeutika und Tumortherapie ... 176
10. Sonstige Vitamine und Nahrungsergänzungsstoffe ... 177
11. Handzettel zur zahnärztlichen Vorstellung vor geplanter osteoprotektiver Therapie ... 179
12. Informationsblatt Hormon(ersatz)therapie ... 180
Ansprechpartner der Kliniken ... 182 ff.

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

1. Chemo- und andere Therapien beim Ovarialkarzinom

A. Primärtherapie

1. Carboplatin + Paclitaxel

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Primärtherapie bei Ovarial-, Peritoneal-, Tubenkarzinom
Reinduktionstherapie bei platinsensiblem Ovarial-, Peritoneal- und Tubenkarzinom

Dosierung:

Paclitaxel	**175 mg/m²** 3h i.v.	Tag 1
Carboplatin	**AUC 5** i.v. (max. 800mg)	Tag 1

Begleitmedikation: Netupitant/Palonosetron 300 mg/0,5 mg p.o.
Dexamethason 12 mg in 50 ml NaCl 0,9%
Clemastin 2 mg i.v. +
Ranitidin 50 mg i.v. in 50 ml NaCl 0,9%

Therapieintervall: 21 Tage

Untersuchungen: wöchentlich Diff-BB, (falls präexistente patholog. Werte/Organproblematik vorliegend, wöchentlich auch Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, E´lyte; ansonsten immer vor jedem Zyklus)
CA-125 bei jedem Zyklus
bei Reinduktionstherapie: Orient. neurolog. Untersuchung (Reflexstatus, Romberg) zu Therapiebeginn, im Verlauf nach klin. Indikation
Responsebeurteilung i. d. R. zu Therapiebeginn, nach Zyklus 3 und 6 bzw. nach Therapieende

Zeit-(punkt)		Dauer
- 60'	**Netupitant/Palonosetron 300 mg/0,5 mg** p.o. **1000 ml Jonosteril im Doppellauf**	
- 30'	12 mg **Dexamethason** in 50 ml NaCl 0,9%	10'
- 20'	2 mg **Clemastin** i.v. + 50 mg **Ranitidin** i.v. in 50 ml NaCl 0,9%	10'
0	**Paclitaxel 175 mg/m²** in 500 ml NaCl 0,9% mit PVC-freiem Beutel + Leitung mit Filter Infusionsgeschwindigkeit mit 50 ml/h beginnen!	3h
+ 3h	**Carboplatin** AUC 5 in 250 ml Glucose 5%	30'

bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP p.o.

Alternative Antiemese: Bei schlechter Verträglichkeit unter Netupitant/Palonosetron sollte das Dexamethason an d2-d4 hinzugenommen werden. Bei Verwendung von Aprepitant, Tag 1: 1 mg Granisetron und jeweils an Tag 2/3/4:(1-0-0) Dexamethason 4 mg/ 2 mg/ 1 mg p.o.

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung / Bemerkung_____

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

2. Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab

Therapieverlauf

Patientin

Indikation:
- Primärtherapie bei Ovarial-, Peritoneal-, Tubenkarzinom FIGO IIIB-IV
- Rezidivtherapie des platinsensiblen Ovarialkarzinoms
- noch *ohne* Zulassung, aber mit guten Daten beim metastasierten Endometriumkarzinom (Kostenübernahme klären)

Dosierung:

Bevacizumab	**15 mg/kg KG**	Tag 1 für 15 Monate
Paclitaxel	**175 mg/m²** 3h i.v.	Tag 1
Carboplatin	**AUC 5** i.v. (max. 800mg)	Tag 1

Begleitmedikation:

Netupitant/Palonosetron 300 mg/0,5 mg p.o.
Dexamethason 12 mg in 50 ml NaCl 0,9%
Clemastin 2 mg i.v. +
Ranitidin 50 mg i.v. in 50 ml NaCl 0,9%

Therapieintervall: 21 Tage

Notwendige Untersuchungen:

wöchentlich Diff-BB, (falls präexistente patholog. Werte/Organproblematik vorliegend, wöchentlich auch Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, E´lyte; ansonsten immer vor jedem Zyklus)
Vor jeder Bevacizumabapplikation RR und U-Stix
CA-125 bei jedem Zyklus
Responsebeurteilung i. d. R. zu Therapiebeginn, nach Zyklus 3 und 6 bzw. nach Therapieende

Zeit-(punkt)		Dauer
- 60’	**Netupitant/Palonosetron 300 mg/0,5 mg** p.o. 1000 ml **Jonosteril** im Doppellauf	
- 30’	12 mg **Dexamethason** in 50 ml NaCl 0,9%	10’
- 20’	2 mg **Clemastin** i.v. + 50 mg **Ranitidin** i.v. in 50 ml NaCl 0,9%	10’
0’	**Bevacizumab 15 mg/kg** KG in 250 ml NaCl 0,9%	90’*
+ 1,5 h	**Paclitaxel 175 mg/m²** in 500 ml NaCl 0,9% mit PVC-freiem Beutel + Leitung mit Filter Infusionsgeschwindigkeit mit 50 ml/h beginnen!	3h
+ 4,5 h	**Carboplatin** AUC 5 in 500 ml Glucose 5%	30’

bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP p.o.

Alternative Antiemese: Bei schlechter Verträglichkeit unter Netupitant/Palonosetron sollte das Dexamethason an d2-d4 hinzugenommen werden. Bei Verwendung von Aprepitant, Tag 1: 1 mg Granisetron und jeweils an Tag 2/3/4:(1-0-0) Dexamethason 4 mg/ 2 mg/ 1 mg p.o.

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____
Begründung / Bemerkung_____

3. Carboplatin mono

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Primär – und Rezidivtherapie des Ovarialkarzinoms und Therapie des Zervixkarzinoms

Dosierung: **Carboplatin** **AUC 5** i.v. Tag 1

Begleitmedikation: Netupitant/Palonosetron 300 mg/0,5 mg p.o.
+ Dexamethason 8 mg in 50 ml NaCl 0,9%

Therapieintervall: 21 Tage

Notwendige Untersuchungen: im Intervall 1x wöchentlich Diff-BB,Kreatinin
vor der Therapie, bei Zyklus 3 und
nach Therapieabschluss: Tumorbeurteilung

Zeit-(punkt)		Dauer
- 60'	**Netupitant/Palonosetron 300 mg/0,5 mg** p.o. **500 ml Jonosteril im Doppellauf**	
- 30'	8 mg **Dexamethason** in 50 ml NaCl 0,9%	10'
Bei Re-Induktionstherapie (> 6 Zyklen kumulativ) zusätzlich:		
- 20'	2 mg **Clemastin** i.v. + 50 mg **Ranitidin** i.v. in 50 ml NaCl 0,9%	10'
0'	**Carboplatin AUC 5** in 250 ml Glucose 5%	30'

bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP p.o.

Alternative Antiemese: Bei schlechter Verträglichkeit unter Netupitant/Palonosetron sollte das Dexamethason an d2-d4 hinzugenommen werden. Bei Verwendung von Aprepitant, Tag 1: 1 mg Granisetron und jeweils an Tag 2/3/4:(1-0-0) Dexamethason 4 mg/ 2 mg/ 1 mg p.o.

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung/ Bemerkungen: _____

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

B. Rezidivtherapie

1. Carboplatin mono weekly

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Primär – und Rezidivtherapie des Ovarialkarzinoms und Therapie des Zervixkarzinoms

Dosierung: **Carboplatin** **AUC 2** i.v. Tag 1

Begleitmedikation: 8 mg Dexamethason in 50 ml NaCl 0,9 % bei Bedarf
1 mg Granisetron nur bei Bedarf

Therapieintervall: 7 Tage

Notwendige Untersuchungen: wöchentlich Diff-BB, Kreatinin, E´lyte (falls präexistente patholog. Werte/Organproblematik vorliegend, wöchentlich auch Bilirubin, GOT / GPT; ansonsten immer alle 3 Wochen)
bei Zyklus 8 und nach Therapieabschluss: Tumorbeurteilung

Zeit-(punkt)		Dauer
	250 ml Jonosteril im Doppellauf	
	Bei Re-Induktionstherapie (> 6 Zyklen kumulativ)	
- 30’	8 mg **Dexamethason** in 50 ml NaCl 0,9%	10’
- 20’	2 mg **Clemastin** i.v. + 50 mg **Ranitidin** i.v. in 50 ml NaCl 0,9%	10’
0’	**Carboplatin AUC 2** in 100 - 250 ml Glucose 5%	30’

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung _____

Bemerkungen _____

2. Carboplatin + Gemcitabin

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Rezidivtherapie des platinsensiblen Ovarialkarzinoms

Dosierung:

Carboplatin	**AUC 4**	i.v.	Tag 1
Gemcitabin	**1000 mg/m²**	i.v.	Tag 1 und Tag 8

Begleitmedikation: Netupitant/Palonosetron 300 mg/0,5 mg p.o.
+ 8 mg Dexamethason in 50 ml NaCl 0,9%

Therapieintervall: 21 Tage

Notwendige Untersuchungen: wöchentlich Diff-BB, (falls präexistente patholog. Werte/Organproblematik vorliegend, wöchentlich auch Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, E´lyte; ansonsten immer vor jedem Zyklus)

Zeit-(punkt)		Dauer
TAG 1		
- 60'	**Netupitant/Palonosetron** 300 mg/0,5 mg p.o. **500 ml Jonosteril im Doppellauf**	
- 30'	+ 8 mg Dexamethason in 50 ml NaCl 0,9%	10'
Bei Re-Induktionstherapie (> 6 Zyklen kumulativ) zusätzlich:		
- 20'	2 mg **Clemastin** i.v. + 50 mg **Ranitidin** i.v. in 50 ml NaCl 0,9%	10'
0'	**Gemcitabin 1000 mg/m²** in 250 NaCl 0,9%	30'
+ 30'	**Carboplatin AUC 4** in 250 ml Glucose 5%	30'
bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP p.o.		
Tag 8:	**500 ml Jonosteril in Doppellauf**	
0'	**Gemcitabin 1000 mg/m²** in 250 NaCl 0,9%	30'

Alternative Antiemese: Bei schlechter Verträglichkeit unter Netupitant/Palonosetron sollte das Dexamethason an d2-d4 hinzugenommen werden. Bei Verwendung von Aprepitant, Tag 1: 1 mg Granisetron und jeweils an Tag 2/3/4:(1-0-0) Dexamethason 4 mg/ 2 mg/ 1 mg p.o.

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung/ Bemerkungen: _____

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

3. Carboplatin + pegliposomales Doxorubicin

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Second-Line Therapie bei Ovarial-, Peritoneal-, Tubenkarzinom

Dosierung:

pegliposomales Doxorubicin	**30 mg/m²**	i.v. Tag 1
Carboplatin	**AUC 5**	i.v. Tag 1

Begleitmedikation: Netupitant/Palonosetron 300 mg/0,5 mg p.o.
8 mg Dexamethason in 50 ml NaCl 0,9%

Therapieintervall: 28 Tage

Notwendige Untersuchungen: wöchentlich Diff-BB, (falls präexistente patholog. Werte/Organproblematik vorliegend, wöchentlich auch Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, E´lyte; ansonsten immer vor jedem Zyklus)
Bilirubin, GOT / GPT, EKG / Herzecho
(falls klinisch erforderlich)

Zeit-(punkt)		Dauer
- 60'	**Netupitant/Palonosetron** 300 mg/0,5 mg p.o. **500 ml Jonosteril im Doppellauf**	
- 15'	+ 8 mg Dexamethason in 50 ml NaCl 0,9%	10'
Bei Re-Induktionstherapie (> 6 Zyklen kumulativ) zusätzlich:		
- 20'	2 mg **Clemastin** i.v. + 50 mg **Ranitidin** i.v. in 50 ml NaCl 0,9%	10'
0'	**Peglip. Doxorubicin 30 mg/m²** in 250 ml Glucose 5%	60'
+ 1h	**Carboplatin AUC 5** in 250 ml Glucose 5%	30'

bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP p.o.

Alternative Antiemese: Bei schlechter Verträglichkeit unter Netupitant/Palonosetron sollte das Dexamethason an d2-d4 hinzugenommen werden. Bei Verwendung von Aprepitant, Tag 1: 1 mg Granisetron und jeweils an Tag 2/3/4:(1-0-0) Dexamethason 4 mg/ 2 mg/ 1 mg p.o.

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung/ Bemerkungen: _____

4. Carboplatin + Gemcitabin + Bevacizumab

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: 1. Rezidivtherapie (2nd line) des platinsensiblen Ovarialkarzinoms

Dosierung:

Bevacizumab	**15 mg/kg KG**	i.v.	Tag 1
Carboplatin	**AUC 4**	i.v.	Tag 1
Gemcitabin	**1000 mg/m²**	i.v.	Tag 1 und Tag 8

Begleitmedikation:
Netupitant/Palonosetron 300 mg/0,5 mg p.o.
8 mg Dexamethason in 50 ml NaCl 0,9%

Therapieintervall: 21 Tage

Untersuchungen: im Intervall 1x wöchentlich Diff-BB, Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT
Vor jeder Bevacizumabapplikation RR und U-Stix

Zeit-(punkt)		Dauer
Tag 1		
- 60'	**Netupitant/Palonosetron** 300 mg/0,5 mg p.o. **500 ml Jonosteril im Doppellauf**	
- 30'	+ 8 mg **Dexamethason** in 50 ml NaCl 0,9%	10'
Bei Re-Induktionstherapie (> 6 Zyklen kumulativ) zusätzlich:		
- 20'	2 mg **Clemastin** i.v. + 50 mg **Ranitidin** i.v. in 50 ml NaCl 0,9%	10'
0'	**Bevacizumab 15 mg/kg KG** in 100 ml NaCl 0,9%	90'*
+1,5 h	**Gemcitabin 1000 mg/m²** in 250 NaCl 0,9%	30'
+ 2 h	**Carboplatin AUC 4** in 250 ml Glucose 5%	30'

bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP p.o.

* bei guter Verträglichkeit in den Folgezyklen auf 60->30 Minuten reduzierbar

Tag 8:	**500 ml Jonosteril in Doppellauf**	
0	**Gemcitabin 1000 mg/m²** in 250 NaCl 0,9%	30'

Alternative Antiemese: Bei schlechter Verträglichkeit unter Netupitant/Palonosetron sollte das Dexamethason an d2-d4 hinzugenommen werden. Bei Verwendung von Aprepitant, Tag 1: 1 mg Granisetron und jeweils an Tag 2/3/4:(1-0-0) Dexamethason 4 mg/ 2 mg/ 1 mg p.o.

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____
Begründung/ Bemerkungen: _____

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

5. Cisplatin + Gemcitabin

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Rezidivtherapie des Ovarialkarzinoms bei Carboplatinallergie

Dosierung:

Cisplatin	**30 mg/m²**	i.v. Tag 1 und 8
Gemcitabin	**750 mg/m²**	i.v. Tag 1 und 8

Begleitmedikation:
Netupitant/Palonosetron 300 mg/0,5 mg p.o.
8 mg Dexamethason in 50 ml NaCl 0,9%
2 mg Clemastin und 50 mg Ranitidin in 50 ml NaCl 0,9%

Therapieintervall: 21 Tage, im Intervall 1x wöchentlich Diff. BB

Notwendige Untersuchungen: Diff-BB, Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, Urinstix

Zeit-(punkt)		Dauer
Tag 1 + 8		
- 60'	**Netupitant/Palonosetron** 300 mg/0,5 mg p.o. **1000 ml Jonosteril im Doppellauf**	
- 30'	8 mg **Dexamethason** in 50 ml NaCl 0,9%	10'
- 20'	2 mg **Clemastin** i.v. + 50 mg **Ranitidin** i.v. in 50 ml NaCl 0,9%	10'
0'	**Gemcitabin 750 mg/m²** in 250 NaCl 0,9%	30'
+30'	**Cisplatin 30 mg/m²** in 500 ml NaCl 0,9%	60'
+ 1,5h	1000 ml Jonosteril	2h
+8h	8 mg Dexamethason	

Tag 2/3/4 (9/10/11): (1-0-0) Dexamethason 8 mg/ 4 mg/ 2 mg p.o. + Olanzapin 5 mg/d (Cave: Zulassung!)

bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP p.o.

Alternative Antiemese: Bei Verwendung von Aprepitant, Tag 1,1 mg Granisetron und jeweils an Tag 2/3/4:(1-0-0) Dexamethason 4 mg/ 2 mg/ 1 mg p.o.

In den ersten 24h nach Cisplatin muss die **Urinausscheidung überwacht und 2-stündlich bilanziert** werden. Falls die Urinmenge **160 ml/2h** unterschreitet, muss erneut hydriert und gegebenenfalls die Diurese angeregt werden: d.h. schrittweise 1) 1000 ml Jonosteril 2) falls weiter unzureichende Ausscheidung: 250 ml Osmofundin 15% i.v. 3) bei unzureichender Diurese: 20 mg Furosemid i.v. + weitere Infusionen

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung/ Bemerkungen:_____

6. Cisplatin + pegliposomales Doxorubicin

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Rezidivtherapie des Ovarialkarzinoms bei Carboplatinallergie

Dosierung:

Cisplatin	**60 mg/m²**	i.v. Tag 1
Peg.-liposomales Doxorubicin	**40 mg/m²**	i.v. Tag 2

Begleitmedikation: **Netupitant/Palonosetron** 300 mg/0,5 mg p.o.
8 mg Dexamethason in 50 ml NaCl 0,9%
2 mg Clemastin und 50 mg Ranitidin in 50 ml NaCl 0,9%

Therapieintervall: 28 Tage, im Intervall 1x wöchentlich Diff. BB

Notwendige Untersuchungen: Diff-BB, Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, Urinstix

Zeit-(punkt)		Dauer
- 60'	**Netupitant/Palonosetron** 300 mg/0,5 mg p.o. **1000 ml Jonosteril im Doppellauf**	
- 30'	8 mg **Dexamethason** in 50 ml NaCl 0,9%	10'
- 20'	2 mg **Clemastin** i.v. + 50 mg **Ranitidin** i.v. in 50 ml NaCl 0,9%	10'
0'	**Cisplatin 60 mg/m²** in 500 ml NaCl 0,9%	60'
+ 1,5h	1000 ml Jonosteril	2h
+8h	8 mg Dexamethason	
Tag 2		
-30'	500 ml Jonosteril im Doppellauf 8 mg Dexamethason p.o. oder i.v. in 50 ml NaCl 0,9%	10'
0'	**pegliposomales Doxorubicin 40 mg/m²** in 250 ml G5%	30'

Tag 2/3/4: (1-0-0) Dexamethason 8mg/ 4 mg/ 2 mg p.o+ Olanzapin 5 mg/d (Cave: Zulassung!)

bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP p.o.

Alternative Antiemese: Bei Verwendung von Aprepitant, Tag 1,0 mg Granisetron und jeweils an Tag 2/3/4:(1-0-0) Dexamethason 4 mg/ 2 mg/ 1 mg p.o.

In den ersten 24h nach Cisplatin muss die **Urinausscheidung überwacht und 2-stündlich bilanziert** werden. Falls die Urinmenge **160 ml/2h** unterschreitet, muss erneut hydriert und gegebenenfalls die Diurese angeregt werden: d.h.schrittweise 1) 1000 ml Jonosteril; 2) falls weiter unzureichende Ausscheidung: 250 ml Osmofundin 15% i.v.; 3) bei unzureichender Diurse: 20 mg Furosemid i.v. + weitere Infusionen

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____
Begründung/ Bemerkungen: _____

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

7. Carboplatin + Paclitaxel weekly

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Rezidivtherapie des Ovarialkarzinoms

Dosierung:

Carboplatin	**AUC 2,7**	i.v. Tag 1
Paclitaxel	**60 mg/m²**	i.v. Tag 1

Begleitmedikation: Netupitant/Palonosetron 300 mg/0,5 mg p.o.
8 mg Dexamethason in 50 ml NaCl 0,9%
2 mg Clemastin und 50 mg Ranitidin in 50 ml NaCl 0,9%

Therapieintervall: 7 Tage, im Intervall 1x wöchentlich Diff. BB

Notwendige Untersuchungen: Diff-BB, Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, Urinstix

Zeit-(punkt)		Dauer
-1h	**Netupitant/Palonosetron** 300 mg/0,5 mg p.o. 500 ml Jonosteril im Doppellauf	
- 30’	8 mg **Dexamethason** in 50 ml NaCl 0,9%	10’
- 20’	2 mg **Clemastin** i.v. + 50 mg **Ranitidin** i.v. in 50 ml NaCl 0,9%	10’
0’	**Paclitaxel** in 250 ml NaCl 0,9%	60’
+70’	**Carboplatin AUC 2,7** in 500 ml Glucose 5%	60’

bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP p.o.

Alternative Antiemese: Bei Verwendung von Aprepitant, Tag 1,0 mg Granisetron und jeweils an Tag 2/3/4:(1-0-0) Dexamethason 4 mg/ 2 mg/ 1 mg p.o.

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung/ Bemerkungen: _____

8. Olaparib

Therapieverlauf

Patientin

Indikation für Kapseln: Erhaltungstherapie des platinsensiblen Ovarialkarzinom-Rezidivs (high-grade serös) bei BRCA positiven Patientinnen/ Tumoren nach Ansprechen auf platinhaltige Re-Induktionstherapie.

Dosierung für Kapseln: **Olaparib 50mg Kapseln→ 400 mg** p.o. morgens und abends

Indikation für Tabletten: 1. Erhaltungstherapie des platinsensiblen Ovarialkarzinom-Rezidivs (high-grade) nach Ansprechen auf platinhaltige Re-Induktionstherapie (unabhängig von BRCA Status).
2. 2-jährige Erhaltungstherapie des primär fortgeschrittenen high-grade Ovarialkarzinoms nach Ansprechen der 1st-line Chemotherapie (PR/CR) und Vorliegen einer BRCA-Mutation (CAVE: Nach Kostenübernahmeantrag!)

Dosierung für Tabletten: **Olaparib 150 mg Tabletten→ 300 mg** p.o. morgens und abends

Begleitmedikation: keine, bei Nausea ggfs. MCP oder auch kurze Therapiepause. Wenn beide Maßnahmen erfolglos siehe Dosismodifikation

Notwendige Untersuchungen: In den ersten 4 Wochen wöchentlich Diff-BB, danach 4-wöchentlich Diff-BB, (falls präexistente patholog. Werte/Organproblematik vorliegend, wöchentlich auch Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, E´lyte

Dosismodifikation Kapseln:

- Bei schlechter Verträglichkeit/ relevanter Myelosuppression, Pause der Therapie, danach:

  Reduktion: Olaparip 200 mg Kapseln p.o./ 2x tägl. **Tag 1 – 28** **q28**

- Bei erneuter relevanter Myelosuppression, Pause der Therapie, danach:

  Reduktion: Olaparib 100 mg Kapseln p.o./ 2x tägl. **Tag 1 – 28** **q28**

Dosismodifikation Tabletten:

- Bei schlechter Verträglichkeit/ relevanter Myelosuppression, Pause der Therapie, danach:

  Reduktion: Olaparip 250 mg Tabletten p.o. / 2x tägl. **Tag 1 – 28** **q28**

- Bei erneuter relevanter Myelosuppression, Pause der Therapie, danach:

  Reduktion: Olaparib 200 mg Tabletten p.o. / 2x tägl. **Tag 1 – 28** **q28**

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

9. Niraparib

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Erhaltungstherapie des platinsensiblen Ovarialkarzinom-Rezidivs (high-grade serös) nach Ansprechen auf platinhaltige Re-Induktionstherapie (unabhängig vom BRCA-Status).

Dosierung: **Niraparib 300 mg** Kapseln p.o. morgens **oder** abends, unzerkaut mit Wasser, unabhängig von Mahlzeiten.

Begleitmedikation: keine, bei Nausea ggfs. MCP oder auch kurze Therapiepause. Wenn beide Maßnahmen erfolglos siehe Dosismodifikation

Notwendige Untersuchungen: In den ersten 4 Wochen wöchentlich Diff-BB, danach 4-wöchentlich Diff-BB, (falls präexistente patholog. Werte/Organproblematik vorliegend, wöchentlich auch Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, E´lyte)

Dosismodifikationen:

- Bei schlechter Verträglichkeit/ relevanter Myelosuppression Therapiepause, danach:

  Reduktion: Niraparib 200 mg p.o. **Tag 1 – 28** **q28**

- Bei schlechter Verträglichkeit/ erneuter relevanter Myelosuppression Therapiepause, danach:

  Reduktion: Niraparib 100 mg p.o. **Tag 1 – 28** **q28**

10. Rucaparib

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Medikation aktuell ausschliesslich über die Firma Clovis zu erhalten. Aktuell in der EU zugelassen zur Therapie von Patientinnen mit BRCA Mutation und platinsensitivem, rezidiviertem high-grade epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom, die auf eine platin-haltige Chemotherapie angesprochen und die zwei oder mehr vorherige Chemotherapielinien erhalten haben und keine weitere platinhaltige Chemotherapie bekommen können.

Dosierung: **Rucaparib 600 mg** Kapseln p.o./ 2x tägl.

Begleitmedikation: keine, bei Nausea ggfs. MCP oder auch kurze Therapiepause. Wenn beide Maßnahmen erfolglos siehe Dosismodifikation

Notwendige Untersuchungen: In den ersten 4 Wochen wöchentlich Diff-BB, GPT/GOT danach für 4 Wochen 2-wöchentlich Diff-BB, (falls präexistente patholog. Werte/Organproblematik vorliegend, wöchentlich auch Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, E´lyte, danach 4 wöchentliche Kontrollen)

Dosismodifikationen:

- Bei schlechter Verträglichkeit/ relevanter Leberwerterhöhung o.ä. Therapiepause, danach:

1. **Dosisreduktion:** **Rucaparib 500 mg (2x250 mg) / 2x tägl.**
2. **Dosisreduktion:** **Rucaparib 400 mg (2x200 mg) / 2x tägl.**
3. **Dosisreduktion:** **Rucaparib 300 mg (1x300 mg) / 2x tägl.**

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

11. Pegliposomales Doxorubicin

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Rezidivtherapie des Ovarial- und Mammakarzinoms

Dosierung: **Peglipos. Doxorubicin** **40 mg/m²** i.v. Tag 1

(Einzelfallentscheidung) oder

Peglipos. Doxorubicin **50 mg/m²** i.v. Tag 1

Begleitmedikation: bei Bedarf 8 mg Dexamethason in 50 ml NaCl 0,9% i.v.
2 mg Clemastin in 50 ml NaCl 0,9%

Therapieintervall: 28 Tage

Notwendige Untersuchungen: wöchentlich Diff-BB, (falls präexistente patholog. Werte/Organproblematik vorliegend, wöchentlich auch Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, E´lyte; ansonsten immer vor jedem Zyklus)
EKG, Herzecho (falls klinisch erforderlich)

Zeit-(punkt)		Dauer
	500 ml Jonosteril im Doppellauf	
- 30’	8 mg **Dexamethason** in 50 ml NaCl 0,9%#	10’
- 20’	2 mg **Clemastin** i.v. in 50 ml NaCl 0,9%	10’
0	**peglipos. Doxorubicin 40 mg/m²** in 250 ml G5%	60’*
	oder	
0	**peglip. Doxorubicin 50 mg/m²** in 500 ml G5%	60’*

**** bei erster Applikation Infusionsgeschwindigkeit nicht über 1mg/min!***
 # bei Bedarf

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung _____

Bemerkungen _____

12. Topotecan

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Palliative Therapie des Ovarialkarzinoms

Dosierung: **Topotecan*** **1,25 mg/m²** i.v. Tag 1 – 5

Begleitmedikation: bei Bedarf: 8 mg Dexamethason in 50 ml NaCl 0,9%

Therapieintervall: 21 Tage

Notwendige Untersuchungen: wöchentlich Diff-BB, (falls präexistente patholog. Werte/Organproblematik vorliegend, wöchentlich auch Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, E´lyte; ansonsten immer vor jedem Zyklus)

Zeit-(punkt)		Dauer
	500 ml Jonosteril im Doppellauf	
- 30'	8 mg **Dexamethason** in 50 ml NaCl 0,9%#	10'
0	**Topotecan 1,25 mg/m²** in 100 ml NaCl 0,9%	30'

bei Bedarf
bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP p.o.

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung: _____

Bemerkungen: _____

* Cave bei Niereninsuffizienz: Dosierung anpassen:

GFR <20ml/min: kein Topotecan; GFR 20-40 ml/min: Dosis 0,75 mg/m²

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

13. Pegliposomales Doxorubicin + Bevacizumab

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Rezidivtherapie des platinresistenten Ovarialkarzinoms (vorher noch keine Bevacizumab-Therapie erfolgt)

Dosierung:

pegliposomales Doxorubicin	**40 mg/m²**	i.v. Tag 1, q28
Bevacizumab	**10 mg/ kg KG**	i.v. Tag 1, q14

bis zum Progress od. NW

Begleitmedikation: bei Bedarf 8 mg Dexamethason in 50 ml NaCl 0,9% i.v.
2 mg Clemastin in 50 ml NaCl 0,9%

Therapieintervall: 28 Tage

Notwendige Untersuchungen: wöchentlich Diff-BB, (falls präexistente patholog. Werte/Organproblematik vorliegend, wöchentlich auch Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, E´lyte; ansonsten immer vor jedem Zyklus)
EKG, Herzecho (falls klinisch erforderlich)
Vor jeder Bevacizumabapplikation RR und U-Stix

Zeit-(punkt)		Dauer
0	**Bevacizumab 15 mg/kgKG in 100 ml** NaCl 0,9%	**90'#**
+90'	**500 ml Jonosteril im Doppellauf**	
90'	**8 mg Dexamethason** in 50 ml NaCl 0,9%	**10'**
90'	**2 mg Clemastin i.v.** in 50 ml NaCl 0,9%	**10'**
+120'	**peglipos. Doxorubicin 40 mg/m²** in 250 ml G5%	**60'***

bei erster Applikation Infusionsgeschwindigkeit nicht über 1mg/min!

bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP p.o.

bei guter Verträglichkeit in den Folgezyklen auf 60->30 Minuten reduzierbar

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung: _____

Bemerkungen: _____

14. Topotecan + Bevacizumab

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Palliative Therapie des platinresistenten Ovarialkarzinoms (vorher noch keine Bevacizumab-Therapie erfolgt)

Dosierung: **Topotecan* 1,25 mg/m²** i.v. Tag 1 – 5
Bevacizumab 15 mg/kg KG i.v. Tag 1; q21 bis zum Progreß od. NW

Begleitmedikation: bei Bedarf: 8 mg Dexamethason in 50 ml NaCl 0,9%

Therapieintervall: 21 Tage

Notwendige Untersuchungen: wöchentlich Diff-BB, (falls präexistente patholog. Werte/Organproblematik vorliegend, wöchentlich auch Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, E´lyte; ansonsten immer vor jedem Zyklus)

Zeit-(punkt)		Dauer
0	**Bevacizumab 15 mg/kgKG in 100 ml NaCl 0,9%**	90'#
90'	**500 ml Jonosteril im Doppellauf**	
90'	8 mg **Dexamethason** in 50 ml NaCl 0,9%	10'*
120'	**Topotecan 1,25 mg/m²** in 100 ml NaCl 0,9%	30'

bei guter Verträglichkeit den 2. Zyklus Infusionszeit auf 60 Minuten und ab dem 3. Zyklus auf 30 Minuten reduzierbar
* bei Bedarf

bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP p.o.

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung _____

Bemerkungen _____

* Cave bei Niereninsuffizienz: Dosierung anpassen:
GFR <20ml/min: keine Topotecan; GFR 20-40 ml/min: Dosis 0,75 mg/m²

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

15. Paclitaxel + Bevacizumab

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Rezidivtherapie des platinresistenten Ovarialkarzinoms (vorher noch keine Bevacizumab-Therapie erfolgt)

Dosierung:
Paclitaxel 80 mg/m² i.v. Tag 1
Bevacizumab 10 mg/ kg KG i.v. Tag 1, q14 bis zum Progreß od. NW

Begleitmedikation: bei Bedarf

Therapieintervall: 7 Tage

Notwendige Untersuchungen: wöchentlich Diff-BB, (falls präexistente patholog. Werte/Organproblematik vorliegend, wöchentlich auch Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, E´lyte; ansonsten immer vor jedem 3. Zyklus)

Zeit-(punkt)		Dauer
0	**Bevacizumab 15 mg/kgKG in 100 ml NaCl 0,9%**	90'#
	500 ml Jonosteril im Doppellauf	
+ 90'	4 mg **Dexamethason** in 50 ml NaCl 0,9%	10'
+100'	2 mg **Clemastin** i.v. + 50 mg **Ranitidin** i.v. in 50 ml NaCl 0,9%	10'
+ 120'	**Paclitaxel 80 mg/m²** in 250 ml NaCl 0,9% mit PVC-freiem Beutel + Leitung mit Filter (Start mit Infusionsrate 50 ml/h, langsame Steigerung)	1h

bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP p.o.

bei guter Verträglichkeit den 2. Zyklus Infusionszeit auf 60 Minuten und ab dem 3. Zyklus auf 30 Minuten reduzierbar

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung _____

Bemerkungen _____

16. Pegliposomales Doxorubicin + Trabectedin

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Intermediär platinsensibles Ovarialkarzinomrezidiv (PFS 6-12 Monate nach letzter platinhaltiger Therapie) bei Kontraindikation gegen platinhaltige Kombinationschemotherapie

Dosierung:

Pegliposomales Doxorubicin 30 mg/m^2 i.v. Tag 1
Trabectedin 1,1 mg/m^2 i.v. Tag 1

Therapie über zentralvenösen Zugang (Port oder ZVK)

Begleitmedikation:
20 mg Dexamethason +
1 mg Granisetron in 50 ml NaCl 0,9%
2 mg **Clemastin** i.v. in 50 ml NaCl 0,9%
Dexamethason am Vorabend 4mg p.o.

Therapieintervall: 21 Tage

Notwendige Untersuchungen:
wöchentlich Diff-BB, (falls präexistente patholog. Werte/Organproblematik vorliegend, wöchentlich auch Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, E´lyte; ansonsten immer vor jedem Zyklus)
EKG, Herzecho (falls klinisch erforderlich)

Zeit-(punkt)		Dauer
	500 ml Jonosteril im Doppellauf	
- 30'	20 mg **Dexamethason** in 50 ml NaCl 0,9%	10'
	2 mg **Clemastin** i.v.	10'
	+1 mg **Granisetron** i.v. in 50 ml NaCl 0,9%	
0	**Peglipos. Doxorubicin 30 mg/m^2** in 250 ml G5%	**1,5h**
90'	**Trabectedin 1,1 mg/m^2** in 500 ml Glucose 5%	**3,0h**

Tag 2/3/4: (1-0-0) Dexamethason 8 mg/ 4 mg/ 2 mg p.o.
bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP p.o.

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung/Bemerkungen_____

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

17. Etoposid i.v.

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Palliative Therapie des Ovarialkarzinoms

Dosierung: **Etoposid 130 mg/m²** i.v. Tag 1-3

Begleitmedikation: 8 mg Dexamethason in 50 ml NaCl 0,9%

Therapieintervall: 28 Tage

Notwendige Untersuchungen: wöchentlich Diff-BB, (falls präexistente patholog. Werte/Organproblematik vorliegend, wöchentlich auch Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, E´lyte; ansonsten immer vor jedem Zyklus)

Zeit-(punkt)		Dauer
	500 ml Jonosteril im Doppellauf	
- 10’	8 mg **Dexamethason p.o.** in 50 ml NaCl 0,9%	10’
0	**Etoposid 130 mg/m²** in 500 ml NaCl 0,9%	2h

bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP p.o.

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung: _____

Bemerkungen: _____

18. Etoposid oral

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Palliative Therapie des Ovarialkarzinoms

Dosierung: **Etoposid 50 mg** p.o. Tag 1 - 14 q21d

Begleitmedikation: bei Bedarf Antiemetika

Therapieintervall: 21 Tage

Notwendige Untersuchungen: wöchentlich Diff-BB, (falls präexistente patholog. Werte/Organproblematik vorliegend, wöchentlich auch Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, E´lyte; ansonsten immer vor jedem Zyklus)

Dosismodifikationen:

- Bei guter Verträglichkeit ggf.

  Eskalation: Etoposid 50 mg p.o. **Tag 1 – 21** **q21d**

- Bei schlechter Verträglichkeit:

  Reduktion: Etoposid 50 mg p.o. **Tag 1 – 7** **q14d**

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung _____

Bemerkungen _____

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

19. Paclitaxel - weekly

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Rezidivtherapie des Ovarialkarzinoms

Dosierung: **Paclitaxel** **80 mg/m²** i.v. Tag 1

Begleitmedikation: bei Bedarf

Therapieintervall: 7 Tage

Notwendige Untersuchungen: wöchentlich Diff-BB, (falls präexistente patholog. Werte/Organproblematik vorliegend, wöchentlich auch Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, E´lyte; ansonsten immer vor jedem 3. Zyklus)

Zeit-(punkt)		Dauer
	500 ml Jonosteril im Doppellauf	
- 30’	4 mg **Dexamethason** in 50 ml NaCl 0,9%	10’
- 20’	2 mg **Clemastin** i.v. + 50 mg **Ranitidin** i.v. in 50 ml NaCl 0,9%	10’
0	**Paclitaxel 80 mg/m²** in 250 ml NaCl 0,9% mit PVC-freiem Beutel + Leitung mit Filter (Start mit Infusionsrate 50 ml/h, langsame Steigerung)	1h

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung _____

Bemerkungen _____

20. Gemcitabin

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Palliative Therapie des Ovarialkarzinoms

Dosierung: **(1) Gemcitabin 1250 mg/m²** i.v. Tag 1, 8

oder:

(2) Gemcitabin 1000 mg/m² i.v. Tag 1, 8, 15

Begleitmedikation: bei Bedarf: 8 mg Dexamethason in 50 ml NaCl 0,9% i.v.

Therapieintervall: 21 Tage bei (1) bzw. 28 Tage bei (2)

Notwendige Untersuchungen: wöchentlich Diff-BB, (falls präexistente patholog. Werte vorliegend, wöchentlich auch Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, E´lyte; ansonsten immer vor jedem Zyklus)

Zeit-(punkt)		Dauer
	500 ml Jonosteril im Doppellauf	
0	**Gemcitabin 1250 mg/m²** in 250 ml NaCl 0,9%	30’
	oder: (nicht Zutreffendes streichen)	
0	**Gemcitabin 1000 mg/m²** in 250 ml NaCl 0,9%	30’

bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP p.o.

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung _____

Bemerkungen _____

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

21. Treosulfan

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Pallitative Therapie des Ovarialkarzinom (> 2nd-line)

Dosierung: **Treosulfan 7 g/m²** i.v. Tag 1
oder (nicht Zutreffendes streichen)
Treosulfan 600 mg/m² p.o. d1-28 q56

Begleitmedikation: (bei i.v. Therapie) Dexamethason 8 mg in 50 ml NaCl 0,9%

Therapieintervall: **28 Tage**

Notwendige Untersuchungen: wöchentlich Diff-BB, (falls präexistente patholog. Werte/Organproblematik vorliegend, wöchentlich auch Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, E´lyte; ansonsten immer vor jedem Zyklus)

Zeit-(punkt)		Dauer
	500 ml Jonosteril im Doppellauf	
- 30’	8 mg **Dexamethason** in 50 ml NaCl 0,9%	10’
0	**Treosulfan 7 g/m²** in 250 ml NaCl 0,9%	30’

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung _____

Bemerkungen _____

22. Mitoxantron intraperitoneal

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Palliation bei malignem Aszites

Dosierung: **Mitoxantron 15 mg/m²**

Begleitmedikation: Abdominalspülung vor der Therapie

Therapieintervall: i. d. R. Einmalbehandlung
(im Einzelfall Wdh. nach Effekt mgl., mindestens jedoch 21 Tage Intervall)

Notwendige Untersuchungen: Labor: Diff-BB, Kreatinin, Bilirubin, GPT / GOT, Elektrolyte, Gesamteiweiß / Albumin, Gerinnung,
Histo- bzw. zytologische Sicherung einer Peritonealkarzinose
Abdominalsonographie durch Gyn. (z.A. multipler Kammerungen)

Zeit-(punkt)		Dauer
Tag - 1	Sonographisch gesteuerte therapeutische Aszitespunktion (Peritofix®- Katheter)	
bis Tag 0	Aszites vollständig ablaufen lassen	18 – 24h
- 1h	Spülung des Abdomens mit 2000 ml *körperwarmem* (30°C) Jonosteril i.p.	30’
-30’	Spülflüssigkeit möglichst vollständig ablaufen lassen	30’
-15	1 mg Granisetron + 8 mg Dexamethason in 50 ml NaCl 0,9% i.v.	10’
0	**Mitoxantron 15 mg/m²** in 1500ml *körperwarmem* (30°C) NaCl 0,9% anschließend Peritofix® abstöpseln	30’
30’	Wechsellagerung der Pat.	6 – 8h
9h	wenn keine Komplikationen auftreten, Mitoxantronlösung i.p. belassen und Peritofix® entfernen	

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung _____

Bemerkungen _____

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

2. Chemo- und andere Therapien beim Mammakarzinom

A. Neo-/Adjuvante Therapieregime

1. Epirubicin/ Cyclophosphaphamid (EC)

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: (Neo-) adjuvante Therapie beim Mammakarzinom

Dosierung:

4 Zyklen

Epirubicin	**90 mg/m²**	i.v. Tag 1,	q14 oder q21
Cyclophosphamid	**600 mg/m²**	i.v. Tag 1,	q14 oder q21

Begleitmedikation:

Netupitant/Palonosetron 300 mg/0,5 mg p.o.
8 mg Dexamethason in 50 ml NaCl 0,9% i.v.;
Mesna 400 mg i.v. Bolus; Mesna mg p.o. nach 4 und 8 Stunden

Therapieintervall: **14 oder 21 Tage**

Notwendige Untersuchungen:

EKG/♥-Echo
wöchentlich Diff-BB, (falls präexistente patholog. Werte/Organproblematik vorliegend, wöchentlich auch Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, E´lyte; ansonsten immer vor jedem Zyklus)
neoadjuvant: Responsebeurteilung jew. nach 2 Zyklen

Achtung: Applikation nur über zentralvenöses Portsystem (oder ZVK)!

Die Chemotherapieprotokolle der anschliessenden Taxantherapien +/- Biologicals werden im Folgenden einzeln aufgeführt.

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

EC (Zyklus 1-4)

Zeit-(punkt)		Dauer
- 60’	**Netupitant/Palonosetron** 300 mg/0,5 mg p.o. **500 ml Jonosteril im Doppellauf**	
- 30’	8 mg **Dexamethason** in 50 ml NaCl 0,9%	10’
0	**Epirubicin 90 mg/m^2** i.v.	20’
+ 60’	**Mesna*** 400 mg i.v.	Bolus
+ 65’	**Cyclophosphamid 600 mg/m^2** in 500 ml NaCl 0,9%	30’- 60’
+ 4h	**Mesna*** 400 mg p.o.	
+ 8h	**Mesna*** 400 mg p.o.	
Tag 2/3/4:	Olanzapin 5mg/d (Cave: Zulassung!); bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP p.o.	
Tag 2:	Langwirksames GCSF bei q14;	

Alternative Antiemese: Bei Verwendung von Aprepitant, Tag 1: 1,0 mg Granisetron und jeweils an Tag 2/3/4:(1-0-0) Dexamethason 4 mg/ 2 mg/ 1 mg p.o.

* Mesna-Dosierung (% der Cyclo-Dosis): Zeitpunkt 0h: 20% i.v.; 2h: 40% oral; 8h: 40% oral

Indikation bei Cyclophosphamid-Dosierung über 10mg/kg KG und bei Risikopatienten (Z.n. Radiatio kleines Becken, Zystitis bei vorangegangener Therapie mit Ifosfamid, Cyclophosphamid oder Trofosfamid, sowie Patienten mit Harnwegserkrankungen in der Anamnese) Mesna-Applikation erforderlich (auf-/abgerundet auf 200/300/400/500mg p.o.)

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung _____

Bemerkungen _____

2. EC→Docetaxel + Trastuzumab/ Pertzumab

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: (Neo-) adjuvante Therapie beim Her2+ Mammakarzinom

Dosierung:

4 Zyklen

Epirubicin	**90 mg/m²**	i.v. Tag 1, q14 oder q21
Cyclophosphamid	**600 mg/m²**	i.v. Tag 1, q14 oder q21

➔ **Siehe Seite 33**

gefolgt von 4 Zyklen

Docetaxel	**75 mg/m²***	i.v. Tag 1,	q21
+ Trastuzumab	**6 mg/kg**	i.v. Tag 1,	q21
(Loading Dose von 8 mg/kg bei 1. Gabe)			
+ Pertzumab	**420 mg**	i.v. Tag 1,	q21
(Loading Dose von 840 mg bei 1. Gabe)			

Begleitmedikation: 2x 8 mg Dexamethason p.o. am Tag vor Doc;
8 mg Dexamethason in 50 ml NaCl 0,9% vor Doc
unter Trastuzumab/ Pertzumab Antipyretika bei infusionsbedingter (grippeartiger) Reaktion

Therapieintervall: **14/21 Tage EC, 21 Tage Docetaxel/Pertuzumab/Trastuzumab, Pertuzumab bis zu 6x neoadjuvant, Trastuzumab post-OP Komplettierung der Gesamttherapie bis 1 Jahr bzw. 18 Zyklen; Pertuzumab post-OP bei high-risk (HR- oder pN+), Komplettierung der Gesamttherapie bis 1 Jahr bzw. 18 Zyklen**

Notwendige Untersuchungen: EKG/♥-Echo, während Trastuzumab: ♥-Echo alle 3 Monate
wöchentlich Diff-BB, (falls präexistente patholog. Werte/Organproblematik vorliegend, wöchentlich auch Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, E´lyte; ansonsten immer vor jedem Zyklus)
neoadjuvant: Responsebeurteilung jew. nach 2 Zyklen

Achtung: *in Analogie zu Neosphere ggf. Eskalation auf 100 mg/m²; ggf. primär G-CSF Prophylaxe erwägen

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

Für Ablauf EC Therapie (Zyklus 1-4) siehe Seite 35

Docetaxel (Zyklus 5-8) + Trastuzumab/ Pertuzmab

Zeit-(punkt)		Dauer
Tag – 1	2 x 8 mg **Dexamethason** p.o.	
Tag 1 **0'**	**Pertuzumab 420 mg** in 250 ml NaCl 0,9% (**840 mg** Loading-Dose Zyklus 1)	(60') 30'
(+60') +30'	**Trastuzumab 6 mg/kg KG** in 250 NaCl 0,9 % i.v. (**8 mg/kg KG** Loading-Dose Zyklus 1)	(90') 30'
(+150') +60'	8 mg Dexamethason p.o. morgens oder i.v. in 50 ml NaCl 0,9% 500 ml Jonosteril im Doppellauf	10'
(+180') +90'	**Docetaxel 75 mg/m^2** in 250 ml NaCl 0,9%	60'
+8h	8 mg Dexamethason p.o.	

Tag 2/3/4: (1-0-0) Dexamethason 8 mg/ 4 mg/ 2 mg p.o.
bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP p.o.

Achtung:
Infusionsdauer Loading-Dose: Pertuzumab: 60'; Trastuzumab 90'.
Loading-Dose Wiederholung nach Therapieintervall >4 Wochen für Trastuzumab, >6 Wochen für Pertuzumab.
Bei der 1. Applikation von Trastuzumab muss die Patientin nach Ende der Infusion noch mindestens 6 h nachbeobachtet werden.

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung _____

Bemerkungen _____

3. EC → Paclitaxel + Trastuzumab/Pertzumab

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: (Neo-) adjuvante Therapie beim Her2+ Mammakarzinom

Dosierung:

4 Zyklen

Epirubicin	**90 mg/m²**	i.v. Tag 1,	q14, oder q21
Cyclophosphamid	**600 mg/m²**	i.v. Tag 1,	q14, oder q21

gefolgt von 12 Zyklen Paclitaxel weekly

Paclitaxel	**80 mg/m²**	i.v. Tag 1,	q7
+ Trastuzumab	**6 mg/kg**	i.v. Tag 1,	q21
(Loading Dose von 8 mg/kg bei 1. Gabe)			
+ Pertzumab	**420 mg**	i.v. Tag 1,	q21
(Loading Dose von 840 mg bei 1. Gabe)			

Begleitmedikation: 4 mg Dexamethason + 2 mg Clemastin + 50 mg Ranitidin i.v. in 50 ml NaCl 0,9%; unter Trastuzumab Antipyretika bei infusionsbedingter (grippeartiger) Reaktion

Therapieintervall: **14/ 21 Tage bei EC, 7 Tage bei Paclitaxel, 21 Tage Pertuzumab/Trastuzumab, Pertuzumab nur 6x neoadjuvant, Pertuzumab post-OP bei high-risk (HR- oder pN+) bis Kompletierung von Gesamttherapie von 1 Jahr bzw. 18 Zyklen, Trastuzumab post-OP bis Kompletierung von Gesamttherapie von 1 Jahr bzw. 18 Zyklen**

Notwendige Untersuchungen: EKG/♥-Echo, während Trastuzumab: ♥-Echo alle 3 Monate
wöchentlich Diff-BB, (falls präexistente patholog. Werte/Organproblematik vorliegend, wöchentlich auch Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, E´lyte; ansonsten immer vor jedem Zyklus)
neoadjuvant: Responsebeurteilung jew. nach 2 Zyklen EC, 6x Pac

Achtung: Applikation EC nur über zentralvenöses Portsystem (oder ZVK)!

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

Für Ablauf EC Therapie (Zyklus 1-4) siehe Seite 35

Paclitaxel weekly (12 Zyklen) + Trastuzumab/Pertuzumab

Zeit-(punkt)		Dauer
	500 ml Jonosteril im Doppellauf	
- 30’	4 mg **Dexamethason** in 50 ml NaCl 0,9%	10’
- 20’	2 mg **Clemastin** i.v. + 50 mg **Ranitidin** i.v. in 50 ml NaCl 0,9%	10’
0	**Paclitaxel** 80 mg/m^2 in 500 ml NaCl 0,9% mit PVC-freiem-Beutel + Leitung mit Filter (Start mit Infusionsrate 50ml/h, langsame Steigerung)	60’
+60’	**Pertuzumab 420 mg** in 250 ml NaCl 0,9% (**840 mg** Loading-Dose Zyklus 1)	(60’) 30’
(+120’) +90’	**Trastuzumab 6 mg/kg KG** in 250 NaCl 0,9 **%** i.v. (**8 mg/kg KG** Loading-Dose Zyklus 1)	(90’) 30’

bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP p.o.

Achtung:
Infusionsdauer Loading-Dose: Pertuzumab: 60’; Trastuzumab 90’.
Loading-Dose Wiederholung nach Therapieintervall >4 Wochen für Trastuzumab, >6 Wochen für Pertuzumab.

Bei der 1. Applikation von Trastuzumab muss die Patientin nach Ende der Infusion noch mindestens 6 h nachbeobachtet werden.

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung: _____

Bemerkungen:_____

4. TCbH+P– Docetaxel + Carboplatin + Trastuzumab/ Pertzumab

Therapieverlauf

Patientin

Indikation:

(Neo-) adjuvante Therapie beim Her2+ Mammakarzinom insbesondere bei kardialer Anamnese oder Z.n. Anthrazyklin

Dosierung:

6 Zyklen:

Docetaxel	**75 mg/m²**	i.v., Tag 1, q21
Carboplatin	**AUC 6**	i.v., Tag 1, q21
+ Trastuzumab	**6 mg/kg**	i.v., Tag 1, q21

(Loading Dose von 8 mg/kg bei 1. Gabe)

+ Pertzumab	**420 mg**	i.v., Tag 1, q21

(Loading Dose von 840 mg bei 1. Gabe)

Begleitmedikation:

2x 8 mg Dexamethason p.o. am Tag vorher
Netupitant/Palonosetron 300 mg/0,5 mg p.o.
8 mg Dexamethason 50 ml NaCl 0,9 % i.v.
Antipyretika bei infusionsbedingter (grippeartiger) Reaktion unter Trastuzumab

Therapieintervall:

21 Tage bei TCbH, 21 Tage Pertuzumab/Trastuzumab, Pertuzumab nur 6x neoadjuvant, Pertuzumab post-OP bei high-risk (HR- oder pN+) bis Kompletierung von Gesamttherapie von 1 Jahr bzw. 18 Zyklen, Trastuzumab post-OP bis Kompletierung von Gesamttherapie von 1 Jahr bzw. 18 Zyklen

Notwendige Untersuchungen:

EKG / ♥-Echo, unter Trastuzumab alle 3 Monate,
wöchentlich Diff-BB, (falls präexistente patholog. Werte/Organproblematik vorliegend, wöchentlich auch Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, E´lyte; ansonsten immer vor jedem Zyklus)
neoadjuvant: Responsebeurteilung jeweils nach 2 Zyklen

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

TCbH+P– Docetaxel + Carboplatin + Trastuzumab/ Pertzumab

Zeit-(punkt)		Dauer
Tag - 1	2x 8 mg Dexamethason p.o.	
0’ 0’	**Netupitant/Palonosetron** 300 mg/0,5 mg p.o. **Pertuzumab 420 mg** in 250 ml NaCl 0,9% (**840 mg** Loading-Dose Zyklus 1)	(60’) 30’
(+60’) +30’	**Trastuzumab 6 mg/kg KG** in 250 NaCl 0,9 **%** i.v. (**8 mg/kg KG** Loading-Dose Zyklus 1)	(90’) 30’
(+150’) +60’	500 ml Jonosteril im Doppellauf	
	8 mg **Dexamethason** in 50 ml NaCl 0,9 %	10’
(+180) +90’	**Docetaxel 75 mg/m^2** in 250 ml NaCl 0,9 %	60’
(+240’) +150’	**Carboplatin AUC 6** in 250 ml Glucose 5 %	30’-60’
+8h	8 mg Dexamethason	
	bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP p.o.	
Tag 2:	Langwirksames G-CSF erwägen	

Alternative Antiemese: Bei Verwendung von Aprepitant, Tag 1: 1,0 mg Granisetron und jeweils an Tag 2/3/4:(1-0-0) Dexamethason 4 mg/ 2 mg/ 1 mg p.o.

Achtung:
Infusionsdauer Loading-Dose: Pertuzumab: 60’; Trastuzumab 90’.
Loading-Dose Wiederholung nach Therapieintervall >4 Wochen für Trastuzumab,
>6 Wochen für Pertuzumab.

Bei der 1. Applikation von Trastuzumab muss die Patientin nach Ende der Infusion noch mindestens 6 h nachbeobachtet werden.

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung: _____

Bemerkungen:_____

5. Docetaxel + Cyclophosphamid

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Adjuvante (z.B. bei KI gegen Anthrazykline, kardialer Belastung) Therapie des Mammakarzinoms

Dosierung: **Docetaxel** **75 mg/m²** i.v. Tag 1, q21

Cyclophosphamid **600 mg/m²** i.v. Tag 1, q21

Begleitmedikation: 2x 8 mg Dexamethason p.o. am Vortag
1 mg Granisetron + 8 mg Dexamethason in 50 ml NaCl 0,9 % i.v.
vor Doc Mesna (20% als Bolus vor Cyclo; je 40% nach 4 und 8h p.o.)

Therapieintervall: 21 Tage

Therapiedauer: 4 -6 Zyklen

Notwendige Untersuchungen: wöchentlich Diff-BB, (falls präexistente patholog. Werte/Organproblematik vorliegend, wöchentlich auch Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, E´lyte; ansonsten immer vor jedem Zyklus)

Zeit-(punkt)		Dauer
Tag - 1	2x 8 mg Dexamethason p.o.	
	500 ml Jonosteril im Doppellauf	
-30’	1,0 mg **Granisetron** + 8 mg **Dexamethason** in 50 ml NaCl 0,9 %	10’
0	**Docetaxel 75 mg/m²** in 250 ml NaCl 0,9 %	60’
-5’	**Mesna***	
+ 60’	**Cyclophosphamid 600 mg/m²** in 500 ml NaCl 0,9 %	30’-60’
+ 4/8h	**Mesna***	
+8h	8 mg Dexamethason	

Tag 2/3/4: Dexamethason 8 mg/ 4 mg/ 2 mg p.o.; bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP p.o.
Tag 2: Langwirksames G-CSF s.c.

* Mesna-Dosierung (% der Cyclo-Dosis):
Zeitpunkt 0h: 20% i.v.; 2h: 40% oral; 6h: 40% oral
Indikation bei Cyclophosphamid-Dosierung über 10mg/kg KG und bei Risikopatienten (Z.n. Radiatio kleinen Beckens, Zystitis bei vorangegangener Therapie mit Ifosfamid, Cyclophosphamid oder Trofosfamid, sowie Patienten mit Harnwegserkrankungen in der Anamnese zu verabreichen) Mesna-Applikation erforderlich (auf-/abgerundet auf 200/300/400/500mg p.o.)

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung _____

Bemerkungen _____

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

6. EC dd → Paclitaxel dd - (dosisdicht)

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Adjuvante dosisdichte Therapie des Mammakarzinoms

Dosierung:

4 Zyklen dosisdicht

Epirubicin	**90 mg/m²**	i.v. Tag 1,	q14
Cyclophosphamid	**600 mg/m²**	i.v. Tag 1,	q14

gefolgt von 4 (6) Zyklen dosisdicht

Paclitaxel	**175 mg/m²**	i.v. Tag 1,	q14

oder

gefolgt von 12 Zyklen

Paclitaxel	**80 mg/m²**	i.v. Tag 1,	q7

Begleitmedikation: 20 mg Dexamethason + 2 mg Clemastin + 50 mg Ranitidin i.v. in 50 ml NaCl 0,9% bei Pac 175 mg/m²
4 mg Dexamethason + 2 mg Clemastin + 50 mg Ranitidin i.v. in 50 ml NaCl 0,9% bei Pac 80 mg/m²

Therapieintervall: **14 Tage dosisdicht, oder 7 Tage bei Pac weekly**

Notwendige Untersuchungen: EKG/♥-Echo
wöchentlich Diff-BB, (falls präexistente patholog. Werte/Organproblematik vorliegend, wöchentlich auch Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, E´lyte; ansonsten immer vor jedem Zyklus)

Achtung: Applikation EC nur über zentralvenöses Portsystem (oder ZVK)!

Für Ablauf EC Therapie (Zyklus 1-4) siehe Seite 35

Paclitaxel (4 Zyklen) dosisdicht

Zeit-(punkt)		Dauer
	500 ml Jonosteril im Doppellauf	
- 30’	20 mg **Dexamethason** in 50 ml NaCl 0,9%	10’
- 20’	2 mg **Clemastin** i.v. + 50 mg **Ranitidin** i.v. in 50 ml NaCl 0,9%	10’
0	**Paclitaxel 175 mg/m²** in 500 ml NaCl 0,9%	3h

mit PVC-freiem Beutel + Leitung mit Filter Infusionsgeschwindigkeit mit 50 ml/h beginnen!

Tag 2/3/4: (1-0-0) Dexamethason 8 mg/ 4 mg/ 2 mg p.o.
bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP p.o

Tag 2: Langwirksames GCSF s.c.

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung _____

Bemerkungen _____

Paclitaxel (12 Zyklen) weekly

Zeit-(punkt)		Dauer
	500 ml Jonosteril im Doppellauf	
- 30’	4 mg **Dexamethason** in 50 ml NaCl 0,9%	10’
- 20’	2 mg **Clemastin** i.v. 50 mg **Ranitidin** i.v. in 50 ml NaCl 0,9%	10’
0	**Paclitaxel** 80 mg/m² in 500 ml NaCl 0,9% mit PVC-freiem-Beutel + Leitung mit Filter (Start mit Infusionsrate 50ml/h, langsame Steigerung)	60’

bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP p.o

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung _____

Bemerkungen_____

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

7. ETC- Epirubicin → Paclitaxel → Cyclophosphamid
(sequentiell, dosiseskaliert, intervallverkürzt)

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: (Neoadjuvante), adjuvante Therapie des nodal positiven Mammakarzinoms (≥ N+) mit 4+ befallenen LK; <65 Jahre

Dosierung:

Epirubicin	**150 mg/m²**	i.v. Woche 0 / 2 / 4
Paclitaxel	**225 mg/m²**	i.v. Woche 6 / 8 / 10
Cyclophosphamid	**2000 mg/m²**	i.v. Woche 12 / 14 / 16

Begleitmedikation: **s. Protokoll**

Therapieintervall: 14 Tage, im Intervall wöchentlich Diff-BB

Notwendige Untersuchungen:
EKG/♥-Echo, ggfs. im Verlauf
wöchentlich Diff-BB, (falls präexistente patholog. Werte/Organproblematik vorliegend, wöchentlich auch Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, E´lyte; ansonsten immer vor jedem Zyklus)
neoadjuvant: Responsebeurteilung jeweils nach 3x E, 3x Pac, 3x C

Achtung: Applikation nur über zentralvenöses Portsystem!

ETC- Epirubicin → Paclitaxel → Cyclophosphamid

Zeit-(punkt)	Dauer	
Epirubicin	**(Wochen 0, 2, 4)**	
-60'	**Netupitant/Palonosetron** 300 mg/0,5 mg p.o.	
-15'	8 mg **Dexamethason** i.v.i n 50 ml NaCl 0,9% i.v.	10'
0	**Epirubicin 150 mg/m²** i.v.	20'
Tag 2:	Langwirksames GCSF s.c. bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP p.o	

Alternative Antiemese: Bei Verwendung von Aprepitant, Tag 1: 1,0 mg Granisetron und jeweils an Tag 2/3/4:(1-0-0) Dexamethason 4 mg/ 2 mg/ 1 mg p.o.

Paclitaxel	**(Wochen 6, 8, 10)**	
- 30'	20 mg **Dexamethason** in 50 ml NaCl 0,9%	10'
- 20'	2 mg **Clemastin** i.v. + 50 mg **Ranitidin** i.v. in 50 ml NaCl 0,9%	10'
0	**Paclitaxel 225 mg/m²** in 500 ml NaCl 0,9% (PVC-freies System, Filter, Start mit Infusionsrate 50ml/h, langsame Steigerung)	3h
Tag 2:	Langwirksames GCSF s.c.	

bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP p.o

Cyclophosphamid	**(Wochen 12, 14, 16)**	
-60'	**Netupitant/Palonosetron** 300 mg/0,5 mg p.o.	
-15'	8 mg **Dexamethason** i.v.	
	+ 1 mg **Granisetron** in 50 ml NaCl 0,9% i.v.	10'
0	Mesna 1 g i.v.	Bolus
	Cyclophosphamid 2000 mg/m² in 500 ml NaCl 0,9%	2h
+4h	Mesna (2,5 g/m²- 1 g) / 2 p.o.	
+ 8h	Mesna (2,5 g/m²- 1 g) / 2 p.o.	
Tag 2:	Langwirksames GCSF s.c.	

Alternative Antiemese: Bei Verwendung von Aprepitant, Tag 1: 1,0 mg Granisetron und jeweils an Tag 2/3/4:(1-0-0) Dexamethason 4 mg/ 2 mg/ 1 mg p.o.

Tag 5-12: 2x 500 mg Ciprofloxacin p.o.; bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP p.o

Alternative Antiemese: wie bei Epirubicin s.o.

Achtung: Applikation nur über zentralvenöses Portsystem!

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung/ Bemerkungen: _____

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

8. EC → Paclitaxel + Carboplatin

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Neoadjuvante, adjuvante Therapie des triple-negativen Mammakarzinoms

Dosierung:

4 Zyklen

Epirubicin	**90 mg/m²**	i.v. Tag 1, q14
Cyclophosphamid	**600 mg/m²**	i.v. Tag 1, q14

gefolgt von 12 Zyklen Paclitaxel und 4 Zyklen Carboplatin

Paclitaxel	**80 mg/m²**	i.v. Tag 1q7
Carboplatin	**AUC 5**	i.v. Tag 1, q21
oder		
12x **Carboplatin**	**AUC 1,5-2**	i.v. Tag 1, q7

Begleitmedikation:
8 mg Dexamethason
+ 2 mg Clemastin + 50 mg Ranitidin i.v. in 50 ml NaCl 0,9%;
bei den Carboplatinzyklen (AUC 5):
Netupitant/Palonosetron 300 mg/0,5 mg p.o.
+ Neupogen 30 Mio IE für d2-5

Therapieintervall: **14 Tage bei EC, 7 Tage bei Paclitaxel, 21/ 7 Tage bei Carboplatin**

Notwendige Untersuchungen:
EKG/♥-Echo, während Trastuzumab: ♥-Echo alle 3 Monate
wöchentlich: Diff-BB
3-wöchentlich: Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, Urinstix, ggf. häufiger bei Bedarf
neoadjuvant: Responsebeurteilung jew. nach 2 Zyklen EC, 6x Pac bzw. 2x Carboplatin

Achtung: Applikation EC nur über zentralvenöses Portsystem (oder ZVK)!

Für Ablauf EC Therapie (Zyklus 1-4) siehe Seite 35

Paclitaxel weekly + Carboplatin

Zeit-(punkt)		Dauer
-60’	**Netupitant/Palonosetron** 300 mg/0,5 mg p.o. (bei den Carboplatinzyklen AUC5) 500 ml Jonosteril im Doppellauf	
- 30’	8 mg **Dexamethason** in 50 ml NaCl 0,9%	10’
- 20’	2 mg **Clemastin** i.v. 50 mg **Ranitidin** i.v. in 50 ml NaCl 0,9%	10’
0	**Paclitaxel** 80 mg/m^2 in 250 ml NaCl 0,9%	60’
	mit PVC-freiem Beutel + Leitung mit Filter Infusionsgeschwindigkeit mit 50 ml/h beginnen! *(Begleitmedikation bei Paclitaxel weekly nur bei Bedarf)*	
60’	**Carboplatin AUC 5** oder **AUC 2** in 250 ml Glucose 5 %	30’- 60’

Tag 2-5 (bei den Carboplatinzyklen AUC 5): Neupogen 30 Mio IE s.c.

bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP p.o

Alternative Antiemese: Bei Verwendung von Aprepitant, Tag 1: 1,0 mg Granisetron und jeweils an Tag 2/3/4: (1-0-0) Dexamethason 4 mg/ 2 mg/ 1 mg p.o.

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung: _____

Bemerkungen: _____

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

9. TAC – Docetaxel + Doxorubicin + Cyclophosphamid

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Neo-/adjuvante Therapie bei Mammakarzinom

Dosierung: 6 Zyklen

Doxorubicin	**50 mg/m²**	i.v.	Tag 1, q21
Cyclophosphamid	**500 mg/m²**	i.v.	Tag 1, q21
Docetaxel	**75 mg/m²**	i.v.	Tag 1, q21

Begleitmedikation: 2 x 8 mg Dexamethason p.o. am Vortag
Netupitant/Palonosetron 300 mg/0,5 mg p.o.
8 mg Dexamethason in 50 ml
NaCl 0,9%; Mesna*;

Therapieintervall: **21 Tage**

Untersuchungen: EKG/♥-Echo, ggf. im Verlauf
wöchentlich Diff-BB, (falls präexistente patholog. Werte/Organproblematik vorliegend, wöchentlich auch Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, E´lyte; ansonsten immer vor jedem Zyklus)
neoadjuvant: Responsebeurteilung jeweils nach 2 Zyklen

Achtung: Applikation EC nur über zentralvenöses Portsystem (oder ZVK)!

Zeit-(punkt)		Dauer
Tag - 1	2x 8 mg Dexamethason p.o.	
-60’	**Netupitant/Palonosetron** 300 mg/0,5 mg p.o. **1000 ml Jonosteril im Doppellauf**	
-30’ -5’	8 mg **Dexamethason** in 50 ml NaCl 0,9% **Mesna***	10’
0	**Doxorubicin 50 mg/m²** i.v.	20’
+ 60’	**Cyclophosphamid 500 mg/m²** i.v.	30’-60’
+ 2h	**Docetaxel 75 mg/m²** i.v. tropfenweiser Infusionsbeginn (über 5’)	60’
+ 2/6h	**Mesna***	
+ 8h	8 mg Dexamethason	

* Mesna-Dosierung (% der Cyclo-Dosis):

Zeitpunkt 0h: 20% i.v.; 2h: 40% oral; 6h: 40% oral
Indikation bei Cyclophosphamid-Dosierung über 10mg/kg KG und bei Risikopatienten (Z.n. Radiatio kleines Becken, Zystitis bei vorangegangener Therapie mit Ifosfamid, Cyclophosphamid oder Trofosfamid, sowie Patienten mit Harnwegserkrankungen in der Anamnese)
Mesna-Applikation erforderlich (auf-/abgerundet auf 200/300/400/500mg p.o.)

Tag 2/3/4: Olanzapin 5 mg/d (Cave: Zulassung!)
bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP p.o.
Tag 2: Langwirksames GCSF s.c.
Tag 5 – 12: **2x 500 mg** Ciprofloxacin p.o.

Begründung/ Bemerkungen: _____

10. Trastuzumab +/- Pertuzumab – Zielgerichtete Therapie nach abgeschlossener Chemotherapie

Therapieverlauf

Patientin

Indikation:

Adjuvante Therapie bei Mammakarzinom mit HER2-Überexpression (IHC-Score 3+ oder FISH positiv)
Nach abgeschlossener Chemotherapie bis Komplettierung von Gesamttherapie von 1 Jahr bzw. 18 Zyklen
CAVE: Pertuzumab post-OP bei high-risk (HR- oder pN+)

Dosierung:

Trastuzumab 6 mg/kg KG i.v. q21d
(Loading Dose von 8 mg/kg bei 1. Gabe)

Nach einer > 4-wöchigen Therapieintervall wird erneut mit der Loading-Dose (8 mg/kg) begonnen.

alternativ

Herceptin® 600 mg s.c. q21d
(Fixdosis, keine Geweichtsadaptation oder loading dose; über 3-5 min)

Pertuzumab 420 mg i.v. q21d
(Loading Dose von 840 mg bei 1. Gabe)

Nach einer > 6-wöchigen Therapieintervall wird erneut mit der Loading-Dose (840 mg) begonnen.

Begleitmedikation:

Antipyretika bei infusionsbedingter (grippeartiger) Reaktion

Notwendige Untersuchungen:

EKG,♥-Echo (LVEF) zu Therapiebeginn, danach alle 3 Monate
(s. 5. Supportivmaßnahmen unter 12.)

Achtung:

Bei der 1. Applikation von Trastuzumab muss die Patientin nach Ende der Infusion noch mindestens 6 h (Bei Folgeapplikationen 2h) nachbeobachtet werden, da in dieser Zeit noch verzögerte infusionsassoziierte Reaktionen auftreten können.

Zeit-(punkt)		Dauer
3-wöchentlich		
Zyklus 1		
0’	**Pertuzumab 840 mg** (Loading-Dose) in 250 ml NaCl 0,9 % i.v.	60’
+ 60’	**Trastuzumab 8 mg/kg KG** (Loading-Dose) in 250 ml NaCl 0,9 % i.v.	90’
ab Zyklus 2		
0’	**Pertuzumab 420 mg** in 250 ml NaCl 0,9 % i.v.	30’
+ 30’	**Trastuzumab 6 mg/kg KG** in 250 ml NaCl 0,9 % i.v.	30’

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

11. Trastuzumab Emtansin (T-DM1) – Zielgerichtete Therapie nach abgeschlossener Chemotherapie

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Adjuvante Therapie bei Mammakarzinom mit HER2-Überexpression (IHC-Score 3+ oder FISH positiv), nach abgeschlossener Chemotherapie unter Kombinationstherapie mit Trastuzumab/Pertuzumab ohne pathologische Komplettremission, bis Komplettierung von Gesamttherapie von 14 Zyklen

CAVE: Zulassung ausstehend
Kostenzusage beantragen in Analogie an KATHERINE-Studie

Dosierung: **Trastuzumab Emtansin 3,6 mg/kg KG** i.v. q21d

Begleitmedikation: Antipyretika bei infusionsbedingter (grippeartiger) Reaktion

Therapiedauer: 14 Zyklen
Start innerhalb 12 Wochen postoperativ

Notwendige Untersuchungen: wöchentlich Diff-BB, (falls präexistente patholog. Werte/Organproblematik vorliegend, wöchentlich auch Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, E´lyte; ansonsten immer vor jedem Zyklus)
EKG,♥-Echo (LVEF) zu Therapiebeginn, danach alle 3 Monate

Achtung: Bei der ersten Applikation von Trastuzumab Emtansin sollte die Patientin nach Ende der Infusion ca. 90 min beobachtet werden (verzögerte infusionsassoziierte Reaktionen); Beobachtungszeit in Folgezyklen 30 min nach Ende der Infusion

Zeit-(punkt)		Dauer
Zyklus 1		
Tag 1	**Trastuzumab Emtansin 3,6 mg/kg KG i.v.** in 250 ml 0,9% NaCl im PVC-freiem Infusionsbesteck mit 0,22 Mikron-In-lineFilter	90’
ab Zyklus 2		
Tag 1	**Trastuzumab Emtansin 3,6 mg/kg KG i.v.** in 250 ml 0,9% NaCl im PVC-freiem Infusionsbesteck mit 0,22 Mikron-In-lineFilter	30’

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung / Bemerkungen_____

B. *Therapieregime bei metastasierter Erkrankung*

1. Bevacizumab + Paclitaxel

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Metastasiertes Mammakarzinom

Dosierung:
☐ **Bevacizumab 10 mg/kg KG** i.v. Tag 1; q14
oder (Nicht Zutreffendes streichen)
☐ **Bevacizumab 15 mg/kg KG** i.v. Tag 1; q21

+ Paclitaxel 80 mg/m² i.v. Tag 1; q7

Begleitmedikation: 4 mg Dexamethason + 2 mg Clemastin + 50 mg Ranitidin i.v. in 50 ml NaCl 0,9%; ggf. antipyretische Therapie mit Paracetamol und verlängerte Überwachung

Therapieintervall: **21 bzw. 28 Tage**

Therapiedauer: bei SD oder Response bis zu erneuter PD, nach Beendigung der Chemotherapie ggf. Bevacizumab mono
Responsebeurteilung: Therapiebeginn und alle 6-9 Wochen bzw. bei V.a. Progression

Notwendige Untersuchungen: wöchentlich Diff-BB; 3-wöchentlich: Bili, GOT/GPT, Kreatinin
RR-Monitoring und Urinstix vor Bevacizumab

Zeit-(punkt)		Dauer
	500 ml Jonosteril im Doppellauf	
- 30’	4 mg **Dexamethason** in 50 ml NaCl 0,9%	10’
- 20’	2 mg **Clemastin** i.v.	10’
	+ 50 mg **Ranitidin** i.v. in 50 ml NaCl 0,9%	
0	**Paclitaxel 80 mg/m²** in 250 ml NaCl 0,9%	60’
	(PVC-freies System mit Filter, Start mit Infusionsrate 50ml/h, langsame Steigerung**)**	
Tag 1 q14/21:		
90’	**Bevacizumab 10 mg/kg KG** in 100 ml NaCl 0,9%	90’*
	oder	
90’	**Bevacizumab 15 mg/kg KG** in 100 ml NaCl 0,9%	90’*

***bei guter Verträglichkeit** Laufzeit auf 60’ → 30’ Minuten reduzierbar

Begründung / Bemerkungen: _____

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

2. Bevacizumab + Capecitabin

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Metastasiertes Mammakarzinom (Cave: Zulassungsstatus!)

Dosierung: **Bevacizumab 15 mg/kg KG** i.v. Tag 1 q21

Capecitabin 2x 1000-1250 mg/m² p.o. Tag 1–14 q21

Begleitmedikation:
- nur bei Bedarf,
- Beratung zur Hautpflege
- prophylaktisch Loperamid wegen Diarrhoen verschreiben
- bei infusionsassoziierter Reaktion ggf. antipyret Therapie mit Paracetamol und verlängerte Überwachung

Therapieintervall: **21 Tage**

Therapiedauer: bei SD oder Response bis zu erneuter PD, nach Beendigung der Chemotherapie ggf. Bevacizumab mono
Responsebeurteilung: Therapiebeginn und alle 2-3 Zyklen bzw. bei V.a. Progression

Notwendige Untersuchungen: wöchentlich Diff-BB; 3-wöchentlich: Bili, GOT/GPT, Kreatinin
RR-Monitoring und Urinstix vor Bevacizumab

Capecitabin: keine gleichzeitige Anwendung von Brivudin (Zostex®) bis 4 Wo. danach durch erhöhte Fluoropyrimidin-Toxizität

Zeit-(punkt)		Dauer
Tag 1:		
0	**Bevacizumab 15 mg/kg KG** in 100 ml NaCl 0,9%	90Min.*

* bei guter Verträglichkeit auf 60 ->30 Minuten reduzierbar

Tag 1-14: **morgens** **Capecitabin 1000-1250 mg/m²** p.o.
……mg = …….Tbl. à 500 mg + …….Tbl. à 150 mg nach einer Mahlzeit

abends **Capecitabin 1000-1250 mg/m²** p.o.
……mg = …….Tbl. à 500 mg + …….Tbl. à 150 mg nach einer Mahlzeit

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____
Begründung _____

Bemerkungen _____

3. Capecitabin

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Metastasiertes Mammakarzinom; 8 Zyklen post-neoadjuvant bei high risk Situation nach NACT (histologisch relevanter Tumorrest nach NACT) in Analogie zu der CREATE-X Studie

Dosierung:

☐ **Capecitabin 2x 1250 mg/m²** p.o. Tag 1-14 q21

oder (Nicht Zutreffendes streichen)

☐ **Capecitabin 2x 1000 mg/m²** p.o. Tag 1-14 q21

(in Analogie zu der CREATE-X Studie)

2x tgl.: ….. mg = …..Tbl. à 500 mg + ….. Tbl. à 150 mg

Maximaldosis: 5000 mg/d

Begleitmedikation: nur bei Bedarf

Beratung zur Hautpflege

Therapieintervall: **21 Tage**

Notwendige Untersuchungen:

EKG bei klin. Indikation

wöchentlich Diff-BB

3-wöchentlich Bilirubin, GOT/GPT, Kreatinin

Responsebeurteilung i.d.R. zu Therapiebeginn, nach Zyklus 3, 6, etc. bzw. nach Therapieende

Kontraindikation: keine gleichzeitige Anwendung von Brivudin wegen möglicher letaler Folgen bis 4 Wo. danach durch erhöhte Fluoropyrimidin-Toxizität

Zeit-(punkt)			Dauer
Tag 1-14			
0	**Capecitabin**	☐ **1250 mg/m²** p.o. **oder** ☐ **1000 mg/m²** p.o	
	Einnahme mit 200 ml Wasser ca. 30-60 Min. nach einer Mahlzeit		
+ 12h	**Capecitabin**	☐ **1250 mg/m²** p.o. **oder** ☐ **1000 mg/m²** p.o	
	bei Bedarf MCP (bis 3x 40 mg/d p.o.)		
Tag 15-21	**Therapiepause**		

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung / Bemerkungen: _____

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

4. Carboplatin + Gemcitabin

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Metastasiertes Mammakarzinom

Dosierung: **Carboplatin AUC 2** i.v. Tag 1, 8

Gemcitabin 1000 mg/m² i.v. Tag 1, 8

Begleitmedikation: 8 mg Dexamethason + ggf. 1 mg Granisetron in 50 ml NaCl 0,9%

Therapieintervall: 21 Tage

Notwendige Untersuchungen: wöchentlich Diff-BB, (falls präexistente patholog. Werte/Organproblematik vorliegend, wöchentlich auch Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, E´lyte; ansonsten immer vor jedem Zyklus)
Responsebeurteilung: vor der Therapie, vor Zyklus 4 und nach Therapieabschluss

Zeit-(punkt)		Dauer
Tag 1 + 8	**250 ml Jonosteril im Doppellauf**	
- 30'	8 mg **Dexamethason** in 50 ml NaCl 0,9% + ggf. 1 mg **Granisetron**	10'
0	**Carboplatin AUC 2** in 250 ml Glucose 5%	30'
+30'	**Gemcitabin 1000 mg/m²** in 250 ml NaCl 0.9%	30'

bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP p.o.

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung: _____

Bemerkungen: _____

5. nab-Paclitaxel + Carboplatin

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Metastasiertes triple-negatives Mammakarzinom in Analogie an tnAcity-Studie **(Cave off lable; Kostenzusage beantragen)**

Dosierung:

nab-Paclitaxel	**125 mg/m²**	i.v. Tag 1 + 8, q21
Carboplatin	**AUC 2**	i.v. Tag 1 + 8, q21

Begleitmedikation: 8 mg Dexamethason + ggf. 1 mg Granisetron in 50 ml NaCl 0,9%

Therapieintervall: 21 Tage

Notwendige Untersuchungen: wöchentlich Diff-BB, (falls präexistente patholog. Werte/Organproblematik vorliegend, wöchentlich auch Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, E´lyte; ansonsten immer vor jedem Zyklus)
Responsebeurteilung: vor der Therapie, vor Zyklus 4 und nach Therapieabschluss

Zeit-(punkt)		Dauer
Tag 1 + 8	**250 ml Jonosteril im Doppellauf**	
0	**nab-Paclitaxel** mit 20 ml NaCl 0,9 % rekonstituiert i.v. (mit integriertem 15-µm-Filter über Infusomat)	30’
+ 30’	8 mg **Dexamethason** in 50 ml NaCl 0,9% + ggf. 1 mg **Granisetron**	10’
+ 60’	**Carboplatin AUC 2** in 250 ml Glucose 5%	30’

bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP p.o.

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung: _____

Bemerkungen: _____

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

6. Cyclophosphamid / Methotrexat als metronome Therapie

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Further-Line-Therapie bei metastasierendem Mammakarzinom

Dosierung:

Cyclophosphamid	**50 mg p.o.** täglich
Methotrexat	**2,5 mg** p.o. **d1 und 4**, q7

Begleitmedikation: bei Bedarf

Therapieintervall: 7 Tage, Dauertherapie

Notwendige Untersuchungen: wöchentlich Diff.-BB
Responsebeurteilung zu Therapiebeginn, dann in 8-wöchigen Intervallen bzw. nach Therapieende

7. Docetaxel

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Palliative Therapie des Mammakarzinoms

Dosierung: ☐ **Docetaxel 100 mg/m²** i.v. Tag 1 q21

oder (Nicht Zutreffendes streichen)

☐ **Docetaxel 75 mg/m²** i.v. Tag 1 q21

Begleitmedikation: 2x 8 mg Dexamethason p.o. am Vortag
8 mg Dexamethason i.v. in 50 ml NaCl 0,9% vor Doc

Therapieintervall: 21 Tage

Notwendige Untersuchungen: EKG falls klinisch indiziert
wöchentlich Diff-BB, (falls präexistente patholog. Werte/Organproblematik vorliegend, wöchentlich auch Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, E´lyte; ansonsten immer vor jedem Zyklus)
Responsebeurteilung i. d. R. zu Therapiebeginn, nach Zyklus 3 und 6 bzw. nach Therapieende

Zeit-(punkt)		Dauer
Tag – 1	2x 8 mg Dexamethason p.o.	
Tag 1	8 mg **Dexamethason** p.o. morgens oder i.v. in 50 ml NaCl 0,9%	10’
	500 ml Jonosteril im Doppellauf	
0	☐ **Docetaxel 100 mg/m²** in 250 ml NaCl 0,9%	60’
	oder (Nicht Zutreffendes streichen)	
	☐ **Docetaxel 75 mg/m²** in 250 ml NaCl 0,9%	60’
+8h	8 mg Dexamethason p.o.	

Tag 2/3/4: (1-0-0) Dexamethason 8 mg/ 4 mg/ 2 mg p.o.
bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP p.o.

Tag 2: ggf. primär GCSF Prophylaxe erwägen

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung/ Bemerkungen: _____

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

8. Docetaxel + Trastuzumab + Pertuzumab

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: 1st line bei Mammakarzinom mit Her2-Überexpression (IHC-Score 3 + oder ISH positiv)

Dosierung: 6-8 Zyklen

Docetaxel	**75 mg/m²***	i.v., q21
Pertuzumab	**420 mg**	i.v., q21, bis PD
(Loading-Dose von 840 mg bei 1. Gabe)		
Trastuzumab	**6 mg/kg KG**	i.v., q21, bis PD
(Loading-Dose von 8 mg/kg bei 1. Gabe)		

Begleitmedikation: 2x 8 mg Dexamethason p.o. am Tag vorher
8 mg Dexamethason i.v. in 50 ml NaCl 0,9% vor Doc
Antipyretika bei infusionsbedingter (grippeartiger) Reaktion

Notwendige Untersuchungen: EKG / ♥-Echo, unter Trastuzumab alle 3 Monate,
wöchentlich Diff-BB, (falls präexistente patholog. Werte/ Organproblematik vorliegend, wöchentlich auch Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, E´lyte; ansonsten immer vor jedem Zyklus)
Responsebeurteilung i. d. R. zu Therapiebeginn, nach Zyklus 3 und 6 bzw. nach Therapieende

Zeit-(punkt)		Dauer
Tag - 1	2x 8 mg Dexamethason p.o. **500 ml Jonosteril im Doppellauf**	
(-120) -60	**Pertuzumab 420 mg** in 250 ml NaCl 0,9% (840 mg Loading-Dose Zyklus 1)	(60') 30'
(-60) -30	**Trastuzumab 6 mg/kg KG** in 250 ml NaCl 0,9 % (8 mg/kgKG Loading-Dose Zyklus 1)	(90') 30'
-30'	8 mg **Dexamethason** in 50 ml NaCl 0,9 %	10'
0	**Docetaxel 75 mg/m²** in 250 ml NaCl 0,9 %	60'
+8h	8 mg Dexamethason p.o.	

Tag 2/3/4: (1-0-0) Dexamethason 8 mg/ 4 mg/ 2 mg p.o.,
bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP p.o.

Tag 2: ggf. primär GCSF Prophylaxe erwägen

Achtung: *in Analogie zu Cleopatra ggf. Eskalation auf 100 mg/m²;
Infusionsdauer Loading-Dose: Pertuzumab: 60'; Trastuzumab 90'. Loading-Dose Wiederholung nach Therapieintervall >4 Wochen für Trastuzumab, >6 Wochen für Pertuzumab. Bei der 1. Applikation von Trastuzumab muss die Patientin nach Ende der Infusion noch mindestens 6 h nachbeobachtet werden.

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung / Bemerkungen_____

9. Paclitaxel + Trastuzumab/Pertzumab

Therapieverlauf

Patientin

Indikation:

1st line bei Mammakarzinom mit
Her2-Überexpression (IHC-Score 3 + oder ISH positiv),
Cave: off lable; Kostenübernahme klären

Dosierung:

12-18 Zyklen Paclitaxel weekly

Paclitaxel	**80 mg/m²**	i.v. Tag 1,	q7
+ Trastuzumab	**6 mg/kg**	i.v. Tag 1,	q21
(Loading Dose von 8 mg/kg bei 1. Gabe)			
+ Pertzumab	**420 mg**	i.v. Tag 1,	q21
(Loading Dose von 840 mg bei 1. Gabe)			

Begleitmedikation:

4 mg Dexamethason + 2 mg Clemastin + 50 mg Ranitidin i.v. in 50 ml NaCl 0,9%; unter Trastuzumab Antipyretika bei infusionsbedingter (grippeartiger) Reaktion

Therapieintervall:

7 Tage Paclitaxel, 21 Tage Pertuzumab/Trastuzumab

Notwendige Untersuchungen:

EKG/♥-Echo, während Trastuzumab: ♥-Echo alle 3 Monate
wöchentlich Diff-BB, (falls präexistente patholog. Werte/Organproblematik vorliegend, wöchentlich auch Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, E´lyte)

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

Paclitaxel weekly (12 Zyklen) + Trastuzumab/Pertuzumab

Zeit-(punkt)		Dauer
	500 ml Jonosteril im Doppellauf	
- 30’	4 mg **Dexamethason** in 50 ml NaCl 0,9%	10’
- 20’	2 mg **Clemastin** i.v. + 50 mg **Ranitidin** i.v. in 50 ml NaCl 0,9%	10’
0	**Paclitaxel** 80 mg/m^2 in 500 ml NaCl 0,9% mit PVC-freiem-Beutel + Leitung mit Filter (Start mit Infusionsrate 50ml/h, langsame Steigerung)	60’
+60’	nur bei Neoadjuvanz **Pertuzumab 420 mg** in 250 ml NaCl 0,9% (**840 mg** Loading-Dose Zyklus 1)	(60’) 30’
(+120’) +90’	**Trastuzumab 6 mg/kg KG** in 250 NaCl 0,9 **%** i.v. (**8 mg/kg KG** Loading-Dose Zyklus 1)	(90’) 30’

bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP p.o.

Achtung:
Infusionsdauer Loading-Dose: Pertuzumab: 60’; Trastuzumab 90’.
Loading-Dose Wiederholung nach Therapieintervall >4 Wochen für Trastuzumab, >6 Wochen für Pertuzumab.

Bei der 1. Applikation von Trastuzumab muss die Patientin nach Ende der Infusion noch mindestens 6 h nachbeobachtet werden.

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung: _____

Bemerkungen:_____

10. Eribulin

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Metastasiertes Mammakarzinom, ab 2nd-line

Dosierung: **Eribulin** **1,23 mg/m²** i.v. Tag 1+8 q21

Begleitmedikation: 8 mg Dexamethason + 1 mg Granisetron i.v. in 50 ml NaCl 0,9%
Ggfs. Aprepitant 125mg/80mg/80mg p.o. d1-3

Therapieintervall: 21 Tage, Fortführung bis Auftreten von dosislimitierender Toxizität oder Progress

Notwendige Untersuchungen: wöchentlich Diff-BB, (falls präexistente patholog. Werte/Organproblematik vorliegend, wöchentlich auch Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, E´lyte incl Ca/Mg; ansonsten immer vor jedem Zyklus)
engmaschige Überwachung bzgl. Neuropathie
QT-Verlängerung möglich: EKG-Monitoring bei Pat. mit Herzinsuffizienz, Bradyarrhythmie, Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, inkl. Antiarrhythmika Klasse Ia und III, Elektrolytstörungen
Responsebeurteilung i. d. R. zu Therapiebeginn, nach Zyklus 3 und 6 bzw. nach Therapieende

Kontraindikation: kongentiales Long-QT-Syndrom

Cave! Eribulin enthält <100mg Ethanol (Alkohol) pro Einzelgabe.

Zeit-(punkt)		Dauer
Tag 0 + 7		
-30’	**500 ml Jonosteril im Doppellauf** (b.B. 8 mg Dexamethason + 1 mg **Granisetron** in 50 ml NaCl 0,9% i.v.)	10’
0	**Eribulin 1,23 mg/m²** in 50 ml NaCl 0,9%	5’

Tag 2+3: bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP p.o.

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung: _____

Bemerkungen: _____

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

11. Exemestan + Everolimus

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: **Her2-negatives** metastasiertes Mammakarzinom; nach Progress unter nicht-steroidalem Aromataseinhibitor

Dosierung:
Exemestan 25 mg täglich per os
Everolimus 10 mg täglich per os
(Einnahme immer zur gleichen Zeit, zusammen od zwischen Mahlzeiten)

Therapieintervall: täglich

Notwendige Untersuchungen: Zu Beginn 1x TSH. In den ersten 4 Wochen wöchentlich, danach 4-wöchentlich: Diff-BB, Kreatinin, Serumphosphat, Blutglukuose+HbA1c, Cholesterin, Triglyzeride, Bilirubin, GOT / GPT,* Elektrolyte inkl. Ca^{2+}, Mg

Patienteninformation Aufklärung über relevante Nebenwirkungen (z.B. Stomatitis, Hyperglykämie, Hypertriglyzeridämie, Hypophosphatämie, Fatigue, Übelkeit, nichtinfektiöse Pneumonitis, Infektionen, Hauttoxizität; ggf. Dosisreduktion (5mg) oder Pausierung erforderlich)

Cave! *Everolimus sollten nur mit Vorsicht bei Patientinnen mit Störungen der Leber- oder Nierenfunktion angewendet werden, ggf. reduzierte Dosierung
Vorsicht: nicht mit **starken CYP3A4-inhibierenden** Substanzen (z.B. Ketoconazol, Clarithromycin u.a.) kombinieren; in Anwendung mit **moderaten CYP3A4-inhibierenden Substanzen** (z.B. Erythromycin, Verapamil, Fluconazol, Grapefruitsaft) ggf. Dosis von Everolimus reduzieren
CYP3A4-Induktoren (z.B. Rifampicin, Phenytoin oder Carbamazepin, Dexamethason, Prednison) reduzieren die Wirkung von Everolimus; Johanniskraut sollte nicht während Everolimus-Therapie eingenommen werden

12. CDK 4/6 Inhibitor + endokrine Therapie

Therapieverlauf

Patientin

Indikation:

HR-positives, **HER2 -negatives,** nicht kurativ behandelbares/ lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom:
- in Kombination mit einem Aromatasehemmer
- in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten

CAVE: Ribociclib ist nur für postmenopausale Frauen zugelasssen. Zulassung ausstehend für die Kombination Ribociclib + Fulvestrant - Kostenzusage beantragen in Analogie an Monaleesa-3 Studie.

Dosierung:

Palbociclib	125 mg 1x täglich per os (Dosisanpassung: 125 mg → 100 mg → 75 mg)	d1-d21, q4w
Abemaciclib	150 mg 2x täglich per os (Dosisanpassung: 150 mg → 100 mg → 50 mg)	d1-d28, q4w
Ribociclib	600 mg 1x täglich per os (Dosisanpassung: 600 mg → 400 mg → 200 mg)	d1-d21, q4w
☐ **+ AI**		d1-d28, q4w
Oder		
☐ **+ Fulvestrant**	2x 250mg i.m. (zusätzliche Loading Dose an d15 in Zyklus 1)	d1, q4w

GnRH-Agonisten zusätzlich für prä-/perimenopausale Patientinnen

Therapieintervall:

bei Palbociclib/Ribociclib täglich d1-d21, q4w;
bei Abemaciclib täglich d1-d28, q4w;
täglich bei AI;
q4w bei Fulvestrant

Notwendige Untersuchungen:

In den ersten 2 Zyklen 2-wöchentlich, danach 4-wöchentlich: Diff-BB, Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, Elektrolyte.
Bei Ribociclib zusätzlich vor Beginn der Behandlung EKG, danach an Tag 14 des 1. Zyklus erneut, dann zu Beginn des 2. Zyklus und anschließend wie klinisch erforderlich. Bei Auftreten einer QTc-Verlängerung während der Behandlung werden häufigere EKG-Kontrollen empfohlen.

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

13. Lapatinib + Capecitabin

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Metastasiertes Mammakarzinom (Her2 IHC 3+ oder FISH +)

Dosierung:

Lapatinib	**1250 mg** p.o. täglich		
Capecitabin	**2x 1000 mg/m²**	p.o. Tag 1-14	q21

Begleitmedikation: prophylaktisch Loperamid wegen Diarrhoe verschreiben
Beratung zur Hautpflege

Therapieintervall: **21 Tage**

Therapiedauer: bei stabiler Erkrankung oder Response bis zu erneuter Progression

Notwendige Untersuchungen: vorher EKG, ♥-Echo, ggf. Verlaufskontrolle
wöchentlich Diff-BB, (falls präexistente patholog. Werte/Organproblematik vorliegend, wöchentlich auch Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, E´lyte; ansonsten immer vor jedem Zyklus)
Responsebeurteilung i. d. R. zu Therapiebeginn und nach Zyklus 3, 6 bzw. bei V.a. Progression oder Therapieende

Achtung: kein Grapefruitsaft! (↑Toxizität)

Kontraindikation: keine gleichzeitige Anwendung von Brivudin wegen möglicher letaler Folgen bis 4 Wochen danach durch erhöhte Fluoropyrimidin-Toxizität

Dosierung:

Lapatinib 1x täglich 1250 mg = 5Tbl. (am Besten nüchtern, mind. 1h vor dem Frühstück)

Capecitabin 2x täglich …. mg =....Tbl. à 500 mg +....Tbl à 150 mg (nach einer Mahlzeit) Tag 1-14 q21

14. Trastuzumab + Lapatinib

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Metastasiertes Mammakarzinom (Her2 IHC 3+ oder FISH +)

Dosierung:

+ Trastuzumab **6 mg/kg** i.v. Tag 1, q21
(Loading Dose von 8 mg/kg bei 1. Gabe)

Lapatinib **1000 mg** p.o. täglich
→ bei guter Verträglichkeit steigern auf 1500 mg po. täglich möglich

Begleitmedikation: prophylaktisch Loperamid wegen Diarrhoe verschreiben
Beratung zur Hautpflege

Therapieintervall: **21 Tage**

Therapiedauer: bei stabiler Erkrankung oder Response bis zu erneuter Progression

Notwendige Untersuchungen:

vorher EKG, ♥-Echo, ggf. Verlaufskontrolle
wöchentlich Diff-BB, (falls präexistente patholog. Werte/Organproblematik vorliegend, wöchentlich auch Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, E´lyte; ansonsten immer vor jedem Zyklus)
Responsebeurteilung i. d. R. zu Therapiebeginn und
nach Zyklus 3, 6 bzw. bei V.a. Progression oder Therapieende

Achtung: kein Grapefruitsaft! (↑Toxizität)

Kontraindikation: LVEF < 50%

Dosierung:

Lapatinib 1x täglich 1000mg = 4Tbl.
steigern auf 1500 mg = 6 Tabl. möglich
(am Besten nüchtern, mind. 1h vor dem Frühstück)

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

15. Lapatinib + Paclitaxel

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Metastasiertes Mammakarzinom, (Her2 IHC 3+ oder FISH +) Trastuzumab-Resistenz

Dosierung:

Lapatinib	**1500 mg**	p.o. täglich
Paclitaxel	**175 mg/m²**	i.v. Tag 1 q21

Begleitmedikation: prophylaktisch Loperamid wegen Diarrhoen verschreiben
20 mg Dexamethason + 2 mg Clemastin + 50 mg Ranitidin i.v. in 50 ml NaCl 0,9% vor Pac

Therapieintervall: **21 Tage**

Therapiedauer: bei stabiler Erkrankung oder Response bis zu erneuter Progression

Notwendige Untersuchungen: vorher: EKG/♥-Echo, ggf. Verlaufskontrolle
wöchentlich Diff-BB, (falls präexistente patholog. Werte/Organproblematik vorliegend, wöchentlich auch Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, E´lyte; ansonsten immer vor jedem Zyklus)
Responsebeurteilung i. d. R. zu Therapiebeginn und nach Zyklus 3, 6 bzw. bei V. a. Progression oder Therapieende

Achtung: kein Grapefruitsaft! (↑ Toxizität von Lapatinib)

Zeit-(punkt)		Dauer
Tag 1	500 ml Jonosteril im Doppellauf	
- 30’	20 mg **Dexamethason** in 50 ml NaCl 0,9%	10’
- 20’	2 mg **Clemastin** i.v. + 50 mg **Ranitidin** i.v. in 50 ml NaCl 0,9%	10’
0	**Paclitaxel 175 mg/m²** in 500 ml NaCl 0,9% PVC-freier Beutel + Leitung mit Filter (tropfenweiser Infusionsbeginn)	3h

bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP p.o.

täglich **Lapatinib** 1500 mg p.o. 1x tgl. (6 Tbl.) (am Besten 1h vor dem Frühstück)

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung/ Bemerkungen: _____

16. Lapatinib

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Metastasiertes Mammakarzinom (Her2 IHC 3+ oder FISH +)
Trastuzumab-Resistenz

Dosierung: **Lapatinib** **1500 mg absolut** p.o. täglich
(ggf. in Kombination mit Aromataseinhibitor p.o.)

Begleitmedikation: prophylaktisch Loperamid wegen Diarrhoe verschreiben

Therapiedauer: bei stabiler Erkrankung oder Response bis zu erneuter Progression

Notwendige Untersuchungen: vorher: EKG, ♥-Echo, ggf. Verlaufskontrolle
wöchentlich Diff-BB, (falls präexistente patholog. Werte/Organproblematik vorliegend, wöchentlich auch Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, E´lyte; ansonsten immer vor jedem Zyklus)
Responsebeurteilung i. d. R. zu Therapiebeginn und nach 8 Wochen bei V.a. Progression

Achtung: kein Grapefruitsaft! (↑Toxizität)

Dosierung: **Lapatinib** 1x tgl.1500 mg = 6 Tbl.
(am Besten 1h vor dem Frühstück)

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

17. Liposomales Doxorubicin (pegyliert)

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Metastasiertes Mammakarzinom

Dosierung: ☐ **peglipos. Doxorubicin 40 mg/m²** i.v. Tag 1 q28

oder (Nicht Zutreffendes streichen)

☐ **peglipos. Doxorubicin 50 mg/m²** i.v. Tag 1 q28

Begleitmedikation: bei Bedarf 8 mg **Dexamethason** in 50 ml NaCl 0,9% i.v.
2 mg **Clemastin** in 50 ml NaCl 0,9%
Beratung zur Hautpflege

Therapieintervall: **28 Tage**

Notwendige Untersuchungen: EKG/♥-Echo bei klinischer Indikation (Z.n. Anthrazyklin, Trastuzumab, Radiatio li. Thoraxwand, kardiale Vorerkrankung)
wöchentlich Diff-BB, (falls präexistente patholog. Werte/Organproblematik vorliegend, wöchentlich auch Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, E´lyte; ansonsten immer vor jedem Zyklus)
Responsebeurteilung i.d.R. zu Therapiebeginn, nach Zyklus 3, 6 etc. bzw. nach Therapieende

Zeit-(punkt)		Dauer
-30’	500 ml Jonosteril im Doppellauf	
-30’	8 mg Dexamethason in 50 ml NaCl 0,9%	10’*
-20’	2 mg Clemastin i.v. in 50 ml NaCl 0,9%	10’
0	**pegliposomales Doxorubicin 40 mg/m²** in 250 ml G5%	60’
	oder (Nicht Zutreffendes streichen)	
0	**pegliposomales Doxorubicin 50 mg/m²** in 500 ml G5%	60’

(*bei erster Applikation Infusionsgeschwindigkeit nicht über 1mg/min!*)

* bei Bedarf

bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP p.o.

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung _____

Bemerkungen _____

18. Liposomales Doxorubicin (nicht-pegyliert)

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Metastasiertes Mammakarzinom

Dosierung: ☐ **liposomales Doxorubicin 60 mg/m²** i.v. Tag 1 q21

oder (Nicht Zutreffendes streichen)

☐ **liposomales Doxorubicin 75 mg/m²** i.v. Tag 1 q21

Begleitmedikation: 8 mg Dexamethason i.v. in 50 ml NaCl 0,9%

Therapieintervall: **21 Tage**

Notwendige Untersuchungen: vorher: EKG/♥-Echo, ggf. im Verlauf (insbesondere bei Z. n. Anthrazyklin mit kumulativer Dosis von 550 mg/m², bei V. a. Kardiomyopathie)
wöchentlich Diff-BB,
3-wöchentlich: Kreatinin, Bilirubin, GPT / GOT
Responsebeurteilung i. d. R. zu Therapiebeginn, nach Zyklus 3, 6 etc. bzw. nach Therapieende

Achtung: Dosisanpassung bei ↑ Bilirubin!

Zeit-(punkt)		Dauer
-30'	500 ml Jonosteril im Doppellauf 8 mg Dexamethason p.o. oder i.v. in 50 ml NaCl 0,9%	10'
0	**liposomales Doxorubicin 60 mg/m²** in NaCl oder G 5%	60'
	oder (Nicht Zutreffendes streichen)	
0	**liposomales Doxorubicin 75 mg/m²** in NaCl oder G 5%	60'

(bei erster Applikation Infusionsgeschwindigkeit nicht über 1 mg/min.!)

Achtung: Applikation nur über zentralvenöses Portsystem (oder ZVK)!

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung _____

Bemerkungen _____

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

19. Liposomales Doxorubicin + Cyclophosphamid

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Metastasiertes Mammakarzinom

Dosierung:

☐ **nicht- peg. liposomales Doxorubicin 60 mg/m²** i.v. Tag 1 q21
+ Cyclophosphamid 600 mg/m² i.v. Tag 1 q21

oder

☐ **nicht- peg. liposomales Doxorubicin 75 mg/m²** i.v. Tag 1 q21
+ Cyclophosphamid 600 mg/m² i.v. Tag 1 q21

Therapieintervall: **21 Tage**

Notwendige Untersuchungen: vorher: EKG/♥-Echo, ggf. im Verlauf (insbesondere bei Z.n. Anthrazyklin mit kumulativer Dosis von 550 mg/m²,bei V.a. Kardiomyopathie)
wöchentlich Diff-BB, (falls präexistente patholog. Werte/Organproblematik vorliegend, wöchentlich auch Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, E´lyte; ansonsten immer vor jedem Zyklus)
Responsebeurteilung i. d. R. zu Therapiebeginn, nach Zyklus 3, 6 etc. bzw. nach Therapieende

Achtung: Dosisanpassung bei ↑ Bilirubin (Ausscheidung hepatobiliär)!

Zeit-(punkt)		Dauer
- 60'	**Netupitant/Palonosetron** 300 mg/0,5 mg p.o.	
	500 ml Jonosteril im Doppellauf	
- 30'	8 mg **Dexamethason** in 50 ml NaCl 0,9%	10'
- 5'	**Mesna***	
0	**Cyclophosphamid 600 mg/m²** in 500 ml NaCl 0,9%	30'
+ 30'	**nicht-peg. liposomales Doxorubicin 60 mg/m²** in NaCl oder G 5%	60'
	oder (Nicht Zutreffendes streichen)	
+ 30'	**nicht-peg. liposomales Doxorubicin** (Myocet®) **75 mg/m²** in NaCl oder G 5%	60'
(langsame Infusionsgeschwindigkeit für die ersten 15 Min. (Infusionsreaktion), dann steigern)		
+ 2/6h	**Mesna***	

* Mesna-Dosierung (% der Cyclo-Dosis):
Zeitpunkt 0h: 20% i.v.; 2h: 40% oral; 6h: 40% oral
Indikation bei Cyclophosphamid-Dosierung über 10mg/kg KG und bei Risikopatienten (Z.n. Radiatio kleinen Beckens, Zystitis bei vorangegangener Therapie mit Ifosfamid, Cyclophosphamid oder Trofosfamid, sowie Patienten mit Harnwegserkrankungen in der Anamnese zu verabreichen) Mesna-Applikation erforderlich (auf-/abgerundet auf 200/300/400/500mg p.o.)

Alternative Antiemese: Bei Verwendung von Aprepitant, Tag 1: 1,0 mg Granisetron und jeweils an Tag 2/3/4:(1-0-0) Dexamethason 4 mg/ 2 mg/ 1 mg p.o.
bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP **p.o.**

Achtung: Applikation nur über zentralvenöses Portsystem (oder ZVK)!

Bemerkungen _____

20. nab-Paclitaxel

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Metastasiertes Mammakarzinom
Wenn > 1st line nab Pacli 100mg/m²

Dosierung:

☐ **nab-Paclitaxel** **125 mg/m²** i.v. q7
(Cave: Zulassungsstatus)

oder

☐ **nab-Paclitaxel** **125 mg/m²** i.v. Tag 1, 8,15, q28
Bevorzugt bei fragilen Patienten
(Cave: Zulassungsstatus)

oder

☐ **nab-Paclitaxel** **260 mg/m²** i.v. Tag 1, q21

Begleitmedikation: in der Regel keine Begleitmedikation,
bei Bedarf – s. Begleitmedikation bei Paclitaxel - Therapie

Therapieintervall: **7 bzw. 21 bzw. 28 Tage**

Therapiedauer bei stabiler Erkrankung oder Response bis zu erneuter Progression

Notwendige Untersuchungen: Responsebeurteilung i. d. R. zu Therapiebeginn und nach Zyklus 3, 6 bzw. bei V. a. Progression oder Therapieende
wöchentlich Diff-BB, (falls präexistente patholog. Werte/Organproblematik vorliegend, wöchentlich auch Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, E´lyte; ansonsten immer vor jedem Zyklus)

Zeit-(punkt)		Dauer
Tag 1		
0	**nab-Paclitaxel** mit 20 ml NaCl 0,9 % rekonstituiert i.v. (mit integriertem 15-µm-Filter über Infusomat)	30-60’

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung _____

Bemerkungen _____

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

21. Paclitaxel

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Metastasiertes Mammakarzinom

Dosierung: **Paclitaxel** **80 mg/m²** i.v. Tag 1, q7

Begleitmedikation: 4 mg Dexamethason + 2 mg Clemastin + 50 mg Ranitidin i.v. in 50 ml NaCl 0,9%

Therapieintervall: 7 Tage

Notwendige Untersuchungen:
wöchentlich: Diff-BB
3-wöchentlich: Bilirubin, GOT/GPT, Kreatinin (bei erhöhten Werten wöchentlich)
Responsebeurteilung i.d.R. zu Therapiebeginn, nach Zyklus 8, 16 und 24 bzw. nach Therapieende

Zeit-(punkt)		Dauer
	500 ml Jonosteril im Doppellauf	
- 30'	(4 mg **Dexamethason** in 50 ml NaCl 0,9%)*	10'
- 20'	2 mg **Clemastin** i.v. + 50 mg **Ranitidin** i.v. in 50 ml NaCl 0,9%	10'
0	**Paclitaxel 80 mg/m²** in 250 ml NaCl 0,9 % PVC-freies System mit Filter, (Start mit Infusionsrate 50ml/h, langsame Steigerung)	60'

bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP p.o.

* Wenn Paclitaxel gut vertragen wird, kann Dexamethason nach dem 3. Zyklus ggfs. abgesetzt werden.

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung _____

Bemerkungen _____

22. Paclitaxel + Gemcitabin

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Metastasiertes Mammakarzinom

Dosierung:

Paclitaxel	**175 mg/m²**	i.v. Tag 1, q21
Gemcitabin	**1250 mg/m²**	i.v. Tag 1 und 8, q21

Begleitmedikation: 20 mg Dexamethason + 2 mg Clemastin + 50 mg Ranitidin i.v. in 50 ml NaCl 0,9%; Dexamethason 8 mg p.o. nach 8h an Tag1

Therapieintervall: 21 Tage

Notwendige Untersuchungen: wöchentlich Diff-BB, (falls präexistente patholog. Werte/Organproblematik vorliegend, wöchentlich auch Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, E´lyte; ansonsten immer vor jedem Zyklus)
Responsebeurteilung: i.d.R. zu Therapiebeginn, nach Zyklus 3 und 6 bzw. nach Therapieende

Zeit-(punkt)		Dauer
Tag 1	500 ml Jonosteril im Doppellauf	
- 30’	20 mg **Dexamethason** in 50 ml NaCl 0,9%	10’
- 20’	2 mg **Clemastin** i.v. + 50 mg **Ranitidin** i.v. in 50 ml NaCl 0,9%	10’
0	**Paclitaxel 175 mg/m²** in 500 ml NaCl 0,9 % PVC-freies System mit Filter (tropfenweiser Beginn)	3h
+ 3h	**Gemcitabin 1250 mg/m²** in 250ml NaCl 0,9 %	30’
+ 8h	Dexamethason 8 mg p.o. bei Bedarf MCP (3x 40 mg p.o.)	
Tag 8	500 ml Jonosteril im Doppellauf	
-15’	8 mg Dexamethason in 100ml NaCl 0,9% i.v.	10’
0	**Gemcitabin 1250 mg/m²** in 250 ml NaCl 0,9%	30’

bei Bedarf MCP (3x 40 mg p.o.)

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung _____

Bemerkungen _____

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

23. Trastuzumab Emtansin (T-DM1)

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Progredientes **inoperables, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes** HER2-positives Mammakarzinom nach vorheriger Therapie mit Taxan und Trastuzumab (entweder Rezidiv innerhalb von ≤ 6 Monaten nach adjuvanter Therapie oder ≥ 2nd-line Therapie)

Dosierung: **Trastuzumab Emtansin 3,6 mg/kg KG** i.v. q21d

Begleitmedikation: Antipyretika bei infusionsbedingter (grippeartiger) Reaktion

Therapiedauer: Bis zum Progreß oder nicht tolerablen Nebenwirkungen

Notwendige Untersuchungen: wöchentlich Diff-BB, (falls präexistente patholog. Werte/Organproblematik vorliegend, wöchentlich auch Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, E´lyte; ansonsten immer vor jedem Zyklus)
EKG,♥-Echo (LVEF) zu Therapiebeginn, danach alle 3 Monate

Achtung: Bei der ersten Applikation von Trastuzumab Emtansin sollte die Patientin nach Ende der Infusion ca. 90 min beobachtet werden (verzögerte infusionsassoziierte Reaktionen); Beobachtungszeit in Folgezyklen 30 min nach Ende der Infusion

Zeit-(punkt)		Dauer
Zyklus 1		
Tag 1	**Trastuzumab Emtansin 3,6 mg/kg KG i.v.** in 250 ml 0,9% NaCl im PVC-freiem Infusionsbesteck mit 0,22 Mikron-In-lineFilter	90’
ab Zyklus 2		
Tag 1	**Trastuzumab Emtansin 3,6 mg/kg KG i.v.** in 250 ml 0,9% NaCl im PVC-freiem Infusionsbesteck mit 0,22 Mikron-In-lineFilter	30’

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung / Bemerkungen_____

24. Trastuzumab – palliative Chemothemotherapie

Therapieverlauf

Patientin

Indikation:

Metastasiertes Mammakarzinom mit HER2- Überexpression (IHC-Score 3+ oder FISH positiv)

- mit Progression nach mindestens einer früher durchgeführten Chemotherapie und/oder bei
- fehlender Indikation/ Kontraindikation für kombinierte zielgerichtete Chemotherapie bzw.
- als Erhaltungstherapie nach kombinierter zielgerichteter Chemotherapie

Kombinationen:

☐ **Trastuzumab mono (2 mg/kg KG)**	i.v.		Tag 1	q7d
☐ **Trastuzumab mono (6 mg/kg KG)**	i.v.		Tag 1	q21d
☐ **Herceptin® (600 mg) s.c.**			Tag 1	q21d

Trastuzumab nach u.g. Schema kombiniert mit
(Zutreffendes bitte ankreuzen)

☐ **Capecitabin**	**2500 mg/m²**	**p.o.**	Tag 1-14	q21d
☐ **Docetaxel**	**75-100 mg/m²**	**i.v.**	Tag 1	q21d
☐ **Lapatinib**	**1000 mg/d**	**p.o.**	kontinuierlich, Steigerung auf 1500 mg bei guter Verträglichkeit möglich	
☐ **Paclitaxel**	**80 mg/m²**	**i.v.**	Tag 1	q7d
☐ **PLD**	**40-50 mg/m²**	**i.v.**	Tag 1	q28d
☐ **Vinorelbin**	**30 mg/m²**	**i.v.**	Tag 1+8	q21d
☐ **Vinorelbin**	**60-80 mg/m²**	**p.o.**	Tag 1	q7d

☐ **AI:** kontinuierlich

Zum Therapieablauf/ Begleitmedikation der Chemotherapie vgl. entsprechenden Therapieverlaufsbögen.

Dosierung:

Trastuzumab 4 mg/kg KG	i.v.	Tag 1 (Loading-Dose)
Trastuzumab 2 mg/kg KG	i.v.	Tag 1 ab 2. Zyklus
Trastuzumab 6 mg/kg KG	i.v.	q21d nach Abschluss Chemo

Nach einer > 4-wöchigen Therapiepause wird erneut mit der Loading-Dose (8 mg/kg KG) begonnen.

Herceptin® s.c. (600 mg) s.c. Tag 1 q21d
(ohne Loading-Dose)

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

Begleitmedikation: entsprechend den Anforderungen des jeweiligen Chemotherapieprotokolls, ggf. Antipyretika bei infusionsbedingter (grippeartiger) Reaktion

Therapiedauer: Bei stabiler Erkrankung oder Response nach Abschluss der Chemotherapie Fortführung der Trastuzumab-Therapie bis zu erneuter Progression.

Notwendige Untersuchungen: EKG,♥-Echo, unter Trastuzumab alle 3 Monate bzw. zusätzlich nach klin. Indikation
Laborkontrollen nach Anforderungen des jeweiligen Chemotherapieprotokolls
Responsebeurteilung i.d.R. zu Therapiebeginn, nach 8-12 Wochen, bzw. bei V.a. Progression

Achtung: Bei der 1. Applikation von Trastuzumab muss die Patientin nach Ende der Infusion noch mindestens 6 h (bei Folgeapplikationen 2h) nachbeobachtet werden, da in dieser Zeit noch verzögerte infusionsassoziierte Reaktionen auftreten können.

Zeit-(punkt)		Dauer
☐ ***wöchentlich (je nach Chemotherapiezyklus)***		
Zyklus 1		
Tag 1	**Trastuzumab 4 mg/kg KG** (Loading-Dose) in 250 ml NaCl 0,9 % i.v.	90’
ab Zyklus 2		
Tag 1	**Trastuzumab 2 mg/kg KG** in 250 ml NaCl 0,9 % i.v.	30’
Nach einer > 14-tägigen Therapiepause wird erneut mit der Loading-Dose begonnen		
☐ ***3-wöchentlich (je nach Chemotherapiezyklus)***		
Zyklus 1		
Tag 1*	**Trastuzumab 8 mg/kg KG** (Loading-Dose) in 250 ml NaCl 0,9 % i.v.	90’
ab Zyklus 2		
Tag 1	**Trastuzumab 6 mg/kg KG** in 250 ml NaCl 0,9 % i.v.	30’
Nach einer > 4-wöchigen Therapiepause wird erneut der Loading-Dose (8 mg/kg KG) begonnen.		

*Bei taxanhaltiger Chemotherapie (insbes. mit Paclitaxel/ Docetaxel in 3-wöchentlichem Zyklus) ggf. *erste* Trastuzumab-Applikation (Loading-Dose) erst an **Tag 2** nach Chemotherapie an Tag 1, um eine evtl. HSR ätiologisch zuordnen zu können.

25. Vinorelbin

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Metastasiertes Mammakarzinom

Dosierung:

Vinorelbin 30 mg/m² i.v. Tag 1 q7d
(bei > 2 Vortherapien Beginn mit 25 mg/m², ggf. steigern)

Vinorelbin 60 mg/m² p.o. Tag 1, 8, 15
Beginn mit 60 mg/m² für 3 Gaben, bei guter Verträglichkeit
Erhöhung auf 80 mg/m²

→ **Vinorelbin 80 mg/m² p.o.** ab Tag 22 q7d
max. Berechnung mit 2 m²!

….. Kps 20 mg + ….. Kps. 30 mg + ….. Kps. 80 mg
(unzerkaut mit Wasser zu einer Mahlzeit einnehmen)

Begleitmedikation: bei i.v. Therapie nur bei Bedarf,
bei p.o. Therapie 8 mg Ondansetron 60' vor Tabletteneinnahme

Therapieintervall: 7 Tage

Notwendige Untersuchungen:
wöchentlich Diff-BB
3-wöchentlich: Bilirubin, GOT/GPT, Kreatinin
Responsebeurteilung i.d.R. zu Therapiebeginnen, nach Zyklus 3, 6, etc. bzw. nach Therapieende

Zeit-(punkt)		Dauer
	250 ml Jonosteril im Doppellauf (zum Nachlauf!)	
0	**Vinorelbin** 30 mg/m² in 50 ml NaCl 0,9% i.v.	5'
	(die Infusionsdauer sollte in jedem Fall unter 10 min betragen)	

Achtung: **i.v. Applikation ausschließlich über zentralvenöses Portsystem!**

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung _____

Bemerkungen _____

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

26. Vinorelbin + Capecitabin

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Metastasiertes Mammakarzinom
(ggf. neo-/adjuvant als nicht-kreuzresistentes Regime bei Nichtansprechen unter Anthrazyklin +Taxan)

Dosierung:

Vinorelbin	**25 mg/m²**	i.v.	Tag 1+8	q21
Capecitabin	**2000 mg/m²**	p.o.	Tag 1-14	q21

Begleitmedikation: nur bei Bedarf
Beratung zur Hautpflege

Therapieintervall: 21 Tage

Notwendige Untersuchungen: EKG zu Therapiebeginn nach klin. Indikation
wöchentlich Diff-BB, (falls präexistente patholog. Werte/Organproblematik vorliegend, wöchentlich auch Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, E´lyte; ansonsten immer vor jedem Zyklus)
Responsebeurteilung i.d.R. zu Therapiebeginn, nach Zyklus 3, 6, etc. bzw. nach Therapieende

Kontraindikation: keine gleichzeitige Anwendung von Brivudin (Zostex®) wegen möglicher letaler Folgen bis 4 Wo. danach durch erhöhte Fluoropyrimidin-Toxizität

Zeit-(punkt)		Dauer
Tag 1+8	250 ml Jonosteril im Doppellauf (zum Nachlauf!)	
0	**Vinorelbin** **25 mg/m²** i.v. (die Infusionsdauer sollte in jedem Fall unter 10 min betragen)	5’

Tag 1-14 **Capecitabin** **2x 1000 mg/m²** p.o. (jeweils nach einer Mahlzeit)

2x tgl.: …..mg = ….. Tbl. à 500 mg + ….. Tbl. à 150 mg

bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP p.o.

Achtung: i.v. Applikation ausschließlich über zentralvenöses Portsystem!

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung _____

Bemerkungen _____

27. Atezolizumab + nab-Paclitaxel

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: 1st-line Therapie beim lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Mammakarzinom

CAVE: Zulassung ausstehend
Kostenzusage beantragen in Analogie an Impassion130-Studie

Dosierung:

Atezolizumab	**840** mg i.v.	Tag 1, 15,	q28
nab-Paclitaxel	**100 mg/m²** i.v.	Tag 1, 8, 15,	q28

Begleitmedikation: in der Regel keine Begleitmedikation.
Falls während einer Atezolizumab- Infusion allerg. Reaktionen auftreten ist bei nachfolgenden Zyklen Prämedikation mit Antihistaminika möglich

Therapieintervall: **Tag 1, 15, q28 für Atezolizumab; Tag 1, 8, 15, q28 für nab-Paclitaxel**

Therapiedauer nab-Paclitaxel Therapieziel: 6 Zyklen, bei guter Verträglichkeit evtl. länger. Atezolizumab bei stabiler Erkrankung oder Response bis zu erneuter Progression.

Notwendige Untersuchungen: Responsebeurteilung i. d. R. zu Therapiebeginn und nach Zyklus 3, 6 bzw. bei V. a. Progression oder Therapieende
wöchentlich Diff-BB, (falls präexistente patholog. Werte/Organproblematik vorliegend, wöchentlich auch Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, E´lyte; ansonsten immer vor jedem Zyklus)

Zeit-(punkt)		Dauer
Tag 1		
0	**Atezolizumab 840 mg** in 250 ml NaCl 0,9%	60'*
60'	**nab-Paclitaxel** mit 20 ml NaCl 0,9 % rekonstituiert i.v. (mit integriertem 15-µm-Filter über Infusomat)	30-60'

* wenn nach 1. Applikation gut vertragen jeweils 30' Infusionsdauer bei allen weiteren Gaben.

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung _____

Bemerkungen _____

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

28. Olaparib

Therapieverlauf

Patientin

Indikation:

Metastasiertes HER2-negatives Mammakarzinom mit nachgewiesener BRCA-Keimbahnmutation, nach vorangegangener Chemotherapie sowie beim HR-positiven metastasierten Mammakarzinom mit vorangegangener endokriner Therapie oder Patientinnen, bei welchen eine endokrine Therapie ungeeignet ist

CAVE: Zulassungsstatus;
Kostenzusage beantragen in Analogie an der FDA-Zulassung

Dosierung:

Olaparib **300 mg** Tabl. p.o. (2x täglich) Tag 1-28, q28
(Dosisanpassung: s. Kapitel 8 GynOnko)

Begleitmedikation:

in der Regel keine Begleitmedikation notwendig

Therapiedauer:

bei stabiler Erkrankung oder Response bis zu erneuter Progression

Notwendige Untersuchungen:

Blutbildkontrollen vor Beginn der Therapie und alle 4 Wochen. Bei hämatologische Toxizität Therapiepause und wöchentlichen Kontrollen bis zur Erhohlung empfohlen.
Responsebeurteilung i.d.R. zu Therapiebeginnen, nach Zyklus 3, 6, etc. bzw. nach Therapieende

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

3. Chemotherapie beim Vulva-, Zervix- und Endometriumkarzinom

1. Primäre Radio-Chemotherapie mit Cisplatin – 5FU

Therapieverlauf

Patientin

Indikation:	Primäre Radio-Chemotherapie beim Vulvakarzinom			
Dosierung:	**Tag 1:**	**Cisplatin**	**50 mg/m²**	i.v.
		5-FU	**1000 mg/m²**	i.v. über 24 Stunden
	Tag 2-5:	**5-FU**	**1000 mg/m²**	i.v. über 24 Stunden

Begleitmedikation: Netupitant/Palonosetron 300 mg/0,5 mg p.o.
Dexamethason 1x 12 mg d1-5, 1x 8/4/2 mg d6/7/8
in 50 ml NaCl 0,9% d1-5
Prä- und Post- Hydration (insg. 2500 ml) d1-5
bei Bedarf zusätzlich MCP 3x 40 mg d6-8

Therapieintervall: **21 Tage über 2-4 Zyklen (Ziel: Erreichen Operabilität)**

Notwendige Untersuchungen: Diff-BB, Kreatinin (GFR > 50 ml/min!), Na, K, Ca, Mg
Orient. neurolog. Untersuchung (Reflexstatus, Romberg) zu Therapiebeginn, im Verlauf nach klin. Indikation

Zeit-(punkt)			Dauer
-1,5h	1000 ml Jonosteril		90’
-1h	**Netupitant/Palonosetron** 300 mg/0,5 mg p.o.		
-30’	12 mg **Dexamethason** in 50 ml NaCl 0,9%		10’
0’	500 ml NaCl 0,9% mit Doppellauf		
	Tag 1:	**Cisplatin 50 mg/m²** in 500 ml NaCl 0,9%	60’
+1h	**Tag 1-5:**	**5-FU 1000 mg/m²** in 500 ml NaCl 0,9%	24h
+1h	1000 ml Jonosteril®(parallel zu 5-FU beginnen)		120’

Tag 2/3/4 (1-0-0) Dexamethason 8 mg/ 4 mg/ 2 mg p.o. + Olanzapin 5mg/d (Cave: Zulassung!)
bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP p.o.

Alternative Antiemese: Bei Verwendung von Aprepitant, Tag 1: 1,0 mg Granisetron und jeweils an Tag 2/3/4:(1-0-0) Dexamethason 4 mg/ 2 mg/ 1 mg p.o.

In den ersten 24h nach Cisplatin muss die **Urinausscheidung überwacht und zweistündlich bilanziert werden**. Falls die Urinmenge **160 ml/2h** unterschreitet, muss erneut hydriert und ggf. die Diurese angeregt werden: d.h. schrittweise: 1) 1000 ml Jonosteril; 2) falls weiter unzureichende Ausscheidung: 250 ml Osmofundin 15% i.v.; 3) bei unzureichender Diurese: 20 mg Furosemid i.v. + weitere Infusionen

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung/Bemerkungen_____

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

2. BCM – Bleomycin – CCNU (Lomustin) – Methotrexat

Therapieverlauf

Patientin

Indikation:	Chemotherapie bei Vulvakarzinom		
Dosierung:	**Bleomycin 5 mg** i.m.	Woche 1 Woche 2-6	Mo. – Fr. Mo. u. Do.
	Lomustin 40 mg p.o.	Woche 1	Fr. – So.
	Methotrexat 15 mg p.o.	Woche 1	Mo. u. Do.
	Methotrexat 15 mg p.o.	Woche 2-6	Mo.
Begleitmedikation:	1 mg Granisetron + Dexamethason 8 mg p.o. in Woche 1, Fr. – So. bei Bedarf MCP bis 3x 40 mg p.o.		
Therapieintervall:	49 Tage		
Notwendige Untersuchungen:	zu Therapiebeginn und weiter wöchentlich montags: Diff-BB, Kreatinin (inkl. GFR Berechnung), zu Therapiebeginn und weiter Woche 1, 3, 5: Lungenfunktion und Rö.-Thorax, Bilirubin, GOT/GPT		

Dosisanpassung / Therapieverschiebung:

wenn Leukos < 2500/µl oder Thrombos < 75.000/µl
- MTX stoppen bis Leukos > 3000/µl und Thrombos > 100.000/µl
- Dosisreduktion in Folgezyklus: Lomustin 30 mg; MTX 10 mg

wenn erneut Leukos < 3000µl oder Thrombos < 100.000/µl
- Dosisreduktion in Folgezyklus: Lomustin 20 mg; MTX 5 mg

bei eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 50 ml/min)
- Bleomycin und MTX stoppen bis Erholung auf > 50 ml/min in zwei folgenden Messungen in 14d Abstand

wenn keine Erholung der GFR (drei Messungen in 14d Abstand)
- Chemotherapie beenden

bei milder pulmonaler Tox („Hüsteln“, beg. Belastungsdyspnoe, Zeichen im Rö.-Thorax)
- Dosisreduktion Bleomycin 50%
- bei Persistenz / Zunahme ggf. Bleomycin stoppen

Achtung: kein Diclofenac oder andere NSAR innerhalb von 48h nach MTX

3. Cisplatin + Vinorelbin

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: fortgeschrittenes Vulvakarzinom

Dosierung:

Cisplatin	**80 mg/m²**	**i.v.**	Tag 1
Vinorelbin	**25 mg/m²**	**i.v.**	Tag 1+8

Begleitmedikation: Netupitant/Palonosetron 300 mg/0,5 mg p.o.

Therapiedauer: **21 Tage**

Notwendige Untersuchungen: wöchentlich Diff-BB,
Kreatinin (mit GFR-Berechnung, muss > 50 ml/min sein)
Na, K, Ca, Mg
Orient. Neurolog. Untersuchung (Reflexstatus, Romberg) zu Therapiebeginn, im Verlauf nach klin. Indikation

Zeit-(punkt)		Dauer
Tag 1		
-1,5h	500 ml Jonosteril®	
	500 ml G 5% + 20mVal K^+ + 8mVal $MgSO_4$	90’
-1h	**Netupitant/Palonosetron** 300 mg/0,5 mg p.o.	
-15’	12 mg **Dexamethason** in 50 ml NaCl 0,9%	10’
0	500 ml NaCl 0,9% mit Doppellauf	
	Cisplatin 80 mg/m² in 500 ml NaCl 0,9%	60’
+1h	1000 ml Jonosteril® + 20 mg Furosemid p.o.	120’
+1h	**Vinorelbin** 25 mg/m² in 100 ml NaCl 0,9%	5’

Tag 2/3/4: (1-0-0) Dexamethason 8 mg/ 4 mg/ 2 mg p.o.+ Olanzapin 5 mg (Cave: Zulassung) p.o. bei Bedarf MCP bis 3x 40 mg p.o.

Alternative Antiemese: Bei Verwendung von Aprepitant, Tag: 1 1,0 mg Granisetron und jeweils an Tag 2/3/4:(1-0-0) Dexamethason 4 mg/ 2 mg/ 1 mg p.o.

In den ersten 24 Stunden nach Cisplatin muss die **Urinausscheidung überwacht und zweistündlich bilanziert** werden. Falls die Urinmenge 80 ml/h (d.h. **160 ml/2h**) unterschreitet, muss erneut hydriert und gegebenenfalls die Diurese angeregt werden: d.h. schrittweise 1) 1000 ml Jonosteril; 2) falls weiter unzureichender Ausscheidung: 250 ml Osmofundin 15% i.v.; 3) bei weiter unzureichender Ausscheidung: 20 mg Furosemid i.v. + evtl. weitere Infusionen

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung /Bemerkungen: _____

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

4. Simultane Radio-Chemotherapie mit Cisplatin weekly

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Primäre und adjuvante Radio-Chemotherapie bei Zervixkarzinom

Dosierung: **Cisplatin** **40 mg/m²** **i.v.** Tag 1

Begleitmedikation: Netupitant/Palonosetron 300 mg/0,5 mg p.o.
8 mg Dexamethason in 50 ml NaCl 0,9%

Therapiedauer: **7 Tage (Beginn und Dauer simultan zur Radiatio)**

Notwendige Untersuchungen: wöchentlich Diff-BB,
Kreatinin (mit GFR-Berechnung, muss > 50 ml/min sein)
Na, K, Ca, Mg
Orient. Neurolog. Untersuchung (Reflexstatus, Romberg) zu Therapiebeginn, im Verlauf nach klin. Indikation
Responsebeurteilung (bei primärer Radio-Chemotherapie) mittels Becken-MRT i. d. R. zu Therapiebeginn, nach ~ 35Gy sowie nach Therapieende.

Zeit-(punkt)		Dauer
-1,5 h	1000 ml Jonosteril®	90’
-1h	**Netupitant/Palonosetron** 300 mg/0,5 mg p.o.	
-30’	8 mg **Dexamethason** in 50 ml NaCl 0,9%	10`
+0’	500 ml NaCl 0,9% mit Doppellauf	60’
	Cisplatin 40 mg/m² in 500 ml NaCl 0,9%	60’
+ 60’	1000 ml Jonosteril®	120’

Tag 2/3/4: (1-0-0) Dexamethason 8 mg/ 4 mg/ 2 mg p.o. + 5 mg Olanzapin (Cave: Zulassung!); bei Bedarf MCP bis 3x 40 mg p.o.

Alternative Antiemese: Bei Verwendung von Aprepitant, Tag 1: 1,0 mg Granisetron und jeweils an Tag 2/3/4:(1-0-0) Dexamethason 4 mg/ 2 mg/ 1 mg p.o.

In den ersten 24 Stunden nach Cisplatin muss die **Urinausscheidung überwacht und zweistündlich bilanziert** werden. Falls die Urinmenge 80 ml/h (d.h. **160 ml/2h**) unterschreitet, muss erneut hydriert und gegebenenfalls die Diurese angeregt werden: d.h. schrittweise: 1) 1000 ml Jonosteril; 2) falls weiter unzureichender Ausscheidung: 250 ml Osmofundin 15% i.v.; 3) bei weiter unzureichender Ausscheidung: 20 mg Furosemid i.v. + evtl. weitere Infusionen

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung / Bemerkungen_____

5. Cisplatin + Gemcitabin mit simultaner kombinierter Radio-Chemotherapie

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Zervixkarzinom FIGO IIB-IVA

Dosierung:

Cisplatin	**40 mg/m²**	**i.v.**	Tag 1 q7
(**Gemcitabin**	**125 mg/m²**	**i.v.**	Tag 1 q7) *

gefolgt von 2 Zyklen

Cisplatin	**50 mg/m²**	**i.v.**	Tag 1 q 21
Gemcitabin	**1000 mg/m²**	**i.v.**	Tag 1+8 q 21

* In Abhängigkeit von der erwartenden Hämatotoxizität, ggf. auf Gemcitabin während der Radiatio verzichten

Begleitmedikation: Netupitant/Palonosetron 300 mg/0,5 mg p.o.
12 mg Dexamethason + 50 ml NaCl 0,9%

Therapiedauer: Erster Teil: 6 Wochen (Dauer der Radiatio) + 2 weitere Zyklen CG

Notwendige Untersuchungen: wöchentlich Diff-BB,
Kreatinin (mit GFR-Berechnung, muss > 50 ml/min sein)
Na, K, Ca, Mg
Orient. Neurolog. Untersuchung (Reflexstatus, Romberg) zu Therapiebeginn, im Verlauf nach klin. Indikation

Zeit-(punkt)		Dauer
Tag 1		
-1,5h	1000 ml Jonosteril	90’
-1h	**Netupitant/Palonosetron** 300 mg/0,5 mg p.o.	
-30’	12 mg **Dexamethason** in 50 ml NaCl 0,9%	10’
+0	500 ml NaCl 0,9% mit Doppellauf	
	Cisplatin 50 mg/m² in 500 ml NaCl 0,9%	60’
+60`	**Gemcitabin** 1000 mg/m² in 250 ml NaCl 0,9%	60’
+1,5h	1000 ml Jonosteril®	120’
Tag 2/3/4:	(1-0-0) Dexamethason 8 mg/ 4 mg/ 2 mg p.o. + 5 mg Olanzapin (Cave: Zulassung!); bei Bedarf MCP bis 3x 40 mg p.o.	

Alternative Antiemese: Bei Verwendung von Aprepitant, Tag 1 1,0 mg Granisetron und jeweils an Tag 2/3/4:(1-0-0) Dexamethason 4 mg/ 2 mg/ 1 mg p.o.

In den ersten 24 Stunden nach Cisplatin muss die **Urinausscheidung überwacht und zweistündlich bilanziert** werden; falls die Urinmenge 80 ml/h (d.h. **160 ml/2h**) unterschreitet, muss erneut hydriert und gegebenenfalls die Diurese angeregt werden: d.h. schrittweise 1) 1000 ml Jonosteril; 2) falls weiter unzureichende Ausscheidung: 250 ml Osmofundin 15% i.v.; 3) bei weiter unzureichender Ausscheidung: 20 mg Furosemid i.v. + evtl. weitere Infusionen

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung / Bemerkungen_____

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

6. Cisplatin + Paclitaxel + Bevacizumab

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: 1st-line Therapie des metastasierten Zervixkarzinoms /Rezidivs

Dosierung:

Cisplatin	**50 mg/m²**	**i.v.**	Tag 1
Paclitaxel	**175 mg/m² 3h**	**i.v.**	Tag 1
Bevacizumab	**15 mg/kg KG**	**i.v.**	Tag 1

Begleitmedikation: Netupitant/Palonosetron 300 mg/0,5 mg p.o.

12 mg Dexamethason in 50 ml NaCl 0,9%
2 mg Clemastin i.v.+ 50 mg Ranitidin i.v. in 50 ml NaCl 0,9%

Therapiedauer: 21 Tage

Untersuchungen: wöchentlich Diff-BB, (falls präexistente patholog. Werte/Organproblematik vorliegend, wöchentlich auch Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, E´lyte; ansonsten immer vor jedem Zyklus)
bei Platin-Vortherapie: Orient. Neurolog. Untersuchung (Reflexstatus, Romberg) zu Therapiebeginn, im Verlauf nach klin. Indikation
Responsebeurteilung: i. d. R. zu Therapiebeginn, nach Zyklus 3 und 6 bzw. nach Therapieende

Zeit-(punkt)		Dauer
	1000 ml Jonosteril®	
-60'	**Netupitant/Palonosetron** 300 mg/0,5 mg p.o.	
-30'	12 mg **Dexamethason** in 50 ml NaCl 0,9%	10'
-20'	2 mg **Clemastin** i.v.+ 50 mg **Ranitidin** i.v. in 50 ml NaCl 0,9%	10'
0'	**Bevacizumab 15 mg/kg KG** in 100 ml 0,9% NaCl	90'
+90'	500 ml NaCl 0,9% mit Doppellauf	
+90'	**Paclitaxel 175 mg/m²** in 500 ml NaCl 0,9% (PVC-freies System mit Filter)	180'
+4,5h	1000 ml NaCl 0,9% mit Doppellauf	
+4,5h	**Cisplatin 50 mg/m²** in 500 ml NaCl 0,9%	60'

Tag 2/3/4: (1-0-0) Dexamethason 8 mg/ 4 mg/ 2 mg p.o. + 5 mg Olanzapin (Cave: Zulassung!) bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP p.o.

Alternative Antiemese: Bei Verwendung von Aprepitant, Tag 1: 1,0 mg Granisetron und jeweils an Tag 2/3/4:(1-0-0) Dexamethason 4 mg/ 2 mg/ 1 mg p.o.

In den ersten 24 Stunden nach Cisplatin muss die **Urinausscheidung überwacht und zweistündlich bilanziert** werden. Falls die Urinmenge 80 ml/h (d.h. **160 ml/2h**) unterschreitet, muss erneut hydriert und gegebenenfalls die Diurese angeregt werden: d.h. schrittweise: 1) 1000 ml Jonosteril 2) falls weiter unzureichender Ausscheidung: 250 ml Osmofundin 15% i.v.; 3) bei weiter unzureichender Ausscheidung: 20 mg Furosemid i.v. + evtl. weitere Infusionen

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung / Bemerkungen_____

7. Carboplatin + Paclitaxel

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Neoadjuvante Therapie bei Zervixkarzinom

Dosierung:

Paclitaxel	**60 mg/m²**	i.v.	Tag 1,8,15; q3w
Carboplatin	**AUC 2**	i.v.	Tag 1,8,15; q3w

Begleitmedikation: **Netupitant/Palonosetron** 300 mg/0,5 mg p.o.
Dexamethason 8 mg in 50 ml NaCl 0,9%

Therapieintervall: 7 Tage über **2-4 Zyklen (Ziel: Erreichen Operabilität)**

Untersuchungen: wöchentlich Diff-BB, (falls präexistente patholog. Werte/Organproblematik vorliegend, wöchentlich auch Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, E´lyte; ansonsten immer vor jedem Zyklus)

Zeit-(punkt)		Dauer
	1000 ml Jonosteril im Doppellauf	
- 60’	**Netupitant/Palonosetron** 300 mg/0,5 mg p.o.	
- 30’	8 mg **Dexamethason** in 50 ml NaCl 0,9%	10’
0	**Paclitaxel 60 mg/m²** in 250 ml NaCl 0,9% mit PVC-freiem Beutel + Leitung mit Filter Infusionsgeschwindigkeit mit 50 ml/h beginnen!	3h
+ 3h	**Carboplatin** AUC 2 in 250 ml Glucose 5%	30’

bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP p.o.

Alternative Antiemese: Bei Verwendung von Aprepitant, Tag 1: 1,0 mg Granisetron und jeweils an Tag 2/3/4:(1-0-0) Dexamethason 4 mg/ 2 mg/ 1 mg p.o.

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung / Bemerkung_____

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

8. Cisplatin bi-weekly

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Palliative Therapie bei Endometrium-, Ovarial- und Zervixkarzinom

Dosierung: **Cisplatin** **50 mg/m²** i.v. Tag 1

Begleitmedikation: Netupitant/Palonosetron 300 mg/0,5 mg p.o.
Dexamethason 12 mg in 50 ml NaCl 0,9%
Dexamethason 4 mg p.o. abends

Therapiedauer: **14 Tage**

Notwendige Untersuchungen: wöchentlich Diff-BB, Elektrolyte (Na, K, Ca, Mg)
Kreatinin mit GFR-Berechnung (muss > 50 ml/min sein)
Orient. neurolog. Untersuchung (Reflexstatus, Romberg) zu Therapiebeginn, im Verlauf nach klin. Indikation
Responsebeurteilung i.d.R. zu Therapiebeginn, nach Zyklus 3(-4), 6(-8) bzw. nach Therapieende

Zeit-(punkt)		Dauer
-1,5h	1000 ml Jonosteril in Doppellauf	90’
-1h	**Netupitant/Palonosetron** 300 mg/0,5 mg p.o.	
-15	12 mg **Dexamethason** i.v. in 50 ml NaCl 0,9%	10’
+0’	500 ml NaCl 0,9 % mit Doppellauf **Cisplatin 50 mg/m²** in 500 ml NaCl 0,9%	60’
+60’	1000 ml Jonosteril	120’

Tag 2/3/4: (1-0-0) Dexamethason 8 mg/ 4 mg/ 2 mg p.o. + 5 mg Olanzapin (Cave: Zulassung!); bei Bedarf MCP bis 3x 40 mg p.o.

Alternative Antiemese: Bei Verwendung von Aprepitant, Tag 1: 1,0 mg Granisetron und jeweils an Tag 2/3/4:(1-0-0) Dexamethason 4 mg/ 2 mg/ 1 mg p.o.

24h nach Cisplatin muss die **Ausscheidung überwacht und alle 2h bilanziert** werden. Falls die Urinmenge 80 ml/h (d. h. **160 ml/2h**) unterschreit, muss erneut hydriert und gegebenenfalls die Diurese angeregt werden: d. h. schrittweise: 1) 1000 ml Jonosteril, 2) falls weiter unzureichende Ausscheidung: 250 ml Osmofundin 15% i.v., 3) bei weiter unzureichender Ausscheidung: 20 mg Furosemid i.v. + eventuell weitere Infusion

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung/ Bemerkungen: _____

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

4. Chemotherapie bei nicht epithelialen Ovarialtumoren, mesenchymalen Tumoren des Uterus, Blasenmole, Chorionkarzinomen und EUG

1. BEP – Bleomycin + Etoposid + Cisplatin

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Chemotherapie bei Keimzelltumoren

Dosierung:

Bleomycin	**15 mg** i.v .	**Tag 1 + 8 + 15 (max. 3 Zyklen)**
Etoposid	**100 mg/m^2** i.v.	**Tag 1 - 5**
Cisplatin	**20 mg/m^2** i.v.	**Tag 1 - 5**

Cave: *kumulative Höchstdosis Bleomycin 400 mg*

Begleitmedikation:
Aprepitant p.o.
Granisetron 1 mg + Dexamethason 8 mg in 50 ml NaCl 0,9%
modifizierte Prä- und Posthydradation
Dexamethason 4 mg p.o. abends

Therapieintervall: **21 Tage, im Intervall wöchentlich Diff-BB + Tumormarker (s.u.)**

Therapiedauer: (3-) 4 Zyklen in Abhängigkeit von Toxizität und Markerverlauf

Notwendige Untersuchungen:
Diff-BB
Kreatinin (incl. GFR-Berechnung, muss > 50 ml/min sein),
Bilirubin, GPT / GOT
Tumormarker (nach Ordination in Abhängigkeit von Tumorentität ß-HCG, AFP, LDH) vor Therapiebegin, in erster Woche Zyklus 1 alle 2 Tage, dann wöchentlich!
Rö.-Thorax vor Therapiebeginn, im Verlauf nach klin. Indikation
Orient. neurolog. Untersuchung (Reflexstatus, Romberg) zu Therapiebeginn, im Verlauf nach klin. Indikation
Responsebeurteilung (ggf. bei Tumorrest) zu Therapiebeginn, nach Zyklus 2 und nach Therapieende

In den **Tagen 1 – 5** muss die **Urinausscheidung überwacht und bilanziert** werden.
bei deutlich positiver Bilanz ggf. osmot. Diurese (250 ml Osmofundin 15% i.v.), bei Bedarf zusätzlich Furosemid.

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

Zeit-(punkt)		Dauer
Tag 1		
-1,5 h	1000 ml Jonosteril	1,5h
- 1 h	**Aprepitant 125 mg** p.o.	
- 30’	20 mg **Dexamethason** + 1g Graniserton in 50 ml NaCl 0,9%	10’
0’	500 ml NaCl 0,9 % mit Doppellauf **Bleomycin 15 mg** als Bolus	
+ 5’	**Cisplatin 20 mg/m^2** in 500 ml NaCl 0,9%	1h
+ 1h 5’	**Etoposid 100 mg/m^2** in 500 ml NaCl 0,9%	2h
Tag 2 – 5		
- 1,5h	1000 ml Jonosteril®	1,5h
-1h	Aprepitant 80 mg p.o.	
- 30’	8 mg **Dexamethason +** 1 g Granisetron in 50 ml NaCl 0,9%	10’
0’	500 ml NaCl 0,9% im Doppellauf **Cisplatin 20 mg/m^2** in 500 ml NaCl 0,9%	30’ 1h
+ 1h	**Etoposid 100 mg/m^2** in 500 ml NaCl 0,9%	2h

Tag 6/7/8: (1-0-0) Dexamethason 8 mg/ 4 mg/ 2 mg p.o. + 5 mg Olanzapin/d (Cave: Zulassung!)
b.B. MCP 3x 40 mg p.o.

Tag 8 + 15 **Bleomycin 15 mg** i.v. Bolusinjektion

24 h nach Cisplatin muss die **Ausscheidung überwacht und alle 2h bilanziert** werden.
Falls die Urinmenge 80 ml/h (d. h. **160 ml/2h**) unterschreit, muss erneut hydriert und gegebenenfalls die Diurese angeregt werden: d. h. schrittweise

1) 1000 ml Jonosteril
2) falls weiter unzureichende Ausscheidung: 250 ml Osmofundin 15% i.v.
3) bei weiter unzureichender Ausscheidung: 20 mg Furosemid i.v. + eventuell weitere Infusion

Falls >3 Zyklen verabreicht werden, dann Schema **ohne** Bleomycin fortführen

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung _____

Bemerkungen_____

2. VAC – Vincristin + Actinomycin D + Cyclophosphamid

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: 2nd line Therapie bei Keimzelltumoren

Dosierung:

Vincristin	**1,5 mg/m²** i.v .	**Tag 1**
Actinomycin D	**350 µg/m²** i.v.	**Tag 1 - 5**
Cyclophosphamid	**150 mg/m²** i.v.	**Tag 1 - 5**

Cave: Maximaldosis Vincristin 2 mg

Therapie nur über sicheren venösen Zugang, ggf. Portanlage vor Therapiebeginn

Begleitmedikation: Netupitant/Palonosetron 300 mg/0,5 mg p.o.
Dexamethason 12 / 8 mg in 50 ml NaCl 0,9%

Langwirksames GCSF Tag 2

Therapieintervall: **28 Tage**

Therapiedauer: 3 - 6 Zyklen in Abhängigkeit von Toxizität und Markerverlauf

Notwendige Untersuchungen: im Intervall wöchentlich Diff-BB
Kreatinin (incl. GFR-Berechnung, GFR muss > 50 ml/min sein), Bilirubin, GPT / GOT
Tumormarker (nach Ordination in Abhängigkeit von Tumorentität ß-HCG, AFP, LDH) vor Therapiebeginn und bei jedem Zyklus

Responsebeurteilung zu Therapiebeginn, nach Zyklus 2 und nach Therapieende

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

Zeit-(punkt)		Dauer
Tag 1		
- 60’	**Netupitant/Palonosetron** 300 mg/0,5 mg p.o.	
- 30’	12 mg **Dexamethason** in 50 ml NaCl 0,9%	10’
0’	500 ml NaCl 0,9 % mit Doppellauf **Vincristin 1,5 mg/m^2** als Bolus i.v.	30’
+ 5’	**Actinomycin D 350 µg/m^2** in 100 ml NaCl 0,9%	15’
+ 20’	**Cyclophosphamid 150 mg/m^2** als Bolus i.v	
Tag 2 - 5		
- 60’		
- 30’	8 mg **Dexamethason** in 50 ml NaCl 0,9%	10’
0’	500 ml NaCl 0,9% im Doppellauf **Actinomycin D 350 µg/m^2** in 100 ml NaCl 0,9%	30’ 15’
+ 15’	**Cyclophosphamid 150 mg/m^2** als Bolus i.v.	

Tag 6/7/8: bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP p.o.

Tag 6 Langwirksames G-CSF s.c.

Alternative Antiemese: Bei Verwendung von Aprepitant, Tag 1: 1,0 mg Granisetron und jeweils an Tag 2/3/4:(1-0-0) Dexamethason 4 mg/ 2 mg/ 1 mg p.o.

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung _____

Bemerkungen_____

3. Cisplatin - Ifosfamid

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Primäre Therapie bei Müllerschem Mischtumor des Uterus

Dosierung:

Ifosfamid	**1,5 g/m²** i.v .	8h-Infusion	Tag 1 - 4
Cisplatin	**20 mg/m²** i.v.	1h-Infusion	Tag 1 - 4

Begleitmedikation Tag 1-4: Dexamethason 12 mg +
Granisetron 1 mg in 50 ml NaCl 0,9%
250 ml Natriumbicarbonat 8,4%
Mesna 0,3 g/m² (Bolus), gefolgt von 1,2 g/m² (24h-Infusion)
Dexamethason 4 mg p.o. abends Olanzapin 10mg/d

Therapieintervall: **21 Tage** **Anzahl Zyklen: 3**

Notwendige Untersuchungen: im Intervall wöchentlich Diff-BB, Kreatinin mit GFR-Berechnung (muss > 50 ml/min sein), orient neurolog. Untersuchung (Reflexstatus, Romberg) zu Therapiebeginn, im Verlauf nach klin. Indikation Bilirubin GPT / GOT

Responseevaluation: i.d.R. zu Therapiebeginn sowie nach Ende der Therapie

Zeit-(punkt)		Dauer
Tag 1 - 4		
- 1,5h	1000 ml Jonosteril	90’
- 30’	12 mg **Dexamethason** (d2-4 8mg)	
	+ 1 mg **Granisetron** in 50 ml NaCl 0,9%	10’
+ 0’	500 ml NaCl 0.9% mit Doppellauf	
	Cisplatin 20 mg/m² in 500 ml NaCl 0,9%	60’
+ 60’	**Ifosfamid 1,5 g/m²** i.v.	8h
+ 60’	250 ml Natriumbicarbonat 8,4%	8h
+ 5’	Mesna 0,3 g/m² i.v. Bolus	
	Mesna 1,2 g/m² in 1000 ml Jonosteril®	24h

Tag 5/6/7: (1-0-0) Dexamethason 8 mg/ 4 mg/ 2 mg p.o. +10 mg Olanzapin (Cave: Zulassung!); bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP p.o.

24h nach Cisplatin muss die **Ausscheidung überwacht und alle 2h bilanziert** werden.
Falls die Urinmenge 80 ml/h (d. h. **160 ml/2h**) unterschreitet, muss erneut hydriert und gegebenenfalls die Diurese angeregt werden: d. h. schrittweise

1) 1000 ml Jonosteril
2) falls weiter unzureichende Ausscheidung: 250 ml Osmofundin 15% i.v.
3) bei weiter unzureichender Ausscheidung: 20 mg Furosemid i.v.

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung _____

Bemerkungen_____

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

4. Ifosfamid – Paclitaxel

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Palliative Therapie bei Müllerschem Mischtumor des Uterus (Karzinosarkom)

Dosierung:

Ifosfamid	**1,6 g/m²** i.v.	8h Infusion	Tag 1 - 3
Paclitaxel	**135 mg/m²** i.v.	1h Infusion	Tag 1

Begleitmedikation Tag 1-4 (Tag 2 + 3 ohne Clemastin und Ranitidin):
Dexamethason 20 mg (bzw. 8 mg an d2 + 3) +
Granisetron 1 mg in 50 ml NaCl 0,9%
Clemastin 2 mg +
Ranitidin 50 mg in 50 ml NaCl 0,9%
250 ml Natriumbicarbonat 8,4%
Mesna 0,3 g/m² (Bolus), gefolgt von 1,3 g/m² (24h Infusion)
Dexamethason 8 mg p.o. abends

Therapieintervall: **21 Tage**

Notwendige Untersuchungen: im Intervall wöchentlich Diff-BB,
Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT
bei Platin-Vortherapie: Orient neurolog. Untersuchung (Reflexstatus, Romberg) zu Therapiebeginn, im Verlauf nach klin. Indikation
Responsebeurteilung i.d.R. zu Therapiebeginn, nach Zyklus 3 und 6 bzw. nach Therapieende

Zeit-(punkt)		Dauer
	500 ml Jonosteril	
- 30’	20 mg **Dexamethason**	
	+ 1 mg **Granisetron** in 50 ml NaCl 0,9%	10’
- 20’	2 mg **Clemastin (nur an Tag 1)** +	10’
	50 mg **Ranitidin** in 50 ml NaCl 0,9% **(nur an Tag 1)**	
0’	**Paclitaxel 135 mg/m²** in 500 ml NaCl 0,9% **(nur an Tag 1)**	
	(PVC-freies System mit Filter)	3h
+ 3h	**Ifosfamid 1,6 g/m²** i.v.	8h
+ 3h	250 ml Natriumbicarbonat 8,4% in	8h
+ 3h 05’	Mesna 0,3 g/m² i.v. Bolus	
+ 3h 10’	Mesna 1,3 g/m² in 1000 ml Jonosteril® (beg. Im Doppellauf)	24h

Tag 4/5/6: (1-0-0) Dexamethason 8 mg/ 4 mg/ 2 mg p.o., 10 mg Olazapin/d (Cave: Zulassung!)
bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP p.o.
Tag 7: Langwirksames G-CSF
Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung/ Bemerkungen: _____

5. Ifosfamid

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Palliative Therapie bei Müllerschem Mischtumor (Karzinosarkom) oder Zervixkarzinom

Dosierung: **Ifosfamid** **1,5 g/m²** i.v. 8h Infusion Tag 1 **-** 5

Alternativ bei Karzinosarkom: Ifosfamid 2,0 g/m² i.v., Tag 1-3, q21 (Anpassung MESNA-Dosierung!)

Begleitmedikation Tag 1 - 5

Dexamethason 8 mg +
Granisetron 1 mg in 50 ml NaCl 0,9%
Natriumbicarbonat 8,4% in 250 ml
Mesna 0,3 g/m² (Bolus), gefolgt von 1,2 g/m² (24h Infusion)
Dexamethason 8 mg p.o. abends

Therapieintervall: **28 Tage**

Notwendige Untersuchungen: im Intervall wöchentlich Diff-BB, Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT
Responseevaluation i. d. R. zu Therapiebeginn sowie nach Zyklus 2 (-3),4(-6) und nach Ende der Therapie

Zeit-(punkt)		Dauer
Tag 1 – 5:		
	500 ml Jonosteril im Doppellauf	
- 30’	8 mg **Dexamethason** +	
	1 mg **Granisetron** in 50 ml NaCl 0,9%	10’
0	**Ifosfamid 1,5 g/m²** i.v.	8h
0	Natriumbicarbonat 8,4% in 250 ml	8h
+ 5’	Mesna 0,3 g/m² i.v. Bolus	
+ 10’	Mesna 1,2 g/m² in 1000 ml Jonosteril®	24h

Tag 6/7/8: (1-0-0) Dexamethason 8 mg/ 4 mg/ 2 mg p.o. **Tag 2/3:** 80 mg Aprepitant p.o.
bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP p.o.

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung _____

Bemerkungen_____

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

6. Doxorubicin

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Palliative Therapie bei Leiomyosarkom des Uterus

Dosierung: **Doxorubicin 75 mg/m²** i.v. Tag 1

Begleitmedikation Tag Dexamethason 8 mg +
Granisetron 1 mg in 50 ml NaCl 0,9%
Dexamethason 8 mg p.o. abends
Langwirksames G-CSF Tag 2

Therapieintervall: **21 Tage**

Notwendige Untersuchungen: EKG, Herzecho zu Therapiebeginn im Verlauf bei klin. Indikation, wöchentlich Diff-BB, (falls präexistente patholog. Werte/Organproblematik vorliegend, wöchentlich auch Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, E´lyte; ansonsten immer vor jedem Zyklus)

Zeit-(punkt)		Dauer
	500 ml Jonosteril im Doppellauf	
- 30’	8 mg **Dexamethason** + 1 mg **Granisetron** in 50 ml NaCl 0,9%	10’
0	**Doxorubicin 75 mg/m²** in 250 ml NaCl 0,9%	20’

Tag 2/3/4: (1-0-0) Dexamethason 4 mg/ 2 mg/ 1 mg p.o.; bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP p.o.

Tag 2: Langwirksames G-CSF

Achtung: Applikation nur über zentralvenöses Portsystem (oder ZVK)!

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung _____

Bemerkungen_____

7. Gemcitabin – Docetaxel

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Palliative Therapie bei Leiomyosarkom

Dosierung: **Gemcitabin 900 mg/m^2 d 1 + 8 q21**

Docetaxel 100 mg/m^2 d 8 q21

Cave: **bei vorheriger Beckenradiatio - Dosisreduktion um 25% auf Gemcitabin 625 mg/m^2 und Docetaxel 75 mg/m^2**

Begleitmedikation: Dexamethason 8 mg + p.o. abends
Langwirksames G-CSF Tag 9

Therapieintervall: **21 Tage**

Notwendige Untersuchungen: wöchentlich Diff-BB, (falls präexistente patholog. Werte/Organproblematik vorliegend, wöchentlich auch Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, E´lyte; ansonsten immer vor jedem Zyklus)

Responseevaluation: i.d.R. zu Therapiebeginn sowie nach Zyklus 2 (-3),4(-6) und nach Ende der Therapie

Zeit-(punkt)		Dauer
Tag 1:		
	500 ml Jonosteril im Doppellauf	
0	**Gemcitabin 900 mg/m^2** in 250 ml NaCl 0,9%	90’
Tag 7:		
abends	8 mg **Dexamethason** p.o.	
Tag 8:	8 mg Dexamethason p.o. morgens	
	250 ml Jonosteril im Doppellauf	
0	**Docetaxel 100 mg/m^2** in 250 ml NaCl 0,9%	60’
+ 8h	8 mg Dexamethason p.o.	

Tag 9/10/11: Dexamethason (1-0-0) 8 mg/ 4 mg/ 2 mg p.o.; bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP p.o.
Tag 9: Langwirksames G-CSF s.c.

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung _____

Bemerkungen_____

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

8. Gemcitabin – Docetaxel → Doxorubicin

(Hensley et al. Cancer 2013; Phase II; SARC 005 -Studie)

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Adjuvante Therapie bei Leiomyosarkom

Dosierung:

4 Zyklen
Gemcitabin 900 mg/m^2 d 1 + 8 q21
Docetaxel 75 mg/m^2 d 8 q21
anschließend CT-Diagnostik (Thorax/Abdomen/Becken)
→ Falls NED 4 Zyklen
Doxorubicin 60 mg/m^2 d 1 q21

Begleitmedikation: Dexamethason 8 mg + p.o. abends
Langwirksames G-CSF s.c. Tag 9

Therapieintervall: **21 Tage**

Notwendige Untersuchungen: wöchentlich Diff-BB, (falls präexistente patholog. Werte/Organproblematik vorliegend, wöchentlich auch Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, E´lyte; ansonsten immer vor jedem Zyklus)

Zeit-(punkt)		Dauer
Tag 1:		
	500 ml Jonosteril im Doppellauf	
0	**Gemcitabin 900 mg/m^2** in 250 ml NaCl 0,9%	90’
Tag 7:		
abends	8 mg **Dexamethason** p.o.	
Tag 8:	8 mg Dexamethason p.o. morgens	
	500 ml Jonosteril im Doppellauf	
0	**Gemcitabin 900 mg/m^2** in 250 ml NaCl 0,9%	90’
90’	**Docetaxel 75 mg/m^2** in 250 ml NaCl 0,9%	60’
+ 8h	8 mg Dexamethason p.o.	

Tag 9/10/11: (1-0-0) Dexamethason 8 mg/ 4 mg/ 2 mg p.o.
bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP p.o.
Tag 9: Langwirksames G-CSF s.c.

Staging nach 4 Zyklen Gemcitabine/Docetaxel mit CT-Thorax/Abdomen/Becken;
Falls NED --> Fortsetzung der Therapie mit 4 Zyklen Doxorubicin (q21d)

Dosierung: **Doxorubicin 60 mg/m²** i.v. Tag 1

Begleitmedikation Tag 1: Dexamethason 8 mg +
Granisetron 1 mg in 50 ml NaCl 0,9%
Tag 7 Dexamethason 8 mg p.o. abends

Therapieintervall: **21 Tage**

Notwendige Untersuchungen: EKG, Herzecho zu Therapiebeginn im Verlauf bei klin. Indikation,
im Intervall wöchentlich Diff-BB,
Bilirubin, GPT / GOT, Kreatinin

Tag 1:

Zeit-(punkt)		Dauer
	500 ml Jonosteril im Doppellauf	
- 10'	8 mg **Dexamethason** +	
	1 mg **Granisetron** in 50 ml NaCl 0,9%	10'
0	**Doxorubicin 60 mg/m²** in 250 ml NaCl 0,9%	20'

Tag 2/3/4: (1-0-0) Dexamethason 8 mg/ 4 mg/ 2 mg p.o.
bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP p.o.

Tag 2/3: 125/ 80 mg Aprepitant p.o.

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung _____

Bemerkungen_____

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

9. Trabectedin

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Metastasiertes Leiomysarkom nach Versagen von Anthrazyklinen und/oder Ifosamid

Dosierung: **Trabectedin 1,5 mg/m^2 i.v. Tag 1 über 24 h**

Therapie nur über zentralvenösen Zugang

Begleitmedikation 20 mg Dexamethason +
Granisetron 1 mg in 50 ml NaCl 0,9%

Therapieintervall: **21 Tage**

Notwendige Untersuchungen: im Intervall 1x wöchentlich Diff-BB,GPT / GOT / AP, Bilirubin, Kreatinin, EKG, Herzecho (falls klinisch erforderlich)

Zeit-(punkt)		Dauer
Tag 1:	1x 8 mg Dexamethason p.o.	
	500 ml Jonosteril im Doppellauf	
-30'	20 mg **Dexamethason** + 1 mg **Granisetron** in 50 ml NaCl 0,9%	10'
0	**Trabectedin 1,5 mg/m^2 i.v.** in 500 ml Glucose 5%	**24h**

Tag 2/3/4: (1-0-0) Dexamethason 8 mg/ 4 mg/ 2 mg p.o.

bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP p.o.

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung _____

Bemerkungen_____

10. Actinomycin – D

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Persistierende oder metastasierende Blasenmole bzw.
low risk-Chorionkarzinom
Salvagetherapie nach MTX-Versagen

Dosierung: **Actinomycin D** **1,25 mg/m²** i.v. Tag 1
(Maximaldosis 2 mg)

Begleitmedikation Dexamethason 8 mg
+ Granisetron 1 mg in 50 ml NaCl 0,9%
Dexamethason in 8 mg p.o. abends

Therapieintervall: **14 Tage**

Therapiedauer: regelrechter ß-HCG-Abfall (> 10%)
→ 1 weiterer Zyklus
bei Normalisierung ß-HCG
→ 2 weitere Zyklen
bei ß-HCG-Plateaubildung (Abfall ≤ 10% in 3 Wo.) oder Anstieg:
→High-risk-Konstellation, siehe dort.

Untersuchungen: im Intervall wöchentlich Diff-BB, Kreatinin, ß-HCG

CAVE: Portanlage nach Venenverhältnissen

Zeit-(punkt)		Dauer
	500 ml Jonosteril im Doppellauf	
- 30’	8 mg **Dexamethason** + 1 mg **Granisetron** in 50 ml NaCl 0,9%	10’
0	**Actinomycin D 1,25 mg/m²** i.v. als Bolus *(Maximaldosis 2 mg)*	

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung _____

Bemerkungen _____

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

11. Methotrexat – Folinsäure

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Bei KI gegen oder alternativ für Actinomycin D: persistierende u. metastasierende Basenmole, low risk Chorionkarzinom

Dosierung:

Methotrexat	**50 mg**	i.m.	Tag 1, 3, 5, 7
Calciumfolinat	**7,5 mg**	p.o.	Tag 2, 4, 6, 8

Begleitmedikation nur bei Bedarf

Therapieintervall: **14 Tage**

Therapiedauer: regelrechter ß-HCG-Abfall (> 10%)
- ein weiterer Zyklus bei nicht metast. Erkrankung;
- bei low risk metast. Chorionkarzinom 2-3 Zyklen nach Normalisierung ß-HCG
- bei ß-HCG-Plateaubildung (Abfall ≤ 10% in 3 Wo.) oder Anstieg: MTX-Therapie beenden und Behandlung umstellen

Notwendige Untersuchungen: im Intervall wöchentlich Diff-BB, Kreatinin, ß-HCG

Zeit-(punkt)		Dauer
Tag 1, 3, 5, 7		
0	**Methotrexat 50 mg** i.m. (alternative i.v.-Gabe, dann Nachspülen mit 20 ml NaCl 0,9%)	5’
Tag 2, 4, 6, 8		
+ 24h nach MTX	**Calciumfolinat 7,5 mg** p.o.	

Achtung: kein Diclofenac oder andere NSAR innerhalb 48h nach MTX

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung _____

Bemerkungen_____

12. EMA-CO

Etoposid + MTX + Actinomycin D → Vincristin + Cyclophosphamid

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: High risk - Chorionkarzinom

Dosierung:

Etoposid	**100 mg/m²** i.v.	Tag 1, 2
Methotrexat	**100 mg/m²** i.v. Bolus	Tag 1
	200 mg/m² 12h Infusion	Tag 1
Actinomycin D	**0,5 mg** i.v.	Tag 1, 2
Calciumfolinat	**4x 15 mg** p.o.	Tag 2
Vincristin	**1 mg/m²** i.v. Bolus	Tag 8
(Maximale Dosis pro Zyklus 2,0 mg)		
Cyclophosphamid	**600 mg/m²** i.v.	Tag 8

bei Hirnmetastasen

Dosiserhöhung MTX*	1000 mg/m² als 24h-inf.	Tag 1
zusätzlich MTX	12,5 mg intrathekal	Tag 8
Calciumfolinat	4x 15 mg p.o.	Tag 2, 3, 4

Begleitmedikation:

Tag 1, 2, 8 Dexamethason 8 mg +
Granisetron 1 mg in 50 ml NaCl 0,9%
Dexamethason 8 mg p.o. abends

Tag 8 Uromitexan 400 mg, falls Cyclophosphamid > 1000 mg

Tag 9 Langwirksames G-CSF s.c.

Therapieintervall: **14 Tage**

Therapiedauer: Zwei Zyklen über die Normalisierung des ß-HCG hinaus
bei ß-HCG Abfall von < 25% pro Zyklus Therapiewechsel erwägen

Notwendige Untersuchungen: im Intervall 1x wöchentlich Diff-BB, ß-HCG, Kreatinin (incl. GFR, muss > 60 ml/min. sein), Bilirubin, GOT / GPT, Urinstix incl. pH

Responseevaluation (bei evaluierbarem Tumor) i.d.R. zu Therapiebeginn und nach Zyklus 2, 4, etc. bzw. nach Therapieende

CAVE: Portanlage nach Venenverhältnissen

* **Achtung:** High dose-MTX (ggf. in Kooperation mit internist. Onkologie) *nur*

- nach Ausschluss von Körperhöhlenergüssen (3rd space)
- bei guter Nierenfunktion (Krea-Clearance > 80 ml/h)
- unter konsequenter Hydradation (3000 ml/m²/d von – 12 h bis + 36 h nach MTX) und
- bilanzierter Diurese (> 80 ml/h) mit Urin pH-Messung (jede Probe)
- mit Urinalkalisierung ($NaHCO_3$ initial 60 mmol/m² i.v.), Ziel: Urin-pH konstant > 7; nach 48h ggf. mit Citrat (Uralyt-U®)
- mit MTX-Serumspiegelbestimmung (12, 24, 48h und 72h nach Start der Therapie) bis Spiegel < 0,05 µmol/l (Cave WE / Feiertage!)
- Folinat-Rescue mit 15mg alle 6h p.o. (bei Erbr. i.v.) über 72h bzw. bis MTX-Spiegel < 0,05 mmol/l;

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

Zeit-(punkt)		Dauer
Tag 1		
- 30’	8 mg **Dexamethason** i.v. + 1 mg **Granisetron** in 50 ml NaCl 0,9% KI	10’
0	**Etoposid 100 mg/m^2** in 500 NaCl 0,9% i.v.	30 (-60’)
+ 30’	**Actinomycin D 0,5 mg** i.v. Bolus	< 5’
+ 35’	**Methotrexat 100 mg/m^2** i.v. Bolus	< 5’
+ 40’	**Methotrexat 200 mg/m^2** in 50 ml NaCl 0,9% i.v. (über Perfusor) *	12h
+ 8h	8 mg Dexamethason p.o.	
Tag 2		
- 30’	8 mg **Dexamethason** i.v. + 1 mg **Granisetron** in 50 ml NaCl 0,9%	10’
0’	**Etoposid 100 mg/m^2** in 500 ml NaCl 0,9% i.v.	30 (-60’)
+ 30’	**Actinomycin D 0,5 mg** Bolus i.v.	< 5’
+ 8h	8 mg Dexamethason p.o.	
+ 12h	**Calciumfolinat** (z.B. Leucovorin®) 4x 15 mg p.o. (6 stdl.) nach Ende MTX-Infusion	
Tag 3 - 4	2x 8 mg Dexamethason p.o. bei Bedarf MCP (bis 3x 40 mg/d)	
Tag 8		
-30’	8 mg **Dexamethason** i.v. + 1 mg **Granisetron** in 50 ml NaCl 0,9%	10’
0	ggf. Uromitexan 400 mg i.v. Bolus	
+ 5’	**Vincristin 1 mg/m^2** i.v. Bolus	30 - 60’
+ 10’	**Cyclophosphamid 600 mg/m^2** in 500 ml NaCl 0,9%	
+ 8h	8 mg Dexamethason p.o.	

Achtung: * Kein Diclofenac oder andere NSAR in den ersten 72h nach MTX!
** Maximale Vincristin-Gesamtdosis pro Zyklus: 2 mg

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung _____

Bemerkungen_____

13. EMA-EP

Etoposid + MTX + Actinomycin D → Etoposid + Cisplatin

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: High risk – Chorionkarzinom, i.d.R. nach Versagen von EMA-CO

Dosierung:

Etoposid	**100 mg** i.v.	Tag 1, 2
Methotrexat	**100 mg/m²** i.v. Bolus **200 mg/m²** 12h Infusion	Tag 1 Tag 1
Actinomycin D	**0,5 mg** i.v.	Tag 1, 2
Etoposid	**100 mg/m²** i.v.	Tag 8
Cisplatin	**50 mg/m²** i.v.	Tag 8

Begleitmedikation:
Tag 1, 2, 8

Dexamethason 8 mg +
Granisetron 1 mg in 50 ml NaCl 0,9%
Dexamethason 8 mg p.o. abends

Therapieintervall: **21 Tage**

Therapiedauer: Zwei Zyklen über die Normalisierung des ß-HCG hinaus
Therapiewechsel bei ß-HCG Abfall < 25% per Zyklus erwägen

Notwendige Untersuchungen: im Intervall wöchentlich Diff-BB, ß-HCG, Kreatinin (inkl. GFR- Berechnung, muss > 60 ml/min. sein), Bilirubin, GOT / GPT, Urin-Stix

Responseevaluation (bei evaluierbarem Tumor) i. d. R. zu Therapiebeginn und nach Zyklus 2, 4, etc. bzw. nach Therapieende

CAVE: Portanlage nach Venenverhältnissen

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

Zeit-(punkt)		Dauer
Tag 1		
- 30’	8 mg **Dexamethason** i.v. + 1 mg **Granisetron** in 50 ml NaCl 0,9%	10h
0	**Etoposid 100 mg/m^2** in 500 NaCl 0,9% i.v.	0 (-60’)
+ 30’	**Dactinomycin 0,5 mg** i.v. Bolus	
+ 35’	**Methotrexat 100 mg/m^2** i.v. Bolus	
+ 40’	**Methotrexat 200 mg/m^2** 12-h Infusion	12h
+ 8h	8 mg Dexamethason p.o.	
Tag 2		
- 30’	8 mg **Dexamethason** i.v. + 1 mg **Granisetron** in 50 ml NaCl 0,9%	10’
0’	**Etoposid 100 mg/m^2** in 500 ml NaCl 0,9% i.v.	30 (-60’)
+ 30’	**Actinomycin D 0,5 mg** i.v. Bolus	
+ 8h	8 mg Dexamethason p.o.	
+ 24h	**Calciumfolinat 15 mg** p.o. 4x/d (6-stdl.)	
nach Start MTX		
Tag 3 - 4	2x 8 mg Dexamethason p.o. bei Bedarf MCP (bis 3x 40 mg/d)	
Tag 8		
- 30’	8 mg **Dexamethason** i.v. + 1 mg **Granisetron** in 50 ml NaCl 0,9%	10’
0	**Etoposid 100 mg/m^2** in 500 ml NaCL 0,9%	30 - 60’
+ 30’	**Cisplatin 50 mg/m^2** in 500 ml NaCl 0,9%	60’
+ 8h	8 mg Dexamethason p.o.	

Tag 9/10/11/12: (1-0-0) 8 mg/ 4 mg/ 2 mg/ 1 mg/d Dexamethason p.o.

Achtung: * Kein Diclofenac oder andere NSAR in den ersten 48h nach MTX!

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung _____

Bemerkungen _____

14. Methotrexat bei EUG

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Primärtherapie der Extrauteringravidität oder
EUG mit ß-HCG - Persistenz nach operativer Therapie

Dosierung: **Methotrexat** **1 mg/kg KG** i.v. Tag 1

Begleitmedikation: nur bei Bedarf

Therapieintervall: **7 Tage**

Therapiedauer: Einmalgabe, wenn **ß-HCG zwischen Tag 4 und 7 um > 15% abfällt**
Zweiter Zyklus, falls **ß -HCG zwischen Tag 4 und 7 nur um ≤ 15% abfällt**

Notwendige Untersuchungen: Zu Therapiebeginn: ß-HCG: < 5000 mU/ml (Therapie bei höheren Werten nur auf dringenden Pat.- Wunsch und nach entsprechender Aufklärung über „Versagerquote“, BB, Kreatinin, Vaginalsonographie
Tag 1, 4: ß-HCG
Tag 7: ß-HCG, BB
nach Therapieende: wöchentlich ß-HCG und regelmäßig Vaginalsonographie bis HCG < 5 mU/ml

Zeit-(punkt)		Dauer
0	**Methotrexat 1 mg/kg KG** i.v. Bolus	5’
	Nachspülen mit 20 ml NaCl 0,9%	

Achtung: Kein Diclofenac oder andere NSAR an Tag 1 - 2

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung _____

Bemerkungen _____

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

15. Pazopanib

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Rezidiv eines Weichteilsarkoms ab Zweitlinientherapie

Dosierung: Pazopanib 800 mg p.o. tgl.

Begleitmedikation: Antiemese und Diarrhoe-Therapie bei Bedarf

Therapieintervall: bis zum PD oder nicht vertretbarer Toxizität

Notwendige Untersuchungen:
wöchentlich Diff-BB
wöchentlich Kreatin, Bilirubin, GOT / GPT
ECHO/EKG vor Beginn der Therapie
bei Therapiebeginn wöchentliche RR-Kontrollen
Responsebeurteilung nach 8 Wochen
bzw. nach Therapieende
gyn. Status streng beobachten, Gefahr einer genitalen Fistelbildung in 3%!

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung _____

Bemerkungen _____

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

5. Supportivmaßnahmen

1. Fertilitätserhalt prämenopausaler Patientinnen vor geplanter Chemotherapie

- Alle Frauen in der reproduktionsfähigen Lebensphase, die eine onkologische Therapie erhalten werden, die die Ovarialfunktion beeinträchtigen können, sollen hinsichtlich der Möglichkeiten einer Fertilitätsprotektion beraten werden.
- Alle verfügbaren Methoden sollten in der Beratung berücksichtigt werden.
- Das Risiko für eine Chemotherapie induzierte Amenorrhoe steigt mit dem Alter.
- Auch Frauen ohne induzierte Amenorrhoe nach Chemotherapie können in jüngerem Alter in die Menopause eintreten, als Frauen, die keine Chemotherapie erhalten haben.
- Chemotherapie induzierte Amenorrhoe ist nicht gleichzusetzen mit Fertilitätsverlust.
- Wiederaufnahme der Menses nach Chemotherapie ist nicht gleichzusetzen mit Fertilität.
- Die Maßnahmen der Fertilitätsprotektion sollen die Effektivität onkologischer Therapien nicht beeinflussen bzw. diese nicht über Gebühr verzögern.
- Alle Beratungen, durchgeführten Maßnahmen der Fertilitätsprotektion inklusive etwaiger Komplikationen sollen dokumentiert werden.

	Adjuvanz		**Neoadjuvanz**	
Mammakarzinom	**HR neg.**	**HR pos.**	**HR neg.**	**HR pos.**
Ovarielle Stimulation	**+**	**(+) ggfs. Letrozol**	**(+) ggfs. Letrozol**	**+/- ggfs. + Letrozol**
Kryokonservierung von Ovargewebe (cave bei möglicher BRCA1/2 Mutation)	**+**	**+**	**+**	**+**
GnRHa	**+**	**-**	**+**	**-**

Tabelle 7: Möglichkeiten des Fertilitätserhaltes in Abhängigkeit zur Tumorbiologie

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

Möglichkeiten der Fertilitätsprotektion

1. Ovarielle Stimulation und Kryokonservierung von Oozyten (unbefruchtet) oder Vorkernzellen (befruchtet)

- Bis 40 Jahre mit ausreichender Ovarialreserve und mit Risiko für eine Ovarialinsuffizienz durch geplante Therapie
- Mit Start der Chemotherapie kann 14 Tage gewartet werden
- Start zu beliebigem Zykluszeitpunkt möglich
- GnRH Antagonist + FSH
- Bei HR pos. Mammakarzinom ggfs zusätzlich Letrozol 5mg/d
- Vorzugsweise Stimulation in der adj. als in der neoadj. Situation
- Bei HR pos. Mammakarzinom möglichst keine Stimulation in der neoadjuvanten Situation
- Bei vergleichbaren Fertilisierungsraten bietet die Kryokonservierung von nicht fertilisierten Oozyten der Patientin mehr Unabhängigkeit
- Chemotherapie Start 2 Tage nach Punktion möglich
- Risiken:
  - Hyperstimulationssyndrom
  - Keine Oozyten punktierbar
  - Theoretisch mögliche Induktion von Tumorwachstum durch Stimulation insbes. in der Neoadjuvanz bei HR pos. Mammakarzinom
- Kosten: Keine regelhafte Kostenübernahme durch Krankenkassen
  - Kosten für Stimulation variieren je nach Zykluszeitpunkt und Zentrum
    Kosten für nachfolgende ICSI und Transfer berücksichtigen
    Änderung in Aussicht (Verabschiedung Entwurf Terminservice- und Versorgunsgesetz 26.09.2018)

2. Kryokonservierung von Ovargewebe zum Zwecke der Retransplantation

- Bis 35-37 Lj mit ausreichender Ovarialreserve und mit Risiko für eine Ovarialinsuffizienz durch geplante Therapie
- Ausschluss bei bekannter/bildgebender ovarieller Metastasierung
- Ausschluss Entitäten mit hohem Risiko für ovarielle Metastasierung
- Mit Start der Chemotherapie kann mindestens 3 Tage gewartet werden
- Individuelles, niedriges OP Risiko (Kein Verwachsungsbauch o.ä.)
- Vorgehen bei der Entnahme nach prädefinierten Standard Operating Procedures durch kundigen Operateur
- Indikation und Durchführung Retransplantation in spezialisiertem Zentrum (bestmöglicher Ausschluss Metastasentransfer)
- Derzeit keine in vitro Maturation von Ovarialgewebe möglich, Retransplantation zum Zweck des Fertilitätserhaltes daher erforderlich
- Keine sinnvolle Methode bei nachgewiesener oder wahrscheinlicher Risikomutation für Ovarialkarzinom (BRCA 1/2 o.ä. Mutation)
- Bisher keine Standardmethode; bisher weltweit <100 Geburten nach Retransplantation von Ovarialgewebe beschrieben
- Risiken:
  - OP Risiken

– Theoretisches Risiko für Metastasentransfer durch Retransplantation
– CAVE: BRCA 1/2 oder andere Mutationen

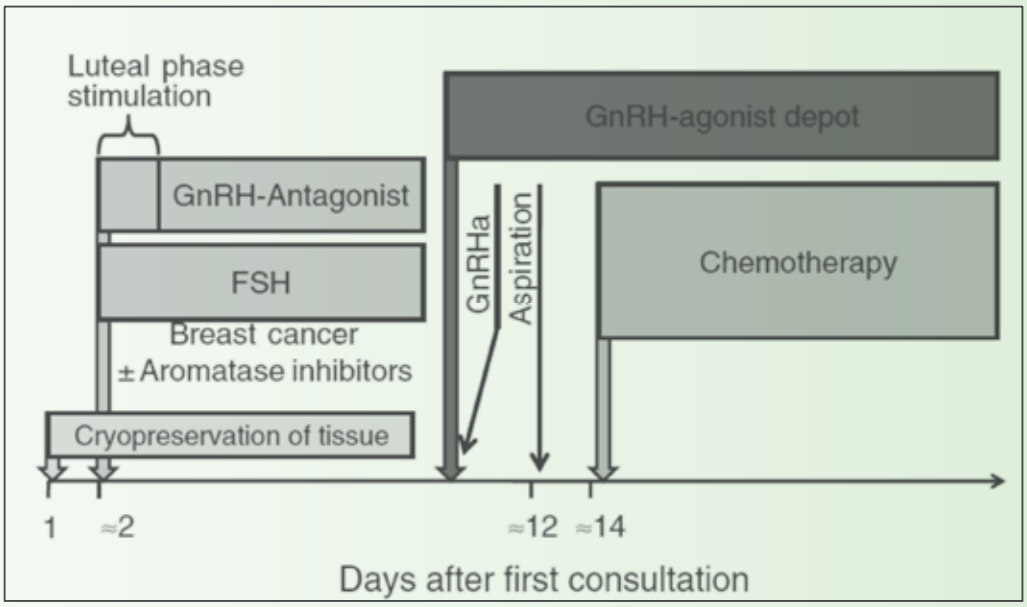
- Kosten: keine regelhafte Kostenübernahme durch Krankenkassen
  – Kosten für Aufbereitung + Kryokonservierung variieren je nach Zentrum
  – Lagerkosten pro Jahr und Kosten für Retransplantation berücksichtigen

3. Fertilitätsprotektion/Ovarprotektion mit GnRH-Agonisten

- Bis 40 Jahre mit Risiko für eine Ovarialinsuffizienz durch geplante Therapie
- Eine signifikante Reduzierung der Ovarialinsuffizienzrate wurde beschrieben, Daten über den dadurch erzielten Fertilitätserhalt wurden bisher nicht hinreichend untersucht/belegt
- Bei Wunsch nach Ovarprotektion sollte die Gabe von GnRH Analoga allen jungen Frauen mit Kinderwunsch unter Chemotherapie angeboten werden. Über die geringen Erfolgsraten sollte aufgeklärt werden.
- Start mindestens 1 Woche vor Chemotherapie wegen flare-up Effekt, besser 2 Wochen
- Dauer bis 2 Wochen nach letztem Chemotherapie Zyklus
- Risiken:
  – Reduzierung Knochendichte
  – Menopausenbeschwerden
  – Reduzierung der Chemotherapie Effektivität denkbar
  – Reduzierung des prognostischen Vorteils durch eineChemotherapie induzierte Amenorrhoe

4. Kombination der Modalitäten

➢ LSK Entnahme Ovargewebe zur Kryokonservierung danach Beginn der Stimulation



Therapieablauf bei Fertilitätserhalt durch Kryokonservierung.

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

2. Auswahl häufiger Nebenwirkungen (neben Myelosuppression)

Chemo	Alopezie	Emesis	Neurotox	Haut / Paravasat	Mucositis	seltene Organtox
Carboplatin		+				5, 6
Cisplatin		++	+			5, 6
Paclitaxel	+		++	(+)	(+)	9, 12, 13
Docetaxel	+		+	(+)	+	3, 9, 12, 13
Epirubicin	+	+		++	+	1, 8
Doxorubicin	+	+		++	+	1, 8
PEG-liposomales Doxorubicin				+	(+)	2, 9
Cyclophosphamid		+				7
Vinorelbin			(+)	+		8
Gemcitabine				(+)		
Capecitabine				+	+	2
5-FU				(+)	+	2
Etoposid	+			(+)	+	
Bleomycin					+	4, 9
Mitomycin C			(+)	+	(+)	4
Nab-paclitaxel	+	+	++			12,13
T-DM1		+				15
Eribulin	+	+	++			
Ifosfamid	+	+	+			5,7
BEP	+	+	(+)	+	(+)	1,4,5
EMA-CO	+	+	+(CO)	+(EMA)	(+)	5, 4
Trastuzumab	keine Myelosuppression					1, 9
Bevacizumab	keine Myelosuppression, cave: Wundheilung / Blutungen					1, 5, 10, 11,14
Lapatinib	keine Myelosuppression, Diarrhoe, Mukositis, Hauttoxizität					
Olaparib	Anämie, Übelkeit, Magenschmerzen, Fatigue					
Niraparib	Thrombozytopenie, Anämie, Übelkeit, Magenschmerzen, Fatigue					
Pertuzumab	Myelosuppression, GI-Nebenwirkungen (während Chemotherapie)					1, 4, 9
Everolimus	Myelosuppression, nicht-infektiöse Pneumonitis, Stomatitis, Hyperglykämie					
Pazopanib	Thrombembolische Ereignisse, Hypothyreose					1, 5, 10, 15
Olaratumab	Übelkeit, Neutropenie und Mukositis.					13

1: Kardiotoxizität 2: Hand-FußSyndrom 3: Fluid retention 4: Lungentoxizität 5: Nephrotoxizität 6: Ototoxizität 7: Urotheltoxizität 8: Phlebotoxizität (ggf. Port) 9: Hypersensitivitätsreaktion 10: Hypertonie 11: Darmperforation 12: Onycholyse 13: Arthralgie, Myalgie 14: Kieferosteonekrose 15: Hepatotoxizität

3. Empfehlungen zur Vermeidung von PPE unter Pegliposomalem Doxorubicin (PLD, Caelyx®)

Für Patientinnen:
Vermeidung von schmerzender und geröteter Haut, nach Behandlung mit Caelyx® (PEG-liposomalem Doxorubin, PLD)

Jederzeit nach Beginn der Therapie:

- Tägliche Prüfung aller Hautregionen, die Druck oder Reibung ausgesetzt sind (Fußsohlen und Fersen, Handflächen, Achseln, Leiste, unter den Brüsten, Kniekehlen, Gesäß etc.). Falls Sie Rötungen oder Schwellungen entdecken, informieren Sie bitte sofort Ihren Arzt. Bitte beobachten Sie, wie lange diese Symptome anhalten und machen Sie sich dazu Notizen, damit dies vom Arzt vermerkt werden kann.

In der ersten Woche nach der PLD-Infusion:

- Vermeiden Sie Aktivitäten, die zu Druck bzw. einer verstärkten Durchblutung der Haut führen, wie zum Beispiel:
  - Hände klatschen
  - Festes Angreifen von Werkzeugen oder Vorrichtungen
  - Schreibmaschine schreiben, Spielen bestimmter Musikinstrumente, Auto fahren
- Liegen oder sitzen Sie nicht auf harten Unterlagen, sondern nach Möglichkeit auf weichen Polstern bzw. Matratzen. Die Beine sollten, wenn immer möglich, mit Polstern erhöht gelagert werden. Falls notwendig, können Sie Hautregionen unter der Brust etc. vorbeugend mit Gaze-Streifen etc. abdecken.
- Verwenden Sie keine Pflaster, elastische Bandagen etc.
- Tragen Sie bequeme und weiche Kleidung (keine reibende oder enganliegende Kleidung)
- Tragen Sie weiche und weit sitzende Schuhe (Turnschuhe, Pantoffel aus Stoff etc.), wenn immer möglich.
  Tragen Sie auf keinen Fall enge oder harte Schuhe!
- Vermeiden Sie Waschen oder Baden in heißem Wasser, sowie Sauna! Zum Waschen oder Duschen sollten sie nur warmes und nicht heißes (!) Wasser verwenden.

7 – 10 Tage und später nach der PLD-Infusion:

- Die oben beschriebenen Vorsichtsmaßnahmen sollten nun nicht mehr notwendig sein. Der Zeitpunkt der höchsten Anreicherung von PLD in der Haut ist bereits überschritten.

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

4. Chemotherapie-induzierte peripherer Neuropathie (CIPN) durch den Einsatz neurotoxischer Chemotherapeutika

- CPIN kann Langzeit Effekte auf die Lebensqualität ausüben
- CPIN beeinträchtigt vorwiegend sensorische Qualitäten
- Dosisabhängige, vorwiegend distale Symptome
- CAVE Dissimulation: Herunterspielen der Symptome durch den Patienten aus Angst vor herabgesetzter Therapieeffektivität durch mögliche Dosisreduktion
- Abwägung Therapiesituation: kurativ vs. palliativ
- CAVE „Coasting“: weitere Verschlechterung der Symptome auch 2-6 Monate nach Therapieende möglich
- Paclitaxel induzierte akute Neuropathie möglich: akute Schmerzereignisse 1-3 Tage nach Therapie, Dauer < 1 Woche; erhöhtes Risiko für chronische, periphere Neuropathie

Prävention

- Aufgrund mangelnder, konsistenter, qualitativ hochwertiger Daten kann keine generelle Empfehlung für den Einsatz einer medikamentösen Prophylaxe gegen CIPN gegeben werden.

Behandlung

- Krebspatienten mit einer CIPN kann ein Therapieversuch mit Duloxetin angeboten werden. CAVE Medikamenten Interaktion: Interaktion mit Tamoxifen, Wirkspiegel kann beeinflusst werden.

Keine Empfehlung für eine Behandlung mit:

- Acetyl-L-Carnitin
- Trizyklische Antidepressiva: aufgrund der limitierten Therapieoptionen und dem nachgewiesenen Effekt bei anderen neuropathischen Schmerzzuständen, kann ein Therapieversuch nach Aufklärung über die limitierte Datenlage und das Risiko/Nutzen-Verhältnis angeboten werden.
- Gabapentin: aufgrund der limitierten Therapieoptionen und dem nachgewiesenen Effekt bei anderen neuropathischen Schmerzzuständen, kann ein Therapieversuch nach Aufklärung über die limitierte Datenlage und das Risiko/Nutzen-Verhältnis angeboten werden.
- Topisches Baclofen/Amitryptilin/Ketamin: aufgrund der limitierten Therapieoptionen und dem positiven Effekt in einer einzelnen Phase III Studie bei Patienten mit CIPN bedingten Schmerzen, kann ein Therapieversuch nach Aufklärung über die limitierte Datenlage und das Risiko/Nutzen-Verhältnis angeboten werden.

5. Maßnahmen bei Tumortherapie-induzierter Neutropenie +/- Fieber

Definitionen:

- Fieber: einmalige orale Temperatur > 38,5° C oder Temperatur ≥ 38,0° C über mehr als 1h
- Neutropenie: absolute Granulocytenzahl (ANC) < 1500 /µl; schwere Neutropenie mit ANC <500/µl (ohne Fieber =afebrile Neutropenie)
- Febrile Neutropenie:
  1. gleichzeitig Fieber + ANC < 500 /µl **oder**
  2. Definition nach CTC V4: gleichzeitig Fieber + ANC < 1000 /µl

Maßnahmen bei afebriler Neutropenie

- Differential-Blutbild + Temperaturkontrolle alle 2 Tage (KEM)
- Keine routinemäßige G-CSF-Gabe
- Keine generelle antibiotische Prophylaxe (Ausnahmen möglich)
- Keine generelle antimykotische Prophylaxe
- Patientin anweisen, 3x täglich Temperatur zu messen und bei > 38,0 ° C sofortige Vorstellung in der Klinik empfehlen
- Patientin anweisen, für die Dauer der Neutropenie zu Hause zu bleiben und Kontakt mit infektiösen Personen meiden
- Dosisreduktion im nächsten Chemotherapiezyklus erwägen:
  - bei schwerer Neutropenie (ANC < 100/µl)
  - prolongierter Neutropenie (ANC < 500 über > 5 - 7 Tage)
  - neutropeniebedingter Zyklusverschiebung um > 7 Tage
- Sekundärprophylaxe mit G-CSF ab dem nächsten Chemotherapiezyklus erwägen (bei neutropeniebedingter Zyklusverschiebung > 7 Tage, insbesondere bei adjuvanter / kurativer Chemotherapie)

zusätzliche Maßnahmen bei Symptomen:
Leichte Stomatitis (Rötung, keine Ulzera, Essen möglich)

- Adstringierende Mundspüllösung mehrfach tgl. (z. B. Salbeiextrakte oder 3-er Lösung: Benzocain 0,45g, Kamillin-Robugenkonzentrat 49,5 g, Panthenol-Lsg 5% 49,5g)
- Topische antimykotische Prophylaxe mit Amphothericin B-Suspension oder Lutschtabletten

Schwere Stomatitis, V.a. Soor (Ulzera, Essen nicht möglich) zusätzlich:

- Stationäre Aufnahme
- Bakteriologischer und mykologischer Abstrich
- Antibiose: Amoxicillin/Clavulansäure (875mg/125mg) 2-3x /die und Ciprofloxacin 2x 500 mg /die über 5 Tage p.o.
- Fluconazol –Saft 200 mg /die p.o.
- Schmerztherapie (ggf. auch mit Opioiden)
- Lidocain-haltiges Mundgel (z. B. Kamistad®, Dynexan®)

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

Zeichen einer leichten Infektion (z. B. Bronchitis, HWI):

- Antibiose mit Amoxicillin/Clavulansäure (875mg/125mg) 2-3 x /die und Ciprofloxacin 2x 500 mg / die über 5 Tage per os

Zeichen einer schweren Infektion (z. B. Pneumonie, Sepsis):

- Vorgehen wie bei febriler Neutropenie (s. u.)

Febrile Neutropenie

Primäre Evaluation:

- gründliche körperliche Untersuchung / Anamnese inkl.:
- Inspektion von i.v.-Zugängen (Port, ZVK, peripher)
- Inspektion OP-Gebiet
- Venen / Thrombose als Fieberursache?
- Schleimhäute / Schluckbeschwerden? / Diarrhoe?
- Auskultation der Lunge / Husten?
- Auskultation von Herz / neu aufgetretendes Herzgeräusch
- Klopfschmerz Nierenlager / Dysurie?
- Labor (Diff.-BB, CRP, Krea, Transaminasen, E'lyte, Gerinnung)
- Urinstatus, Urinkultur
- bei Diarrhoe Stuhlkuturen und bei antibiotischer Vortherapie Clostridium Toxin A Nachweis aus dem Stuhl
- Blutkulturen (***2*** Sets, d. h. je 2x aerob und anaerob, je 10 ml)
  - vor Beginn der antibiotischen Therapie
  - bei liegendem zentralvenösen Zugang 1 Set über ZVK oder Port
- Rö.- Thorax
- Vaginale Untersuchung mit Vag.-US (bei gyn. Erkrankung)
- Abdomen-Sonographie bei abdominellen Symptomen
- Bakteriologische und mykologische Abstriche von potentiell Infektiösen Arealen:
  - Mund / Rachen (v.a. bei Stomatitis)
  - Wunde(n) / Redonaustrittstellen
  - i.v. Zugänge (ggf. entfernen und einschicken)
  - ggf. Stuhlprobe

→ Einteilung in low-risk und high-risk Patienten (MASCC – Score)

Scoring-Index bei febriler Neutropenie	
Ausmaß der Erkrankung	
- keine Symptome	5
- milde Symptome	5
- mittelgradige Symptome	3
- schwergradige Symptome	0
Keine Hypotension	5
Keine chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	4
Solider Tumor oder keine Pilzinfektion	4
Keine Dehydrierung	3
Ambulant „erworbenes“ Fieber	3
Alter < 60 Jahre	2

Therapie bei febriler Neutropenie

Allgemeine Maßnahmen / Verlaufskontrollen

- Stat. Aufnahme (Einzelzimmer), Umkehrisolierung
- Primäre Evaluation (s. oben), „akute“ Vorstellung Chefarzt/ OA
- Täglich Differential-Blutbild und CRP, alle 3 Tage Kreatinin
- 5x täglich Temperaturmessung (oral), 3x täglich RR / Puls
- tägliche Reevaluation: körperliche Untersuchung und Befragung der Patientin nach neuen Symptomen
- bei persistierendem Fieber, Wdhl. der Blutkulturen alle 48h
- keine routinemäßige G-CSF-Gabe
  - Einzellfallentscheidung bei protrahierter Neutropenie
  - Einzelfallentscheidung bei schwerer systemischer Infektion (z.B. septischer Schock, Pneumonie, system. Pilzinfektion)
  - Dauer der Therapie: bis ANC > 1000/µl
- Sekundärprophylaxe mit G-CSF bei nächstem Zyklus
- Dosisreduktion im nächsten Zyklus erwägen (Chefarzt / OA)

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

Antibiotische Therapie der febrilen Neutropenie bei low-risk:

- **Amoxicillin/Clavulansäure (875mg/125mg- Augmentan® p.o.) 2-3 x/die** (bei Penicillinallergie: Clindamycin 3x600 mg po)

  +

  Ciprofloxacin 2x 750 mg p.o. (Ciprobay®) / die

  oder bei Notwendigkeit der i.v. Therapie

  Piperacillin / Tazobactam (Tazobac®) 3x 4/0,5 g i.v. / die (OA Indikation)

Antibiotische Therapie der febrilen Neutropenie bei high-risk:

- **Piperacillin / Tazobactam (Tazobac®) 3x 4/0,5 g i.v. / die**

  oder

- **Imipenem / Cilastatin (Zienam®) 4x 500 mg i.v. / die**

  bei schwerer Infektion Kombination mit Gentamicin i.v. 3-5 mg/kg als tägliche Einmaldosis (cave Nephrotoxizität, routinemäßige Serumspiegelkontrollen wird nicht mehr empfohlen, nur sinnvoll bei gleichzeitiger Behandlung mit Aminoglycosiden)

Initiale Kombination mit

- Vancomycin 2x 1000 mg i.v. / die nur bei:
  - V.a. schwere katheterbedingte Infektionen
  - Bekannte Kolonisation mit MRSA oder Penicillin- und Cephalosporin-resistenten Pneumokokken
  - Kokken in der Blutkultur (bevor endgültige Differenzierung und Antibiogramm vorliegen)

cave: Die mittlere Zeit bis zur Entfieberung liegt bei 2 Tagen bei low-risk- bzw. bei 5 – 7 Tagen bei high-risk- Pat., d. h. eine Umsetzung/Ergänzung der Antibiose sollte i. d. R. nicht vor 3 Tagen persistierenden Fiebers erfolgen.

Ausnahme: klinische Verschlechterung der Patientin

Modifikation der Antibiose (bei febriler Neutropenie)

Fall 1: Patientin afebril innerhalb von 3 – 5 Tagen

Positiver Infekt- und/oder Keimnachweis

- ggf. Umsetzen auf ausgetestetes Antibiotikum unter Beibehaltung eines Breitspektrum-Antibiotikums
- Dauer der Antibiose:
  - mindestens 7 Tage
  - bis zum Erreichen von Infekt- und Symptomfreiheit
  - bis Kulturen steril sind
  - bis ANC > 500 / µl

Negativer Infekt- und Keimnachweis

- **Low-risk:**
  - Umsetzen auf orale Antibiose, wenn i.v. begonnen (Amoxicillin/Clavulansäure + Ciprofloxacin – s.o.)
  - Dauer Antibiose bis ANC > 500/µl für 2 Tage
- Fieberfreiheit ≥ 48h – zügige Entlassung möglich
- **High-risk:**
  - Fortführen der i.v. Antibiose
  - Dauer der Antibiose bis ANC > 500/µl für 2 Tage und Fieberfreiheit ≥ 48 h

Fall 2: Patientin hat persistierendes Fieber über 3 – 5 Tage

Mögliche Ursachen:
Bakterien sind resistent, nichtbakterielle Infektion – Mykose? Drug fever
sekundäre Infektion, Katheterinfektion / Abszeß → Maßnahmen:

- erneute gründliche körperliche Untersuchung
- Rö- Thorax und Nierenschall
- Schnittbild-Diagnostik von Organen, die möglicherweise eine Infektion beherbergen (z. B. CT Abdomen / Becken)
- Durchsicht aller bisherigen Kulturergebnisse
- Wdhl. Blutkulturen → Bakteriologie <u>und</u> Mykologie
- bei V.a. pulmonale Infektion, internische Vorstellung →Bronchoskopie
  BAL (Sputumkulturen haben wenig Aussagekraft) Wdhl. Abstriche von (potentiell) infektiösen Arealen
- Erneute Chef / OA Vorstellung

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

Negativer Infekt- und Keimnachweis

- Bei klinisch stabiler Pat. Antibiose wie bisher fortführen
- ggf. Antibiose ergänzen (z. B. mit Vancomycin)
- ggf. Antimykotikum ergänzen:
  - 1. Wahl: Fluconazol 200 mg/ die i.v. (Start mit Loading Dose 400mg/d) (***cave***: nicht wirksam bei Aspergillus, Candida non-albicans)
  - bei V.a. Aspergillus oder Candida non-albicans (z. B. Sinusitis, radiologischer Nachweis einer pulmonalen Infektion, kultureller Nachweis):
    - Voriconazol oder Amphotericin B i.v. (Immer: Chef / OA Indikation)
      - cave: Nephrotoxizität
      - tägl. Kreatinin-, E'lyte-, Transaminasen-Kontrolle
      - adäquate Diagnostik (inkl. CT) zum Nachweis einer systemischen Pilzinfektion

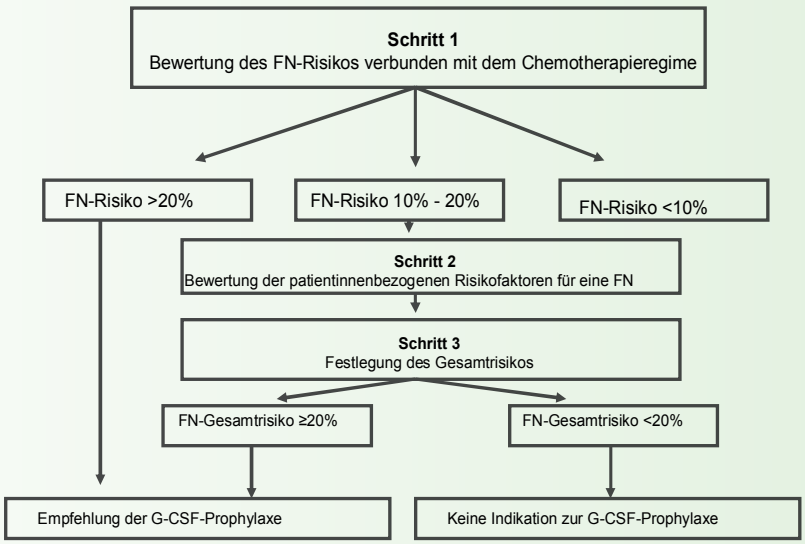
- Positiver Infekt- und /oder Keimnachweis
- ggf. Ergänzung durch ausgetestes Antibiotikum
- bei V.a. abdominelle / GI-Trakt Infektion Metronidazol ergänzen
- bei V.a. katheterassoziierte Infektion Vancomycin ergänzen
- bei V.a. Pilzinfektion Antimykotikum ergänzen
- bei V.a. HSV- / VZV-Infektion (klinisch oder serologisch) Virustatikum (Aciclovir) ergänzen – unter Beibehaltung eines Breitspektrum-Antibiotikums
  - Dauer der Antibiose bis:
    - mindestens 7 Tage
    - Fieberfreiheit ≥ 48h und Infekt- und Symptomfreiheit
    - Kulturen steril sind
    - ANC > 500/µl

Empfehlung zum prophylaktischen Einsatz von Wachstumsfaktoren im Rahmen systemischer Chemotherapien

Einsatz von G-CSF

Chemotherapien beinhalten aufgrund der myelosuppressiven Wirkung der meisten Zytostatika das Riskio einer Neutropenie. In schweren Fällen kommt es zur Entwicklung einer febrilen Neutropenie (FN), welche das Risiko der Entwicklung einer Sepsis in sich trägt. Zur Vermeidung einer solchen Situation ist der Einsatz von Wachstumsfaktoren, wie G-CSF oder peg G-CSF, indiziert. Für den Einsatz dieser Substanzen existieren Leitlinien der ASCO und der EORTC. Die EORTC hat dabei einen Algorithmus entwickelt, welcher sich an der Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer FN unter Therapie mit einem Zytostatikum, oder einer Zytostatikakombination orientiert (Aapro et al. 2011).

Das Risiko für febrile Neutropenie sowie die Indikation zur G-CSF Prophylaxe sollte nach jedem Zyklus unter einbeziehen der Pat.-bedingten Risikofaktoren neu eingeschätzt werden.
Entscheidungsalgorithmus zum Einsatz von G-CSF



Primäre Neutropenie-Prophylaxe mit G-CSF:

1. Therapie mit FN-Risiko >20%
2. Therapie mit FN-Risiko 10-20% und Risikofaktoren
3. Risikofaktoren beachten

Hohes Risiko	- Alter >65 Jahre
Erhöhtes Risiko	- Fortgeschrittene Erkrankung - Vorhergehende FN-Episode - Keine Antibiotika-Prophylaxe, kein Einsatz von GCSF
Andere Faktoren	- Schlechter Allgemeinzustand u/o Ernährungszustand - weibliches Geschlecht - Hb <12 g/dl - Leber-, Nieren- oder kardiovaskuläre Erkrankungen

Sekundäre Neutropenie-Prophylaxe mit G-CSF:

1. nach Episode febriler Neutropenie
2. falls Neutropenie-bedingte Zyklusverschiebung >7 Tage

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

6. Maßnahmen bei Therapie-induzierter Thrombozytopenie

Einteilung (nach CTC4.03)

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Thrombozytenzahl (pro µl)	LLN - 75.000	< 75.000 - 50.000	<50.000 - 25.000	<25.000

Therapieregime mit erhöhtem Risiko für Thrombozytopenie:
Cis-/Carboplatin-Kombinationsregime (z.B. Carboplatin/Caelyx®, Carboplatin/Gemcitabin, Cisplatin/Gemcitabin, TCbH), T-DM1.

Vorgehen bei Thrombozytopenie:

- regelmäßige Kontrolle des Blutbildes, ggf. Thrombozytenbestimmung im Spezialmedium; tgl Konrolle bei Werten Thr <30.000/µl oder raschen Abfall.
- Patienten über Blutungsrisiko informieren (Soforthilfe Info Arzt, falls z.B. Nasenbluten, petechiale Blutungen)
- stationäre Überwachung bei Thr <20.000/µl
- gründliche klinische Untersuchung (Petechien am Körper, Schleimhäute, U-Stix, Neurologie)
- Thrombozytentransfusion bei Blutung und/oder Thr <10.000/µl
- invasive diagnostische (z.B. Leberstanze, Endoskopie) oder operative Eingriffe mit <u>geringem</u> Blutungsrisko können ohne erhöhtes Blutungsrisiko bei einer Thrombozytenzahl >50.000/µl bei normaler Thrombozytenfunktion zumeist durchgeführt werden
- bei Thrombozytenwerten zwischen 20.000 - 50.000/µl ist je nach Eingriff ggf. eine präoperative Transfusion von Thrombozyten erforderlich
- vor Thrombozytentransfusion muss Patientenaufklärung erfolgen (Blutprodukt mit Hinweis auf Übertragung von Infektionen usw)

7. Therapiebedingte Anämie bei Tumorpatientinnen

Allg. Diagnostik bei Anämie

- Anamnese: Ausschlus zusätzlicher Ursachen der Anämie: Resektion terminales Ileum?, Ernährungsstatus, Blutungsquellen
- klinische Untersuchung
- ggfs. radiologische Diagnostik zum Ausschluss KM Infiltration, ossäre Metastasierung

Labordiagnostik bei Anämie

1. Basisdiagnostik:	Differential BB mit Hb, Hk, MC, MCH, quantitative Retikulozytenzahl Eisenstatus: Ferritin, Transferrin, Transferrinsättigung Holo-Trans-Cobalamin(Vitamin B12), Folsäure Entzündungsparameter Leber- und Nierenfunktionsparameter
2. ggfs. ergänzende Labordiagnostik:	Erythropoetinspiegel, hypochromoe Erythrozyten, Retikulozytenhämoglobin (CHr), Zink Protoprphyrin (ZPP) Löslicher Transferrinrezeptor (sTfR), Hämolyseparameter, Coombs Test Blutungsdiagnostik: Quick, Urinstatus

Eisenstoffwechsel:

1. Ferritin:	Speichereisen: pathologisch verminderte Werte sind beweisend für Eisenmangel CAVE: bei Tumor-, Infekt-, Entzündungsanämie ist Ferritin als Akutphase Protein erhöht →Ferritin > 100/µl unvereinbar mit Eisenmangel
2. Transferrin:	Transportprotein für den Austausch zwischen Enterozyten, Speicherkompartimenten und Erythroblasten → bei Anämie erhöht, bei Aktuphasereaktion erniedrigt ohne Eisendefizit
3. Transferrinsättigung:	normalerweise sind 20-45% mit Eisen gesättigt, sofern kein Akutphasereaktion vorliegt (supprimiert Transferrinsynthese) → d.h. Transferrinsättigung < 20% Hinweis auf Eisenmangel
4. Löslicher Transferrinrezeptor:	Indikator für die Eisenversorgung der Erythropoese- wird bei Eisenmangel hoch reguliert, nicht durch Akutphase Zustände beeinflusst

Stadien und Diagnostik des Eisenmangels adaptiert nach Thomas, Hinchliffe et al. 2013 (Aus Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen Patientinnen)

1. Speichereisenmangel:	**Ferritin bei Männern < 20 µg/l; bei Frauen <15 µg/l**
2. Eisendefizitäre Erythropoese =	**funktioneller Eisenmangel oder Functional Iron Deficiency (FID)** Transferrinsättigung (TSAT) < 20% + Ferritin > 30-800 ng/ml + Ggf. sTfR oder ZPP oder hypochrome Erythrozyten oder Retikulozytenhämoglobin

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

3. Eisenmangelanämie = **absoluter Eisenmangel oder Absolute Iron Deficiency (AID)**
Hb <12 g/dl (Frauen) bzw. 13 g/dl (Männer)
+Transferrinsättigung (TSAT) <20%
+ bei Patienten mit Tumorerkrankung: Serum -Ferritinwert <100ng/ml (Bei sonst Gesunden: Serum-Ferritinwert <30ng/ml)

Therapie:

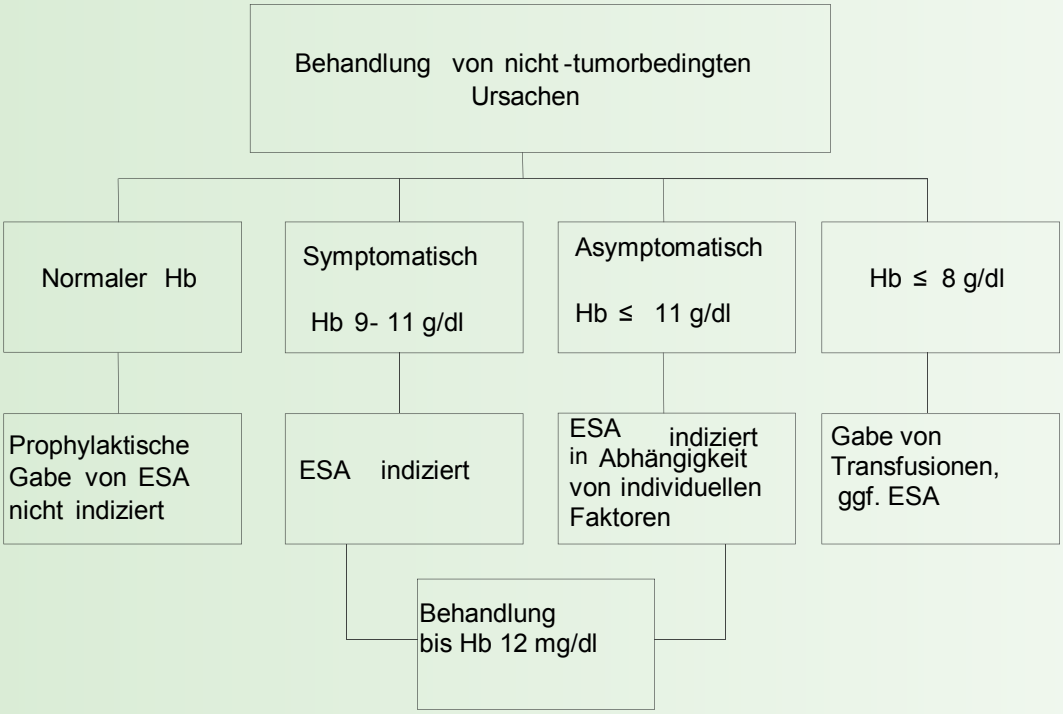
1) Symptomatische Akutbehandlung ist die Tranfusion

- unter laufender Chemotherapie in der Regel bei Hb< 8 g/dl, in Abhängigkeit der Symptomatik/des Hb Wertes Anzahl der Konserven festlegen
- Indikationsstellung in der Palliativsituation eher großzügig, in der adjuvanten Situation eher zurückhaltend
- Risikoaufklärung
- Beachtung Querschnittsleitlinie der BÄK zur Hämotherapie

2) Einsatz von Erythropoetinstiumulierenden Substanzen (ESA) +/- intravenöse Eisensubstitution

Indikation:

- Chemotherapie assoziierte Anämie (Aktuell sind ESA bei einem Hb Wert ≤10 g/dl (6,2 mmol/l) zur Behandlung der symptomatischen, Chemotherapie induzierten Anämie bei Tumorpatienten zugelassen.)
- nach Ausschluss anderer Anämieursachen
- großzügigere Indikationsstellung bei Komorbidität
- Beachtung des Eisenstoffwechsels
- Aufklärung über Risiken: thrombembolische Ereignisse, art. Hypertonie, Dermatotoxizität
- Potentielle Risiken und Benefit für den Einsatz von ESA versus Gabe einer Bluttransfusion sollten mit der Patientin abgewogen werden.
- EORTC Algorithmus für den Einsatz von ESA:



Individualisierte Erhaltung des Hb-Wertes mit möglichst geringer Therapie

Medikamente/Dosierungen Eisensubstitution intravenös

1) Eisensucrose (z.B. Venofer®) 200mg i.v. oder Eisengluconat (z.B. Ferlecit®)40/62,5 mg i.v. Lösung in 200ml NaCl 0,9%, Infusionsdauer mind. 30 min, ggfs. Wiederholung
2) Eisencarboxymaltose (z.B. Ferinject®) dosiert nach der produkteigenen Tabelle

Medikatmente/Dosierungen ESA

1) Kurzwirksame ESA:
   Epoetin alpha (Erypo®) 40.000U s.c. 1x/Woche
   Epoetin beta (NeoRecormon®) 30.000U s.c. 1x/Woche

2) Langwirksame ESA:
   Darbepoetin alpha (Aranesp®) 150µg 1x/Woche
   Darbepoetin alpha (Aranesp®) 500µg 1x alle 3 Wochen

Effektivitätsbeurteilung nach 6-9 Wochen ESA Therapie. Hinweise für Therapieansprechen sind Retikulozyten > 40.000/µl, Hb Anstieg um 1 g/dl zum Ausgangs Hb. Fortsetzung bis Ziel Hb von 10-12g/dl erreicht ist. Eine Therapie oberhalb eines Hb Wertes von 12g/dl ist nicht indiziert.
Bei sehr schnellem Hb Anstieg muss die Dosis ggfs. um 25-50% reduziert werden.
Bei fehlendem Therapieansprechen (Retikulozyten < 40.000/µl, Hb Anstieg unzureichend) sollte ggfs. die ESA Therapie abgebrochen werden und ggfs. eine KM Infiltration ausgeschlossen werden.

Die Dosierungsempfehlungen der Hersteller sind akzeptabel und etabliert, Details sind den jeweiligen aktuellen Fachinformationen zu entnehmen (www.fachinfo.de) oder auch den Dokumenten der European Medicines Agency (http://www.ema.europa.eu).

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

8. Maßnahmen bei Hypersensitivitätsreaktionen

bei Gabe von Zytostatika z.B. Paclitaxel, pegliposomales Doxorubicin, Carboplatin, etc.

A) Prophylaxe:

- Bei Erstgabe sollte der Arzt die Patientin ca. 10 Min. beobachten
- Bei Taxanen: **obligatorische antiallergische Prämedikation** zeitgerecht applizieren
- Bei Carboplatin-Reinduktion: (> 6 Zyklen Carboplatin kumulativ): Allergien auf Carboplatin bei einer Re-Induktionstherapie werden in einer Häufigkeit von 6-20% beschrieben. Eine Prophylaxe im eigentlichen Sinne ist nicht etabliert. Die vorherige Durchführung eines sog. Skintest kann nur die Hälfte der betroffenen Patientinnen identifizieren [1]. Es ist zu vermuten, dass eine vorherige H1/H2-Blockade die Rate an allergischen Reaktionen vermindern kann [2].
    - Clemastin 2 mg i.v. (z. B. Tavegil®)
    - Ranitidin 50 mg i.v. (z.B. Ranitic®)

  Bei Allergie auf Carboplatin ggf. Desensitivierung (s. unter D)

B) allgemeine Maßnahmen bei HSR:

- Infusion sofort abstellen
- Vitalzeichenkontrolle RR, Puls, Temp
- Einleitung von speziellen Maßnahmen → siehe Punkt C
- Dokumentation (Anaphylaxie-DOKUMENTATIONSBOGEN)

C) spezielle Maßnahmen:

Bei HSR mit Kreislaufreaktion (Anaphylaktischer Schock):

- Zweiten venösen Zugang legen
- Clemastin (Tavegil®) i.v. 2 mg
- Volumensubstitution → 500 ml HAES 6%
- Albuterol (Bronchospray®) 1-2 Hub bei Bedarf (insb. bei Dyspnoe)
- Adrenalin i.v. (Suprarenin® Fertigspritze 1:10.000) 0,05-0,1 mg i.v.= 0,5-1ml
- Prednisolon (Solu-Decortin H®) 250 mg i.v. als Bolus (alternativ – Dexamethason 40 mg)
- ggf. Sauerstoffgabe 3 l/min nasal
- ggf. Beatmung / Reanimation (Reanimations-Team aktivieren)

Bei Pyrexie (z.B. bei pegliposomalem Doxorubicin, Trastuzumab) Antipyretika

- Paracetamol 1000 mg p.o.
- Metamizol 500 mg p.o.

Immer: Beobachtung bis zum vollständigen Abklingen aller Symptome, ggf. stationäre Überwachung je nach Schweregrad und Verlauf

D) Reexposition („Re-challenge“)

Taxane, pegliposomales Doxorubicin, Trastuzumab: Nach vollständigem Abklingen der Symptome der HSR ist bei Taxanen unter antiallergischer Prämedikation in den meisten Fällen ein ***Re-challenge*** mit tropfenweiser Infusionsgeschwindigkeit und allmählicher Steigerung, bei Paclitaxel ggf. i.S. einer 24h-Infusion, möglich.
Bei PLD bzw. Trastuzumab tritt häufig nur eine milde Pyrexie auf, auch hier ist ein Re-challenge i. d. R. problemlos möglich.
Nach lebensbedrohlicher HSR (z.B. anaphylaktischer Schock mit Intensivpflichtigkeit) wird in aller Regel unabhängig von der Substanz keine Reexposition durchgeführt werden.

Nach HSR auf Carboplatin kann nach Abwägen von Risiko und Benefit (CA / OA) ein **Desensitivierungsversuch** unternommen werden:

- Aufklärung der Pat. über Restrisiko schwerer HSR (Alternative Option: Therapieumstellung auf Cisplatin oder Non-Platin)
- Antiallerg. Prämedikation mit Clemastin (2 mg i.v.), Dexamethason (mind. 20 mg i.v. 30 min vor Beginn, wenn möglich bereits ab Vortag 8 – 0 – 8 mg p.o.)
- 1/1000 der Gesamtdosis (≅ 0,5 ml der Originallösung) auf 500 ml in 30 min i.v., wenn gut vertragen
- 1/100 der Gesamtdosis (≅ 5 ml der Originallösung) auf 100 ml in 30 min i.v., wenn gut vertragen
- 1/10 der Gesamtdosis (≅ 50 ml der Originallösung) auf 100 ml in 30 min i.v., wenn gut vertragen
- restliche Originallösung langsam i.v.
- wenn erfolgreich Folgezyklen auch nach Desensitivierungsprotokoll
- Auftreten einer erneuten HSR zu einem beliebigen Zeitpunkt im o.g. Schema Abbruch der Carboplatin-Therapie

Bei HSR trotz Desensitivierung kann nach Abwägen von Risiko und Benefit (CA /OA) eine Umstellung der Therapie auf **Cisplatin** versucht werden:

- Aufklärung der Pat. über Restrisiko schwerer HSR (Alternative Option: Therapieumstellung auf Non-Platin)
- Antiallerg. Prämedikation mit Clemastin (2 mg i.v.), Dexamethason (mind. 20 mg i.v. 30 min vor Beginn, wenn möglich bereits ab Vortag 8 – 0 – 8 mg p.o.)
- Bei HSR zu jedem beliebigen Zeitpunkt Abbruch der Platin-Therapie und ggf. Umstellung auf Non-Platin-Regime

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

ANAPHYLAXIE - DOKUMENTATIONSBOGEN

Patientendaten **Alter**

Diagnose(n):

Vortherapie (Chemo):

Therapieschema aktuell _____ Zyklus: ____

Begleitmedikation:

Einlaufende Menge: Zeitspanne:

Symptome:

Hypotonie	☐	Hypertonie	☐	Temperaturerhöhung	☐
Tachykardie	☐	Bradykardie	☐	Flush	☐
Sehstörung	☐	Atemnot	☐	Bronchospasmus	☐

Therapie: **allgemeine Maßnahmen**

- Infusion abstellen ☐
- RR Puls Temp

Spezielle Maßnahmen:

- Antihistaminikagabe ☐ .....mg
- Adrenalingabe ☐ .....mg / .....ml
- Albuterol Solution ☐ .....Hub
- Prednisolon ☐ .....mg
- Sauerstoff ☐ .....Liter .....Zeitdauer
- Volumensubstitution ☐ .....ml
- Reanimation ☐

Verlauf:

Infusion stop - Symptome abklingend	ja ☐	nein ☐
medikamentöse Versorgung	Symptome abklingend	
Antihistaminikum	ja ☐	nein ☐
Adrenalin	ja ☐	nein ☐
Albuterol Solution	ja ☐	nein ☐
Prednisolon	ja ☐	nein ☐
Volumensubstitution	ja ☐	nein ☐
Sauerstoffpflichtig	ja ☐	nein ☐
Reanimation	ja ☐	nein ☐
Intensivpflichtig	ja ☐	nein ☐
Verstorben	ja ☐	

Datum:_____ **Unterschrift**:_____

Arzt Schwester

9. Paravasat

Paravasate kommen im Therapiealltag immer vor.

Essentiell ist, dass

- die Patientin ausreichend und gut aufgeklärt ist
- das ärztliche und pflegerische Personal daran denkt, auch bei liegendem Port
- zeitnah handeln mit allgemeinen Maßnahmen und einem möglichst spezifischen Antidot
- eine exakte Erklärung und Dokumentation erfolgt

(Quelle: ASORS/DKG: Zytostatikainduzierte Paravasate – Empfehlungen zu Diagnose, Therapie u. Prophylaxe, 04-2010)

i.d.R. nicht gewebeschädigend (engl.: neutral)	**reizend (engl.: irritant)**	**nekrotiserend (engl.: vesikant)**
Atezolizumab[1]	Carboplatin	Actinomycin
Bevacizumab[1]	Cisplatin	Doxorubicin
Bleomycin	Docetaxel	Epirubicin
Cyclophosphamid	Etoposid	Mitomycin C
Etoposidphosphat	Gemcitabine	Mitoxantron
Eribulin	Peg-liposomales Doxorubicin (PLD)	Paclitaxel
5-Fluorouracil	Trabectidin	Vinblastin
Gemcitabin	Treosulfan	Vincristin
Ifosfamid		Vinorelbin
Methotrexat		
Nab-Paclitaxel		
Olaratumab[1]		
Pembrolizumab[1]		

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

Pertuzumab[1]		
Topotecan		
Trastzumab[1]		
Tratuzumab –Emtansin[1,2]		

1 Alle Antikörper sind Fremdproteine gegen die eine allergische/allergoide (Haut-)Reaktion auftreten kann. Bei toxingekoppelten Antikörpern bestimmt (theoretisch) das Toxin den Grad der Schädigung mit, sofern es im extravasalen Gewebe freigesetzt wird.

2 Alle derzeit verfügbaren Toxine wären für sich allein höchstwahrscheinlich nekrotisch. Es gibt derzeit kaum dokumentierte Fälle eines Paravasats mit einem derartigen Konjugat. Bei den wenigen Fällen kam es aber bisher allerhöchstens zu leichten lokalen Reaktionen.“ (Barth, Zytostatika in der Apotheke, 6.Akt.-Lfg.2017)

A) Risikofaktoren

- **Fehlende Portanlage**

- **Schlechte Venenverhältnisse**
  - Mehrfachpunktion
  - fragile / dünne Venen
  - allgemeine Gefäßerkrankungen
  - mehrere Vortherapien

- **Beeinträchtigung des Lymphabflusses**
  - Thrombophlebitis / Thrombose proximal der Punktionsstelle
  - Z.n. ipsilateraler axillärer Lymphonodektomie (Kontraindikation!)

- **Recall – Phänomen** (Aufflammen von Hauttoxizität im Anschluss an eine Chemotherapie an der Stelle eines ursprünglichen Paravasates)
  - nach vorangegangenem Paravasat mit Epirubicin / Doxorubicin oder Paclitaxel beschrieben

- **Eingeschränkte Wahrnehmungsfähigkeit, z.B.**
  - Polyneuropathie
  - Sedierung
  - Hirnleistungsfunktionsstörungen

- **Nicht ausreichende Kommunikation** gegenüber der Patientin zu entsprechenden Symptomen bei Paravasat

B) Prophylaxe

- **Sicherer Venenzugang:**
  - Dünne flexible Venenverweilkanüle – keine Stahlkanüle („Butterfly“)! Anlage eines Portsystems oder ZVKs in Betracht ziehen
  - jeweils „frischen Venenzugang“ legen, keine Infusion in schon (länger) liegende Verweilkanüle
  - gelenkfern („natürliche Schienung“), optimal: volarer Unterarm
  - Handrücken, Handgelenk, Ellenbeuge vermeiden!
  - ggf. Armschiene zur Ruhigstellung
  - nach Punktion Prüfung der Rückläufigkeit
  - Mehrfachpunktion vermeiden (insbesondere nach distal hin!)
  - sichere Fixation
  - Zugentlastung (Pflasterzügel an Infusionsschlauch)
  - Punktionsstelle soll möglichst sichtbar / zugänglich bleiben

- **Spülung / Vorlauf mit kristalloider Infusionslösung, bzw. am Ende der Zytostatikagabe, um zu verhindern, dass Zytostatikarückstände in das umliegene Gewebe gelangen**

- **Kontrolle**
  - Beobachtung (Schwellung, Rötung, Schmerz, „zögerliches Laufen der Infusion etc.)
  - Bei Zweifel („zögerliches Laufen der Infusion“, etc) Infusionsstop,
  - Aspirationskontrolle (Aspiration von Blut, Spülung des Gefäßes z.B. mit NaCl)

- **Portsystem**
  - Primär empfehlen bei Therapien mit Vesikantien bzw. erwarteter Therapiedauer ≥ 5-6 Monate
  - Bei schlechten peripheren Venenverhältnissen
  - Optionen: Zugang über V. basilica (Oberarminnenseite)
    Zugang über V. cephalica (subclaviculär)

- **Instruktion der Patientin**
  - Arm möglichst wenig bewegen
  - Zug am Infusionsgerät vermeiden
  - Bei Schmerz, Schwellung, Rötung, Missempfindungen am Venenzugang sofort Pflegepersonal verständigen

C) Symptomatik

- In ihrer Ausprägung können die Paravasate der Zytostatika erheblich variieren und verursachen dabei meist unspezifische, verschiedenartige Beschwerden
- Komplett asymptomatische Verläufe können vorkommen
- Symptome können schon während der laufenden Infusion, aber auch erst mit deutlicher Verzögerung eintreten

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

▪ Rötung ▪ Schwellung ▪ Schmerz (brennend, stechend) oder ▪ Missempfindungen am Venenzugang → **Sofortige Info Pflegepersonal**	▪ Schmerz ▪ Blasenbildung ▪ Induration / Braunverfärbung ▪ Atrophie der Haut ▪ Exulzeration / u.U. tiefe Nekrosen ohne Spontanheilungtendenz ▪ Kontrakturen / bleibender Funktionsverlust der Extremität möglich

D) Allgemeine Maßnahmen

- Infusion / Injektion sofort stoppen
- i.v. Zugang belassen
- keinesfalls mechanischen Druck auf Paravasatgebiet ausüben!
- Versuch der Aspiration (mit geringem Sog an der Spritze)
- Falls indiziert (Anthrazykline / Alkaloide): Einleitung von speziellen Maßnahmen
- (siehe F)
- i.v. Zugang unter Aspirationsbedingungen entfernen
- ggf. Punktion / Aspiration von Blasen (Insulinspritze und feine Nadel 26 G)
- Arm hochlagern und ruhigstellen
- trockene Kälte (in Tuch eingeschlagenes flexibles Cool-Pack), initial über mindestens 1h; Ausnahme: Vinca-Alkaloide & Etoposid (Etoposid-Phosphat ist davon nicht betroffen): trockene Wärme, Ausführlichste Dokumentation (Akte, „Paravasatbogen“ und Fotodokumentation); Kopie des ausgefüllten Paravasatbogens an die Apotheke schicken

E) Spezielle Maßnahmen

Epirubicin
Doxorubicin

Bei V.a. Paravasat nach Aufklärung der Patientin so schnell wie möglich, spätestens 6 Stunden nach Ereignis, Gabe von Dexrazoxane* (Savene®: mögliche NW: Nausea, Hämatotox):

Tag 1: Dexrazoxane: 1000 mg/m^{2*} über 1-2 Stunden
Tag 2: Dexrazoxane: 1000 mg/m^{2} über 1-2 Stunden
Tag 3: Dexrazoxane: 500 mg/m^{2*} über 1 Stunde

Die Gabe an Tag 2 und 3 jeweils zur gleichen Uhrzeit wie Gabe 1 (+/- 3 Stunden).

→ Niemals parallel mit DMSO verwenden
→ Trockene Kälte am Tag der Extravasation/Paravasation (jedoch nicht kurz vor, während und nach der Dexrazoxane-Gabe)
→ Keine topische DMSO- Applikation

Bei Pat. mit einer Körperoberfläche von mehr als 2,0 m^2, maximale Single-Dosis 2000 mg.

Mitoxantron
Mitomycin C
Dactinomycin

Trockene Kälte: initial sofortiges Kühlen über mind. 1 Stunde, weiterführend mehrmals (> 4x /d) über 15-30 min
Dimethylsulfoxid (DMSO) 99% 4 Trpf./10 cm^2 mit sterilem Tupfer ohne Druck auftragen, 4-6 x tägl. über 7 (-14) Tage

Vincristin
Vinorelbin
Etoposid

Subjektiv als angenehm empfundene **trockene Wärme** initial über ca. 1h, dann 4x täglich über 20 min (keine Umschläge)
Lokale sternförmige (periläsionale) Unterspritzung mit Hyaluronidase 1-10 Vials zu 150 I.E.. Auflösen der Trockensubstanz mit 1,0 ml NaCl 0,9% pro Vial sc. oder intradermal. Die großzügigige Unterspritzung der Paravasatregion verursacht starke, brennende Schmerzen. Nutzen-abwägung ist dennoch positiv. Zusätzliche Analgesie mit lokal 2-5 ml Mepivacain 1%.

F) Paravasat Nachsorge

- Intervalle ≈ Nekrosepotential
- Vesikantien 24 Stunden alle 8 Stunden
- 1 Tag- 1 Woche ≈ Schweregrad/ Nekrosepotential
- CAVE: subkutane Nekrosen bei fehlender Rötung
- Evtl. mehrere Monate bis zur Rückbildung der Symptome
- Besonders beachten:
  - Progress von Erythemen
  - Schmerzintensität
  - Vorliegen von Ulzerationen bzw. Nekrosen
  - Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention
  - Funktionsverlust (Kontraktionen→ Physiotherapie)

(ASORS/ DKG: Zytostatikainduzierte Paravasate- Empfehlungen zu Diagnose, Therapie und Prophylaxe, 04-2010)

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

PARAVASAT - DOKUMENTATIONSBOGEN

PATIENT: PAT.-DATEN: Alter:

DIAGNOSE(N):
VORTHERAPIE (Chemotherapie):
THERAPIESCHEMA AKTUELL: Zyklus:
BEGLEITMEDIKATION:

PARAVASAT:

mutmaßliche(s) Zytostatika(um):
PARAVASATVOLUMEN: (ml) WANN:
ART i.v. Zugang:
ORT i.v. Zugang: ARM re / li andere:

innen

außen

SYMPTOME:

<> BRENNEN
<> SCHWELLUNG
<> INDURATION
<> SCHMERZ
<> ERYTHEM
<> BLASENBILDUNG
<> SONSTIGE
<> VERFÄRBUNG
<> NEKROSE

MAßNAHMEN:

<> ASPIRATION / PUNKTION (ml)
<> KÄLTE
<> WÄRME
<> LAGERUNG
<> STERILES ABDECKEN
<> CORTICOIDE (1% Hydrocortison-Creme lokal)
<> DIMETHYLSULFOXID (DMSO) lokal
<> HYALURONIDASE periläsional s.c.
<> SONSTIGE
<> FOTODOKUMENTATION:
<> CHIRURGISCHE INTERVENTION:
<> INFORMATION KRANKENHAUSAPOTHEKE:

VERLAUF:

<> RESTITUTIO AD INTEGRUM
<> HAUTVERFÄRBUNG
<> NARBENBILDUNG
<> NEUROLOGISCHE AUSFÄLLE
<> MOTORISCHE AUSFÄLLE / KONTRAKTUREN

Behandelnder Arzt: Datum:

Bitte eine Kopie des Dokumentationsbogens an die Apotheke schicken, das Original in die Patientenakte abheften

- Intervalle ≈ Nekrosepotential
- Vesikantien 24 Sunden alle 8 Stunden
- 1 Tag – 1 Woche ≈ Schweregrades/Nekrosepotentials
- CAVE: subkutane Nekrosen bei fehlender Rötung
- Evtl. mehrere Monate bis zur Rückbildung der Symptome
- Besonders beachten:
  - Progression von Erythemen
  - Schmerzintensität
  - Vorliegen von Ulzerationen bzw. Nekrosen
  - Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention
  - Funktionsverlust (Kontraktionen → Physiotherapie

(Quelle: ASORS/DKG: Zytostatikainduzierte Paravasate – Empfehlungen zu Diagnose, Therapie u. Prophylaxe, 04-2010)

10. Umgang mit Portsystemen

Definition und Indikation:

Bei Portimplantation mit endoffenen Kathetern handelt es sich um vollständig implantierbare Gefäßzugänge, die den wiederholten Zugang zum Gefäßsystem ohne erneute Venenpunktion ermöglichen. Damit eignet es sich insbesondere für Patienten mit schlechten Venenverhältnissen und der Notwendigkeit häufiger Infusionen (z. B. Chemotherapie, parenterale Ernährung). Hier steht mit dem Port ein sicherer Zugang zur Verfügung der es erlaubt, auch Medikamente mit hohem Paravasat-Risiko (z.B. Anthrazykline) sicher zu applizieren. Das Portsystem kann für die Infusion von Medikamenten, parenteralen Ernährungslösungen, Blutprodukten und zur Entnahme von Blutproben verwendet werden.

Gegenanzeigen:

Die Verwendung ist in folgenden Fällen kontraindiziert:
- bekannte od. vermutete Allergie gegen die verwendeten Materialien
- schwere, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
- Zustand nach Bestrahlung der vorgesehenen Implantationsstelle
- Zustand nach venöser Thrombose oder nach gefäßchirurgischen Eingriffen

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

Mögliche Komplikationen

- Thrombose, selten auch Embolie
- Pneumothorax (selten bei Zugang über V. subclavia)
- Unverträglichkeit auf das Implantat
- Verletzung des Nervus cutaneus antebrachii medialis (selten bei Zugang über V. basilica)
- Entzündungen, Infektionen (selten Endokarditis), Narbenbildung, Hämatom
- Sehr selten: Perforation an Gefäßen od. inneren Organen
- Okklusion des Portsystems
- Bruch des Katheters (sehr selten am Ansatz der Portkammer)
  Sonderform:
- Pinch-off Syndrom (bei medialem Zugang zu V. subclavia: Bruch des Katheters durch fortgesetzte mechanische Beanspruchung zwischen Clavicula und 1. Rippe)

Punktion des Ports – Vorgehensweise bei einer Blutentnahme

- Sehr sorgfältige Desinfektion der Punktionsstelle
- Händedesinfektion
- Lage des Ports palpieren
- Portkammer mit einer Hand fixieren
- Nichtstanzende Portnadel durch Haut und Silikonmembran (elastischer Widerstand) rechtwinklig in das Portsystem einführen, bis der Boden (Metallplatte!) erreicht ist. Niemals mit geschliffenen (stanzenden) Standardkanülen punktieren!
- Lageprüfung: Aspiration von Blut und Injektion von ca. 5 ml NaCl (dieses muss ohne Widerstand und Schwellung oder Schmerzen möglich sein)
- 10 ml Blut entnehmen und verwerfen, danach vorgesehene Blutmenge entnehmen
- Spülen des Portsystems mit 20 ml NaCl Lösung
- Bei Medikamentenapplikation: Medikament infundieren od. injizieren. Nur 10 ml oder 20 ml-Spritzen verwenden (keine 2 ml- od. 5 ml-Spritzen), um hohe Spritzendrücke im Katheter zu vermeiden (Gefahr der Sprengung des Katheters)
- Dann immer: Blocken des Portsystems mit 10 ml NaCl-Lösung

Spülen und Blocken des Portsystems

Nach jeder Infusion eines Medikamentes: → mit 10 ml NaCl-Lösung.

Die Datenlage zum relativen Wert der prophylaktischen Heparin-/NaCl-Spülung zur Verhinderung einer portassoziierten Infektion oder Thrombose ist widersprüchlich.

Sie ist nicht ausreichend genug, um eine Aussage für oder gegen den routinemäßigen Einsatz der Antibiotikaspülung (antibiotic-flush) oder des Verschlusses unter Antibiotikaeinsatz (antibiotic-lock) tätigen zu können.

Schiffer, Charles A., et al. "Central venous catheter care for the patient with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline." Journal of Clinical Oncology 31.10 (2013): 1357-1370

11. Therapie tumorbedingter oder- assoziierter Schmerzen

Allgemeine Grundsätze

1. Nie nur den Schmerz, sondern alle Symptome erfassen und behandeln!
2. Minimales Erfordernis zur Erfassung der Intensität ist die Verwendung von eindimensionalen Skalen (visuelle Analogskalen oder numerische oder verbale Ratingskalen).
3. Beachten des „Total Pain"-Konzeptes (Multidimensionalität des Schmerzes)!
4. Therapieziele vereinbaren und ein inhaltlich sowie zeitlich gestaffeltes Therapiekonzept erstellen (z.B. Nachtschlaf schmerzbedingt nicht gestört; in Ruhe schmerzfrei, Mobilisation schmerzarm möglich)
5. Individuelle Dosistitration erforderlich.
6. Engmaschige Therapiekontrollen sind besonders zu Beginn der Therapie empfehlenswert (nicht nur Schmerz sondern auch Nebenwirkungen erfragen)
7. Organfunktionseinbußen und Wechselwirkungen berücksichtigen.
8. Nicht-medikamentöse Optionen ausnutzen (z.B. physikalische Therapie).

Medikamentöse Therapie chronischer Schmerzen

Grundsätze

- Gabe nach festem Zeitschema
- Einnahme vor Wiederauftreten des Schmerzes
- Wirkdauer berücksichtigen (s.u.)
- **möglichst nicht- invasive Applikation:**
  a. wenn immer möglich orale Applikation
  b. bei stabilem Schmerz ohne tageszeitliche Schwankungen auch transdermale Systeme möglich
  c. bei Schluckunfähigkeit s.c. oder falls stabiler Zugang vorhanden, auch i.v. Gabe möglich!
  Dann bitte veränderte Wirkdauern und Bioverfügbarkeiten beachten (s.u.).

  Stufenweiser Aufbau unter Beachtung des WHO-Stufenschemas

Stufe I: Nicht-Opioide (wirksam bei somatischen Schmerzen)

Substanz	Einzeldosis	Wirkdauer	Besonderheiten
Metamizol	0,5 – 1 g	4 h	Auch bei Koliken, wirksam
Paracetamol	0,5 – 1 g	4 h	leichte Schmerzen, Hepatotoxizität
Ibuprofen ret.	600 – 800 mg	8 – 12 h	Nephrotoxizität! Ulkusprophylaxe erforderlich
Diclofenac ret.*	50 – 100mg		

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

<u>Stufe II</u>: niedrigpotente Opioide

- Tilidin /Naloxon p.o.: **cave !** bei Leberinsuffizienz fehlender Abbau des Naloxons; Entzugssymptome mgl.
- Tramadol: **cave!** Racemat ist nur 50% als Opioid, sonst noradrenerg wirksam (u. U. vorteilhaft bei neuropathischem Schmerz), Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz erforderlich. Keine gleichzeitige Anwendung mit SSRI (Gefahr des akuten Serotoninsyndrom

Tapentadol ret: BTMVV-pflichtig! Sowohl als Opioid als auch Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer wirksam, ähnlich Tramadol

Memo: Stark wirksame Opioide der Stufe III können in niedrigen Dosierungen auch als Stufe II benutzt werden.

<u>Stufe III:</u> hochpotente Opioide

stark wirksam (der BtMV unterliegend): Morphin, Hydromorphon, Oxycodon, Fentanyl, L-Methadon, Buprenorphin

Allgemeine Hinweise

- Es gibt keine prinzipiellen Unterschiede in Wirkung und Nebenwirkung der stark wirksamen Opioide. Bei der Auswahl kann die Berücksichtigung pharmako-dynamischer und pharmakokinetischer Aspekte hilfreich sein.
- Falls keine Kontraindikationen bestehen, Gabe der Nicht-Opioide fortgeführen. Die Kombination von niedrig potenten und hochpotenten Substanzen (Stufe II und III) ist ebenso nicht empfehlenswert wie die Kombination von Vollagonisten und Partialagonisten (Buprenorphin).
- **Häufige Nebenwirkungen werden prophylaktisch behandelt!**
  - Antiemetika i.d.R. 10-14 Tage zu Beginn einer Opiattherapie (1. Wahl: 2- 3 x tgl. 0.5 mg Haloperidol oder 2- 3 x tgl.10 mg Metoclopramid; i. d. R. keine Serotoninantagonisten wg. Obstipation)
  - Dauerhafte Laxantiengabe:
    - möglichst Osmolaxantien (z. B. Macrogol oder Lactulose)
    - auch bei fixen Opioid-Naloxon Kombinationen empfehlenswert
    - Kombinationen mit Irritantien (z.B. Bisacodyl oder Na- Picosulfat) sinnvoll.
    - Gleitmittel (z. B. Parafin oder Obstinol) bei Entleerungsstörung

Bei allen anderen Nebenwirkung gilt:

- **Opioidrotation:**
  <u>Indikation</u>: therapeutisch nicht oder schwer beherrschbare Nebenwirkungen von Opioiden (Halluzinationen, Alpträume, Nausea, Juckreiz, Myoklonien)
  <u>Keine Indikation</u>: Nebenwirkung bei Schmerzfreiheit! Hier sollte zunächst eine Dosisreduktion erfolgen:
  Durchführung: Start mit 30% Dosisreduktion gegenüber der rechnerisch ermittelten Äquivalenzdosis
- **Dosisfindung:**
  Entweder niedrig dosierte, retardierte Zubereitungen als Basis- und normal freisetzende als Bedarfsmedikation,
  oder:
  nur normal freisetzende Zubereitungen (bei Niereninsuffizienz aufgrund der Kumulationsgefahr empfehlenswert!!!)
- **Durchbruchschmerzen**
  Die durchschnittliche Dauer von Durchbruchschmerzen (<u>zumeist bewegungsabhängig</u>) liegt unter 10 Minuten: d.h., normal freisetzende orale Zubereitungen sind nur bedingt

geeignet zur ihrer Palliation. Die mukosal resorbierenden Fentanylzubereitungen sind (ausschließlich) für die Therapie des Durchbruchschmerzes bei Tumorpatienten zugelassen. Sie eignen sich nicht zur dosisfindung!! Nachteil individuelle Dosistitratin erforderlich, bei disponierten Menschen deutschne Kreislaufdepression.

Bei Verwendung von normal freisetzenden oralen Opioidzubereitungen gilt als Grundregel zur Bestimmung der Bedarfsmedikation:
1/6 der basalen Tagesdosis = Einzeldosis Bedarf

Substanzen

Morphin
Das am häufigsten verwendete Opioid ist Morphin, weshalb es als Referenzopioid gilt.

Substanz	Applikationsart	Wirkdauer	Wirkeintritt
Morphin retard	p.o.	8-12 h	Ca 1 h
Morphin normal freisetzend	p.o. (Tropfen, Tbl und Supp)	4 h	Ab 30 Minuten
Morphin parenteral	s.c. oder i.v.	4 h	Ab 15 Minuten Ab 5 Minuten

Ergänzende Hinweise:
1. Morphin führt bei eingeschränkter Nierenfunktion gehäuft zu schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Myoklonien, Übelkeit und Halluzinationen sowie zur Atemdepression (aktive Metaboliten: M6G 20fach so potent wie Morphin und deutlich längere HWZ, M3G zentral exzitatorisch wirksam) von dahr keine Anwendung unterhalb einer GFR von 30 ml/h
2. Das Verhältnis von oraler zu parenteraler Morphindosis ist 3:1
   (Beispiel: 30 mg Morphin p.o. /d = 10 mg Morphin s.c. /d.
   Praktischer Hinweis: 10 mg Morphin auf 10 ml aufziehen und fraktioniert jeweils 2 ml s.c. alle 4 h applizieren)
3. Das Verhältnis von Bedarf- zu Basismedikation beträgt i. d. R.
   1/6 der Tagesdosis = Einzeldosis Bedarfsmedikation

Hydromorphon
ist fünfmal potenter als Morphin (d. h Morphintagesdosis: 5 = Hydromorphontagesdosis)

Substanz	Applikationsart	Wirkdauer	Wirkeintritt
Hydromorphin retard	p.o.	8-12 h	Ca 1 h
Hydromorphon normalfreisetzend	p.o. (Tropfen, Tbl und Supp)	4 h	Ab 30 Minuten
Hydromorphon parenteral	s.c. oder i.v.	4 h	Ab 15 Minuten Ab 5 Minuten

Ergänzende Hinweise:
1. Hydromorphon ist ein Alternativopioid mit geringer Eiweißbindung. Die Metabolisierung erfolgt überwiegend durch Glucuronidierung, renale Elimination d. h. bei Niereninsuffizienz ggf. Dosis/Dosisintervall anpassen.

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

2. Das Verhältnis von oraler zu parenteraler Dosis ist 2.5 :1
   (Beispiel: 8 mg Hydromorphon p.o. /d = 3.2 mg s.c. /d)
   Praktischer Hinweis: 2 mg HM auf 10 ml aufziehen und fraktioniert jeweils 1.5 ml s.c. alle 4 h applizieren
3. Das Verhältnis von Bedarf- zu Basismedikation beträgt i. d. R.
   1/6 der Tagesdosis = Einzeldosis Bedarfsmedikation
   (Beispiel: 12 stdl Palladon ret 4 mg, Bedarf: Palladon akut 1.3 mg (maximal 4 stdl wiederholbar))

Oxycodon
doppelt so potent wie Morphin (d. h. Morphintagesdosis: 2 = Oyxcodontagesdosis)

Substanz	Applikationsart	Wirkdauer	Wirkeintritt
Oxycodon retard	p.o.	8-12 h	Ca 1 h
Oxycodon normal freisetzend	p.o. (Tbl.)	4 h	Ab 30 Minuten
Oxycodon parenteral	s.c. oder i.v.	4 h	Ab 15 Minuten Ab 5 Minuten

Ergänzende Hinweise:
1. Bei Verwendung der fixen Kombination Oxycodon/Naloxon wird die analgetische Wirkung nicht durch Zugabe des Antagonisten abgeschwächt. Ggf. tritt in dieser Kombination weniger Obstipation als bei Verwendung der Monozubereitung auf. Beim Wechsel auf eine parenterale Therapie wird somit nur der Oxycodonanteil berechnet!
2. Oxycodon hat einen aktiven Metaboliten und wird renal eliminiert, d. h. Dosis- / intervallanpassung bei Niereninsuffizienz
3. Das Verhältnis von oraler zu parenteraler Dosis beträgt 3 : 2,
   d.h. 30 mg Oxycodon/d p.o.= 20 mg Oxycodon./d i.v/s.c.

Fentanyl
äußerst lipophile Substanz, weshalb sie transdermal sowie transmukosal (nasal, s.l. buccal) appliziert werden kann

Substanz	Applikationsart	Wirkdauer	Wirkeintritt
Fentanyl	transdermal	(48) – 72 h	Ca 12 h Maximum)
Fentanyl	s.c. oder i.v. (zumeist nur auf Intensiv/ Intermediate Care Stationen)	Ca 1 h	Nach wenigen Minuten
Fentanyl	Transmukosal (nur für den Durchbruch-schmerz geeignet)	1 h	3-5 Minuten

Ergänzende Hinweise zu transdermalen Systemen:

1. Bei stark kachektischen Patienten kommt es zu einer schnelleren Anflutung aber kurzer Wirkdauer. Die Resorption ist unkalkulierbar.
2. Bei septischen Temperaturen bis zu 30% höhere Bioverfügbarkeit!
3. 25 µg/h transdermal = 0.5 mg Fentanyl i.v./d = 60-90 mg Morphin p.o. /d
4. Eine Erstanwendung in der Sterbephase ist nicht empfehlenswert (keine Titration mgl.; Resorption bei Zentralisation nicht gewährleistet)

Hinweise zu schnell freisetzende Fentanylzubereitungen (s.l./buccal/ Tabletten/ Nasensprays):

5. Sie haben einen schnellen Wirkeintritt (innerhalb von 5 Minuten) und eine kurze Wirkdauer aus (ca. 1h).
6. Die notwendige Dosis muss für den Einzelfall titriert werden.
   Es gibt kein empfohlenes Verhältnis zur Basismedikation.
7. Sie eignen sich ausschließlich zur Behandlung des nozizeptiven Durchbruchschmerzes (nicht des paroxysmalen neuropathischen Schmerzes).
8. Sie sind ungeeignet zur Findung der benötigten Basismedikation.
9. Ihr Einsatz zur Linderung von Atemnotattacken ist in der Palliativmedizin nicht unüblich (off Label Use).

Buprenorphin

Mögliche Ausweichsubstanz mit der dreißigfachen Potenz gegenüber Morphin
(0.6 mg Buprenorphin s.l. Tagesdosis entsprechen 60 mg p.o. Morphin /d).

Ergänzende Hinweise:

1. Als Partialantagonist sollte er nicht mit anderen Opioiden kombiniert werden.
2. Die Substanz ist als transdermales System, als sublinguale Tablette und auch als parenterale Zubereitung verfügbar.
3. Die Wirkdauer der s.l. Tablette beträgt 6 bis 8 Stunden
4. L-Methadon (L-Polamidon®) ist ein Reserveopioid.
5. Aufgrund seiner höchst komplexen pharmako-kinetischen und pharmako-dynamischen Eigenschaften sollte es nur von in der Anwendung erfahrenen Ärzten eingesetzt werden.

Einsatz von Ko- Analgetika in Abhängigkeit vom Schmerztyp

Neuropathische Schmerzen

Pregabalin

- Langsam eindosieren, Start mit 25 mg, 12 stdl. Steigerung bis zu 300 mg/d möglich
- Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz erforderlich

Gabapentin

- Langsam dosieren, Start mit 100 mg, 8 stdl, Steigerung bis zu 2 g /d möglich
- Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz erforderlich

trizyklische Antidepressiva

- bei dysästhetischer hyperpathischer Komponente ggf. einsetzen
  (z. B. Amitriptylin) (Dosisbereich dann: 25 – 75 mg /d)
- neuere Antidepressiva sind hier deutlich weniger potent

Bei lanzinierenden neuropathischen Schmerzen ggf. andere Antikonvulsiva versuchen
(z. B. Carbamazepin, Valproat)

Schmerzhafte Muskelspastik und schmerzhafter Muskelhartspann

Vorsicht: Differenzierung erforderlich!

- Myotonolytika (z. B. Baclofen, Thizanidin) sind bei Muskelspastik indiziert
- Muskelrelaxantien (z. B. Clonazepam) sind nur kurzfristig bei Muskelhartspann indiziert, da sie allesamt Benzodiazepinderivate sind.

Koliken bei Obstruktion der Hohlorgane

Metamizol s.o.

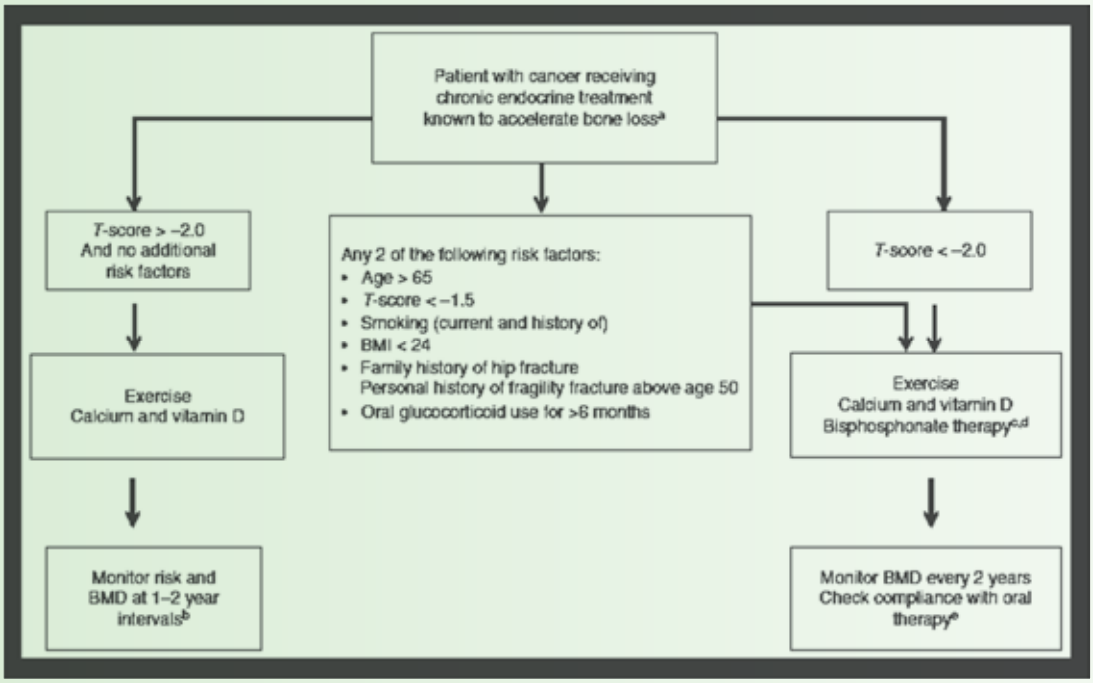
N-Butylscopolamin: **oral 10%**, rektal 30% Resorption, i.v. kurze Wirkdauer

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

12. Einsatz von osteo-onkologischen Substanzen (Bisphosphonate / Denosumab)

Indikation

- zur Prophylaxe skelettbezogener Ereignisse bei ossären Metastasen (Erfordernis der Radiatio, Frakturen)
- tumorassoziierte Hyperkalzämie
- z.T. unter endokriner Therapie mit Aromataseinhibitoren
  z.T. bei adjuvanter Therapie des Mammakarzinoms
  (s. Therapiestandards ~~unter~~ Mammakarzinom)
- Skelettmetastasen:
  - bei laufender Chemotherapie im Rhythmus der Chemo **intravenös q 21-28**
  - falls keine laufende intravenöse Behandlung, **orale** Applikation möglich
- Hyperkalzämie:
  - immer intravenöse Therapie, falls nach 5-7 Tagen kein ausreichender Abfall des Serumkalziums, ggf. Wiederholung der Gabe nach Effekt
- bei Aromataseinhibitoren:
  - Osteoporoseprophylaxe und -therapie
  - Basis-DXA-Scan-Messung + im Verlauf gemäß nachfolgendem Algorithmus
  - ggf. Bisphosphonatgabe oder Denosumab
  - Substitution von Calcium 500-1000 mg/d, Vitamin D_3 400 bis 1000 IU/d



Algorithmus: Management der Knochengesundheit im Rahmen der Karzinomtherapie *

*Recommended algorithm for managing bone health during cancer treatment (Coleman, R., et al. "Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines." Annals of Oncology (2014): mdu103.), adapted from Hadji et al. (Hadji P, Aapro MS, Body JJ et al. Management of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with breast cancer: practical guidance for prevention and treatment. Ann Oncol 2011; 22: 2546–2555.).

- beinhaltet die Therapie mit Aromatasehemmern und eine Ovarsuppressionstherapie / Ovarektomie bei Mammakarzinompatientinnen und die Androgensuppressionsstherapie beim Prostatakarzinom
- Empfehlung bei jährlichem T-Score-Abfall von ≥10% oder ≥4-5% mit Osteopenie bei Basismessung (gleiches DXA-Scan-Gerät, Verwendung des niedrigsten T-Scores von Wirbelsäule und Hüfte): Evaluation sekundärer Gründe für Knochendichteverminderung wie z.B. Vitamin D-Mangel → Einleitung einer antiresorptiven Therapie

- 6-monatlich Zoledronsäure i.v., wöchentlich oral Alendronat oder Risedronat oder monatlich oral Ibandronat sind akzeptabel
- Denosumab als potentielle Behandlungsoption für manche Pat.
- ONJ (Kieferosteonekrose) = seltenes Ereignis in adjuvanter Situation unter antiresorptiver Therapie, dennoch reguläre Mundhygiene und zahnärztliche Vorstellung anzuraten. BMD = bone mineral density; BMI = body mass index

Wirkstoffe

Oral:

- Ibandronat (50 mg tgl.)
- Clodronat (1600 mg tgl.)

Intravenös:

- Zoledronat (4 mg 3-4 wöchentl. über mind. 15 min)
- Zoledronat (4 mg alle 6 Monate über 15 min. Cave: Zulassung)
- Ibandronat (6 mg 3-4 wöchentl. über mind. 60 min)
- Pamidronat (60-90 mg 3-4 wöchentlich über mind. 2h)

Dauer der Therapie

Hyperkalzämie: abhängig vom Ca^{2+} -Spiegel; nach Normalisierung i.d.R. weiter wie bei Skelettmetastasen

Skelettmetastasen: Dauertherapie

Besonderheiten / Toxizität der Bisphosphonat-Therapie

Orale Therapie:

- sichere **Resorption** nur gegeben bei Einnahme auf nüchternen Magen
  - möglichst 6h Abstand zur letzten Mahlzeit (Einnahme morgens), nach Einahme weitere 30 min nüchtern bleiben
  - Einnahme mit 1 Glas Leitungswasser, *keinesfalls* zusammen mit Kalziumtabletten, Milchprodukten o.a. kalziumhaltigen Getränken
  - **gastrointestinale** Beschwerden möglich (Magenschmerzen, Sodbrennen): ggf. nach Einnahme für 1-2h nicht hinlegen; bei anhaltenden Problemen Umstellung auf i.v. Therapie

Intravenöse Therapie:

- **Akute-Phase-Reaktion:** Knochenschmerz / Myo-Arthralgien, „Flu-like"-Syndrom mit evtl. Frösteln und Fieber (Paracetamol oder NSAID prophylaktisch/therapeutisch gut wirksam)
- **Nephrotoxizität** bei reduzierter Nierenfunktion (Krea-Erhöhung, insbes. bei Hyperkalzämie häufig!):
  - alle Bisphosphonate: sicherheitshalber Verlängerung der üblichen Infusionszeit (z.B. um 100%)
  - Zoledronat bei Skelettmetastasen: Dosismodifikation nach Kreatininclearance mit gleichbleibender Infusionszeit (15 min)

Kreatinin Clearance (ml/min)	Dosierung (mg)	Infusions-Konzentration (ml)
> 60	4	5
50-60	3,5	4,4
40-49	3,3	4,1
30-39	3,0	3,8

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

Kiefer-Osteonekrose

- Sanierung des Zahnstatus / elektive kieferchirurg. Eingriffe vor Beginn Bisphosphonattherapie (Konsil Zahnarzt mit dem Bisphosphonat-Therapiebogen, s. Anhang)
- bei laufender Bisphosphonat-Therapie und Notwendigkeit eines kieferchirurgischen Eingriffes: Therapiepause (mind. 4 Wochen vor und nach dem Eingriff)
- auf gute Mundhygiene achten

Denosumab

Humaner monoklonaler Antikörper, der im Knochenstoffwechsel die Effekte von Osteoprotegerin (OPG) imitiert. Denosumab ist ein IgG2-anti-RANKL-Antikörper, der mit sehr hoher Affinität an RANKL bindet und so dessen Interaktion mit RANK hemmt.

Osteoporose-Indikation:

- Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko → vermindert signifikant das Risiko für skelettbezogene Ereignisse
- Regime: alle 6 Monate 60 mg Denosumab (Prolia®) s.c.

Toxizitäten und Besonderheiten:

- **häufig** (≥ 1/100, < 1/10): Harnwegsinfektion, Infektion der oberen Atemwege, Ischiassyndrom, Katarakte, Obstipation, Hautausschlag, Gliederschmerzen
- **gelegentlich** (≥ 1/1000, < 1/100): Divertikulitis, bakterielle Entzündung des Unterhautgewebes, Infektion der Ohren, Ekzeme
- **selten** Kieferosteonekrose, **sehr selten** (< 1/10.000) Hypokalzämie

Indikation bei ossärer Mammakarzinom-Metastasierung:

- Prävention von skelettbezogenen Komplikationen (pathologische Fraktur, Bestrahlung des Knochens, Rückenmarkkompression oder operative Eingriffe)

Regime:

- alle 4 Wochen 120 mg Denosumab (Xgeva®) s.c.

Toxizitäten und Besonderheiten:

- **sehr häufig** (≥ 1/10): Dyspnoe, Diarrhoe
- **häufig** (≥ 1/100, < 1/10): Hypokalzämie, Hypophosphatämie, Zahnextraktion, Kieferosteonekrose, Hyperhidrose
- **gelegentlich** (≥ 1/1000, < 1/100): bakterielle Entzündung des Unterhautgewebes (Zellulitis), Arzneimittelüberempfindlichkeit

Empfehlungen für Denosumab-Therapie allgemein:

Zahnarztvorstellung und ggf. Sanierung vor Therapiebeginn, sowie gute Mundhygiene empfehlen. Vor Therapiebeginn muss eine evtl. Hypokalzämie durch eine ausreichende Zufuhr an Kalzium und Vitamin D korrigiert werden (Substitution mit 500-1000mg Calcium + 400-1000 IU Vitamin D pro Tag p.o.). Cave! bei Pat. mit Kreatinin-Clearance < 30 ml/min besteht ein erhöhtes Risiko für eine Hypokalzämie.

13. Pleurodese

Indikation

- rezidivierende therapiefraktäre maligne Pleuraergüsse
- bei Pleuraergüssen im Rahmen der Erstdiagnose eines Ovarialkarzinoms ist zunächst die Chemotherapie die Therapie der Wahl
- nach Anlage einer Thoraxsaugdrainage (TSD) sollte zeitnah die Pleurodese durchführt werden (s.u.). Diese Prozedur sollte jeden 2. Tag erfolgen, bis ≤ 150 ml Erguss / 24h nachlaufen.

Benötigte Untensilien

- sterile Handschuhe (2x), Moltexunterlage
- 4 Perfusorspritzen (je 50ml) + Zwischenstücke für Spritzen, blaue Stöpsel 2x
- 1 Ampulle Dipidolor, 2 Ampullen Lidocain 2%, 10 Ampullen Doxycyclin

Vorbereitung

- Patientenaufklärung und bereits liegende Thoraxsaugdrainage
- ½ Amp. Dipidolor als Kurzinfusion über ½ Stunde laufen lassen
- 2 Perfusorspritzen mit je 1 Amp. Lidocain 2% auf 50 ml NaCl aufziehen
- 2 Perfusorspritzen mit je 5 Ampullen Doxycyclin auf ml NaCl aufziehen

Durchführung

- Die erste Perfusorspritze mit Lidocain langsam über die Thoraxsaugdrainage einspritzen
- Zur Verteilung des Lokalanästhetikums soll die Patientin eine Rollkur über ca. ½ Stunde machen.
- Nach ½ Stunde Installation der beiden Perfusorspritzen mit Doxycyclin über die Thoraxsaugdrainage und gleich danach die zweite Perfusorspritze mit Lidocain.
- Die Thoraxsaugdrainage 2 Stunden abgeklemmt lassen und die Patientin erneut eine Rollkur machen lassen.
- Nach 2 Stunden die Thoraxsaugdrainage für 24 Stunden wieder anschließen.

Während der gesamten Zeit gilt:

RR-, Puls- und Schmerzkontrolle!

Dokumentation der Uhrzeiten!

Falls in 24 Stunden ≤ 150 ml Erguss nachgelaufen sind, sollte die Thoraxsaugdrainage für 24 Stunden abgeklemmt werden und im Anschluss eine Röntgen-Thoraxaufnahme veranlasst werden. Zeigt sich kein Erguss oder nur ein Resterguss, kann die Saugdrainage gezogen werden. Ansonsten Wiederholung der Pleurodese. Zwei Stunden nach Entfernung der Drainage erneute Röntgen-Thorax-Kontrolle.

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

14. Management der Nebenwirkungen bei zielgerichteter Therapie

VEGF-Inhibitoren (Bevacizumab):

Wundheilungsstörungen:
bei großen Operationen sollten diese mindestens 6 Wochen vorher abgesetzt werden. Eine Wiederaufnahme / Beginn der Therapie sollte frühestens 4 Wochen post-OP erfolgen. Zu kleineren operativen Eingriffen können derzeit keine Empfehlungen abgegeben werden, aber hier sollte ein ausreichendes Intervall beachtet werden.

Darmperforation:
Diese teilweise letal verlaufende Komplikation ist bei rezidiviertem Ovarialkarziom in ca. 5% der Fälle beschreiben. Im Rahmen der Primärtherapie ist die Rate jedoch deutlich niedriger. Bei Patientinnen mit Mammakarzinom scheint diese mögliche Komplikation keine Rolle zu spielen.

Hypertonus:
Die Häufigkeit einer Grad III Hypertension unter Bevacizumab liegt bei ca. 10-15%. Daher ist vor jeder Applikation eine RR-Messung erforderlich. Die Therapie sollte nur begonnen/ fortgeführt werden bei RR <150/90. Bei höheren RR-Werten ist eine Optimierung des Blutdrucks vor Einleiten/ Fortführen der Therapie notwendig. Bei Auftreten einer Hypertonie Grad IV (symptomatische hypertensive Krise) unter Therapie, sollte diese beendet werden.

Proteinurie:
Höhergradige Proteinurien (CTC Grad III und IV) sind bei 1-5% der behandelten Patientinnen beschrieben. Vor jeder Applikation ist daher ein Urinstix notwendig. Sollte der Urinstreifen für Protein 2+ oder kleiner anzeigen, kann die nächste Gabe Bevacizumab verabreicht werden, es muss jedoch vor der weiteren Therapie ein 24h-Sammelurin durchgeführt werden. Sollte sich hier eine Proteinurie von < 2g/24h zeigen kann die weitere Therapie nach vorherigem Urinstix durchführt werden.

Sollte sich hier jedoch im weiteren Verlauf eine Verschlechterung (2+ auf 3+) zeigen, muss erneut ein Sammelurin durchgeführt werden. Bei einer Proteinurie von > 2 g/24h muss der nächste Zyklus ausgelassen werden. Vor der dann weiteren Gabe ist ein erneuter zweiter Sammelurin durchzuführen. Sollte im 2. Sammelurin die Proteinurie < 2 g/24 h sein, kann die Therapie unter Durchführung eines erneuten Sammelurins (bis kleiner < 1g/24h) vor jeder weiteren Therapie durchgeführt werden. Ist in der zweiten Kontrolle eine anhaltende Proteinurie >2 g/24h festzustellen, sind weitere Sammulurinkontrollen bis < 1 g/24h notwendig. Ob eine weitere Therapie bei anhaltender Proteinurie sinnvoll ist, muss am Einzelfall entschieden werden.

Thrombosen / Hämorrhagien:
Diese Nebenwirkungen scheinen unter dieser Therapie erhöht zu sein. Bei Patientinnen mit thrombotischen oder hämorrhagischen Ereignissen in der Anamnese sollten diese Substanzen nur seht zurückhaltend eingesetzt werden.

Tyrosinkinaseinhibitoren (Lapatinib, Pazopanib)

Diarrhoe:
Inzidenz: 55%, davon Grad I/II: 45%
Maßnahmen bei Diarrhoe Grad 1 und 2:

- ausreichende Flüssigkeitzufuhr, laktosehaltige Produkte vermeinden, häufige kleine Mahlzeiten (z. B. Banane, Reis)
- Loperamid:
  - Initiale Dosis – 4 mg, gefolgt von 2 mg alle 2 Stunden
  - bei Besserung d. Symptomatik ggf. Fortsetzung der Therapie bis mind. 12 h keine Diarrhoe meht auftritt.
  - bei Persistenz d. Diarrhoe Fortsetzung der Therapie mit 2 mg alle 2 h, ggf. Gabe von oralem Antibiotikum

Bei Diarrhoe ≥ Grad 2: Unterbrechung der zytotoxischen Therapie bis zur Besserung der Symptomatik. I. d. R. Dosisreduktion des TKI erst bei erneutem Auftreten von Diarrhoe indiziert: z. B. Lapatinib 1250 mg/Tag → 1000 mg/Tag

Akne:
Inzidenz: ~28%. Diese From der Akne ist „steril". Die Follikulitis ist dosisabhängig und reversibel nach Absetzung der Therapie.
Maßnahmen bei Akne Grad I/II:

- Topische Steroide oder lokale Antibiotika (z. B. metronidazolhaltig)
- Sonnenexposition vermeiden

Bei Akne ≥ Grad 2: Unterbrechung der zytotoxischen Therapie bis zur Besserung auf Grad 1 oder niedriger, Dosisreduktion bei erneutem Wiederauftreten erwägen (s.o.). Ein dermatologisches Konsil sollte in Betracht gezogen werden.

Hepatotoxizität:
In der Kombination Lapatinib / Capecitabine kann es in ca. 40% zu einer Hepatotoxizität kommen. Die Leberwerte (Transaminasen, Gesamt-Billirubin und AP) sollten vor Beginn der Behandlung und danach monatlich kontrolliert werden.
Maßnahmen bei schweren Leberfunktionsstörungen (Grad 2, 3 und 4):

- Therapie sollte abgesetzt werden
  - Ausschluss anderer Ursachen: Lebersonographie, Hepatitisserologie
- Kontrolle bis zur Normalisierung der Leberwerte
- die Behandlung sollte bei Grad 2 oder Grad 3 Toxizität erst nach Normalisierung der Leberwerte aufgenommen werden – CAVE: Dosisreduzierung erwägen. Bei Grad 4 sollte die Behandlung NICHT erneut aufgenommen werden (Einzelfallentscheidung)

Kardiotoxiziät
Eine in 90% asymptomatische Verringerung der LVEF kommt in 1-2,5% der Patientinnen, die mit Lapatinib behandelt werden, vor. Vor Therapiebeginn ist eine LEVF-Bestimmung obligat und muss während der Behandlung alle 3 Monate kontrolliert werden.
Maßnahmen bei kardialen Ereignissen:

- LVEF-Verringerung Grad 3 und Symptomatik (Dyspnoe, Palpitationen):
  Absetzen der Therapie
- LVEF-Verringerung unter den unteren Grenzwertes für den Normbereich in domo:
  Absetzen der Therapie

Eine Wiederaufnahme der Lapatinib-Therapie kann mit einer Dosisreduktion auf 1000 mg/Tag nach einer Mindestzeit von 2 Wochen erfolgen, wenn die LVEF wieder im Normbereich liegt **und** die Patientin asymptomatisch ist (Einzelfallentscheidung!)

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

m-TOR-Inhibitoren (Everolimus, Temsirolimus)

Sehr häufig: Anämie, Thrombozytopenie, Hyperglykämie, Hypertonie, Pneumonitis, Epitaxis, Husten, Stomatitis, Mukositis, Diarrhoe, Fatigue
Häufig: Leukopenie, Hypokaliämie, Hypokalzämie, Abdominalschmerzen, HFS, akneförmige Dermatits, Brustschmerzen

Vor Therapiestart sollten folgenden Punkte beachtet werden:
- Messungen von Serum-Kreatinin und Protein im Urin
- Überwachung der Nüchternglukose
- Überwachung der Leberfunktion; bei mäßig eingeschränkter Leberfunktion Dosisreduktion; stark eingeschränkte Leberfuktion ist eine Kontraindikation für diese Therapie
- Der Einsatz von Lebendimpstoffen sollte während der Behandlung mit Everolimus vermieden werden
- Regelmäßige BB-Kontrollen
- Serumphosphat-Messung bei Fatigue
- Triglyceride, Cholesterin-Werte regelmäßig bestimmen

Wechselwirkung mit anderen Substanzen:

Die gemeinsame Gabe von Lapatinib oder Everolimus mit starken CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren sollte vermieden werden.

Gruppe	Substanz	Wash-out
CYP3A4 Inducers		
Antibiotika	Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin	2 weeks
Antiepileptika	Phenytoin, Carbamezepin, Barbiturate (z.B. Phenobarbital)	
Virostatika	Efavirenz, Nevirapine, Tipranivir, Etravirine	
Glukortioide (nur orale)	Kortison (>50mg), Hydrokortison (>40mg), Prednison oder Prednisolon (>10mg), Methylprednisolon oder Triamkinolon (>8mg), Betamethason oder Dexamethason (>1,5mg)	
anderes	Modafinil	
CYP3A4 Inhibitors		
Antibiotika	Clarithromycin, Erythromycin, Troleandomycin	1 Woche
Antimykotika	Itraconazol, Ketoconazol, Fluconazol (>150mg/d),Voriconazol	
Virostatika	Delaviridin, Nelfinavir, Amprenavir, Ritonavir, Indinavir, Saquinavir, Lopinavir, Atazanavir	
Kalziumkanalblocker	Verapamil, Diltiazem	
Antideressiva	Nefadozon, Fluvoxamin	
Gastro-Enterologika	Cimetidin	
Fruchtsäfte	Grapefruit, Sternfrucht, Granatapfel, Papaya	
anderes	Amiodaron	6 Monate
Diverses		
Antazidum	Mylanta, Maalox, Tums, Rennies	1 St. bevor und nach Einnahme
Pflanzliche Substanzen	Ginko biloba, Kava, Traubenkernöl, Baldrian, Ginseng, Echinacea, Nachtkerzenöl	2 Woche

PARP-Inhibitoren (Olaparib, Niraparib, Rucaparib)

Sehr häufig: Thrombozytopenie (Niraparib), Anämie, Neutropenie, Appetit vermindert, Schlaflosigkeit, Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Geschmacksstörung, Palpitationen, Übelkeit, Obstipation, Arthralgie

Häufig: Thrombozytopenie (Olaparib), Bronchitis, Konjunktivitis, Leukopenie, Hypokaliämie, Angst, Depression, Tachykardie, Epistaxis, Mundtrockenheit, Aufblähung des Abdomens, Schleimhautentzündung (einschließlich Mukositis), Stomatitis, Photosensitivität, Ausschlag

Thrombozytopenie: Bei ca. 60 % und bei 34 % GIII/IV. Bei Ausgangswerten der Thrombozyten von < 180 × 10^9/l → 76 % bzw. GIII/IV 45 %. Zeitdauer bis zum Auftreten von Thrombozytopenien ca 3 Wochen.

Anämie: Bei ca. 50 % und bei 25 % GIII/IV. Zeitdauer bis zum Auftreten von Anämien betrug 42 Tage, bis zum Auftreten GIII/IV→ im Median 85 Tage. Die mediane Dauer der Anämien aller Schweregrade betrug 63 Tage, bei Anämien vom Schwererad 3 oder 4 waren es im Median 8 Tage.

Neutropenie: Bei ca. 30 % und bei 20 % GIII/IV. Zeitdauer bis zum Auftreten der Neutropenien ca. 4 Wochen. Die mediane Dauer der Neutropenien 26 Tage und 13 Tage bei Neutropenien GIII/IV.

Pneumonitis: Kleine Anzahl von Patientinnen unter Olaparib→ einige Fälle verliefen tödlich. Kein konsistentes klinisches. Wenn Patientinnen neue oder sich verschlechternde Atemwegssymptome wie Dyspnoe, Husten und Fieber entwickeln oder wenn eine radiologische Anomalie auftritt→ Olaparib Pause

Myelodysplastisches Syndrom/Akute myeloische Leukämie: Kleine Anzahl (0,5-2,0%) von Patientinnen unter Olaparib/ Niraparib→ mehrheitlich verliefen diese tödlich. Wenn MDS/AML festgestellt wird, sollte entsprechend behandelt werden. Wenn eine zusätzliche onkologische Therapie empfohlen wird, sollte PARPi abgesetzt werden.

Generelles Management:

- Hämatologische Werte sollten vor Therapie gut sein
- Ersten 5 Wochen 1x Woche Diff BB, danach alle 4 Wochen.
- Bei KG <77 kg kann die Dosis Niraparib primär auf 200 mg/d reduziert werden, um die Wahrscheinlichkeit für NW zu reduzieren.
- Bei signifikanten hämatol. NW—Dosisreduktion (Olaparib ebenso bei chronisch-rezidivierenden nicht-hämatologischen NW

Wechselwirkungen:
Die gleichzeitige Anwendung von Olaparib und starken CYP3A-Induktoren oder -Inhibitoren sollte vermieden werden. Die gleichzeitige Anwendung von Niraparib und starken CYP3A- oder CYP1A2 Induktoren oder -Inhibitoren sollte vorsichtig erfolgen.

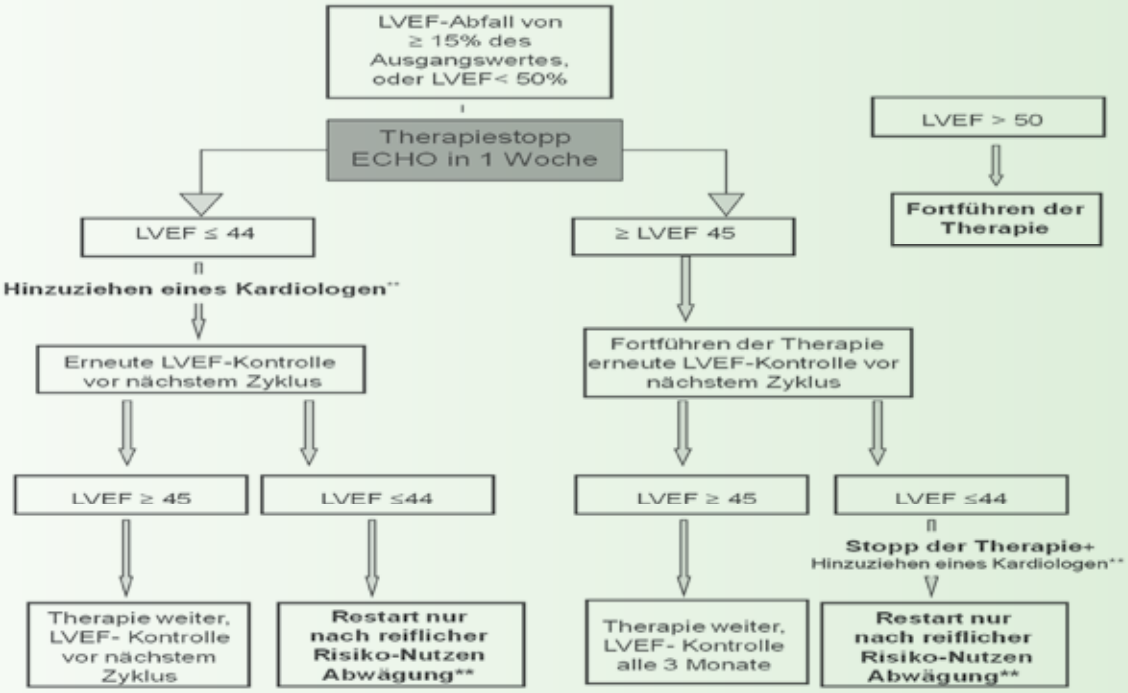
© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

Immun-Checkpoint Inhibitoren (Pembrolizumab, Nivolumab, Atezolizumab, Avelumab):
Immun-Checkpoint Inhibitoren (ICPi) haben bei vielen Tumorerkrankungen die Therapie revolutioniert. Bei Mammakarzinom und gynäkologischen Karzinomen sind diese aber noch in klinischer Entwicklung. ICPi blockieren die Signaltransduktionswege der sog. Ckeckpoints. Diese Checkpoint Signaltransduktionswege sind dafür zuständig das Immun-system und die Immunantwort zu regulieren. Die Immuncheckpoint-Proteine, welche v.a. bei Mammakarzinom und gynäkologischen Karzinomen angegangen werden heißen „programmed cell death protein 1 (PD-1)“, werden auf zytotoxischen T-Zellen exprimiert und interagieren mit “programmed death-ligand 1 (PD-L1)“. Durch die Expression von PD-L1 können Tumorzellen nicht von gesunden Körperzellen unter-schieden werden und entgehen so dem Immunsystem. ICPi können die Interaktion von PD-1 und PD-L1 unter-brechen und so eine Immunantwort auf die Tumorzellen auslösen. Allerdings können ICPi ein diverses Spektrum von Nebenwirkungen auslösen, welche mit den Neben-wirkungen bisheriger zytotoxischer Medikamente wenig gemein hat. Häufig zeigen sich Nebenwirkungen an der Haut, dem GI-Trakt, den Lungen sowie endokrine Funktionsstörungen an der Schilddrüse, den Nebennieren und der Hirnan-hangsdrüse. Darüber hinaus werden muskuloskelettale, renale, hämatologische, cardiovaskuläre und Augen-nebenwirkungen berichtet.
Wichtig ist ein hohes Maß an Aufmerksamkeit, Immuntherapiebehandlungs-assoziierte Veränderungen (irAE) wahr zu nehmen.
Die folgenden, generellen Empfehlungen sollten eingehalten werden, unabhängig des betroffenen Organsystems:

- Patientinnen und Angehörige sollten über die Funktionsweise von ICPi und mögliche irAEs aufgeklärt werden, v.a. auch, dass Nebenwirkungen auch noch lange Zeit nach Absetzen der ICPi Therapie auftreten können.
- Neuen Symptomen sollte eine erhöhte Aufmerksamkeit gewidmet werden, dass diese auch therapiebedingt auftreten können.
- Prinzipiell sollte die ICPi Therapie bei Grad I Nebenwirkungen unter engmaschiger Kontrolle fortgeführt werden, ausser es handelt sich um neurologische, hämatologische oder kardiale Nebenwirkungen.
- ICPi Therapien sollten bei den meisten ≥ Grad II Nebenwirkungen pausiert werden, bis diese wieder Grad I angenommen haben. Kortikosteroide (Initialdosis von 0,5-1,0 mg/kg KG/d prednisolon) können gegeben werden.
- Bei Grad III Nebenwirkungen sollte eine Therapie mit hoch-dosis Kortikosteroid gestartet werden (1-2 mg/kg/KG/d Prednison oder 1-2 mg/kg/KG/d Methylprednisolon i.v. Kortikosteroide sollten dann im Verlauf über mindestens 4-6 Wochen ausgeschlichen werden. Wenn die Symptome nicht innerhalb von 48-72 Stunden unter der hoch-dosis Kortikoidtherapie sistieren, sollte die Behandlung mit Infliximab in Erwägung gezogen werden.
- Wenn die Nebenwirkungen wieder mind. Grad I erreicht haben, kann eine Wiederaufnahme der Therapie mit ICPi Therapien erwogen werden, allerdings unter strenger Überwachung, gerade bei Patientinnen, bei welchen die Nebenwirkungen früh eingesetzt hatten.
- Dosisanpassungen sind nicht vorgesehen.
- Bei Grad IV Nebenwirkungen soll die ICPi Therapie nicht fortgesetzt werden, ausser bei endokrinen Nebenwirkungen, welche durch Hormonsubstitution adäquat behandelt sind.

Das dezidierte Management unterschiedlicher organspezifischer Nebenwirkungen ist überaus komplex, deswegen wird hier auf das ausführliche Nebenwirkungsmanagement aus anderen Quellen verwiesen: ASCO: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.77.6385; ESGO: https://www.esmo.org/Guidelines/Supportive-and-Palliative-Care/Management-of-Toxicities from-Immunotherapy

Management des asymptomatischen LVEF-Abfalls unter Therapien mit Trastuzumab, Pertuzumab, TDM-1 und Lapatinib



* Fortführung der Therapie mit erhöhter Vorsicht und Überwachung (**monatliches** LVEF Monitoring)
** unterstützende Maßnahmen zur Handhabung kardialer Ereignisse nach Ermessen des Kardiologen

15. Kardiologisches Monitoring

- **EKG als Baseline-Screening**
- **♥-Echo bei Anthrazyklinen oder/ und Her2neu-Antikörpern:**
  - **vorher für jede Patientin**
  - **während** (auch bei asymptomatischen Patientinnen)
    - nach der Hälfte der geplanten Anthrazyklindosis bzw. nach 300 mg/m^2 Doxorubicin, 450 mg/m^2 Epirubicin, Mitoxantron 60 mg/m^2 > 60J ab Doxorubicin 240 mg/m^2, Epirubicin 360 mg/m^2
    - alle 3 Monate unter laufender AntiHer2-Behandlung
  - **anschließend**
    - nach Anthrazyklintherapie nach 6, 12, 24 und 36 Monaten
    - nach AntiHer2-Behandlung nach 6, 12, 18 und 24 Monaten; bei Patientinnen, die eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie erhalten haben, ist eine jährliche Überwachung bis zu 5 Jahre nach der letzten AntiHer2-Therapie zu empfehlen

    bei Doxorubicin > 240 mg/m^2 (z. B. TAC) oder
    Epirubicin > 360 mg/m^2 (z. B. FEC) erneut nach 4 und 10 Jahren)

6. Anhang

1. Allgemeinzustand (Karnofsky, ECOG)

Beschreibung des "Aktivitätsindex" (Allgemeinzustand)

STATUS (KARNOFSKY)	EINTEILUNG		STATUS (ECOG)
	KARNOFSKY	ECOG-WHO	
Normale Aktivität, keine Beschwerden, kein Hinweis für Tumorleiden	100	0	Normale körperliche Aktivität
Geringfügig verminderte Aktivität und Belastbarkeit	90	1	Mäßig eingeschränkte körperliche Aktivität und Arbeitsfähigheit, nicht bettlägrig
Normale Aktivität nur mit Anstrengung, deutlich verringerte Aktivität	80		
Unfähig zu normaler Aktivität, versorgt sich selbstständig	70	2	Arbeitsunfähig, meist selbständige Lebensführung, wachsendes Ausmaß an Pflege und Unterstützung notwendig, weniger als 50% bettlägrig
Gelegentlich Hilfe, versorgt sich noch weitgehend selbst	60		
Ständige Unterstützung und Pflege, häufige ärztliche Hilfe erforderlich	50	3	Unfähig, sich selbst zu versorgen, kontinuierliche Pflege oder Hospitalisierung notwendig, rasche Progredienz des Leidens, mehr als 50% bettlägrig
Überwiegend bettlägrig, geschulte Pflegekraft notwendig	40		
Dauernd bettlägrig, geschulte Pflegekraft notwendig	30	4	100% bettlägrig, krankheitsbedingt
Schwerkrank, Hospitalisierung, aktiv supportive Therapie	20		
Moribund	10		
Tod	0		

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

2. Alters-adjustierter Charlson Comoborbidity Index

Der Charlson-Comorbiditätsindex wurde eingeführt, um den Einfluss von Komorbiditäten und Alter auf die Mortalität von Patienten quantifizieren zu können. In Abhängigkeit von der Schwere der Komorbidität auf die Mortalität, wird jedem Zustand ein bestimmter Score (1-6) zugeordnet. Der Vorteil des CCI liegt in der hohen Reliabilität und einer guten Korrelation mit der 1- und 10- Jahres Mortalität.

Score	Komorbidität
1	Myokardinfarkt Herzinsuffizienz Zerebrale vaskuläre Erkrankung Periphere vaskuläre Erkrankung Demenz COPD Ulcus ventriculi, duodeni Bindegewebserkrankung Leichte Lebererkrankung Diabetes ohne Endorganschaden
2	Diabetes mit Endorganschaden Hemiplegie Moderate/schwere Nierenerkrankung Solide Tumorerkrankung ohne Metastasen Leukämie Lymphom
3	Moderate/schwere Lebererkrankung
6	Solide metastatische Tumorerkrankung AIDS
Alter	41.-50.LJ= 0 Punkt 51.-60.LJ= 1 Punkte 61.-70.LJ= 2 Punkte 71.-80.LJ= 3 Punkte

Um die Wertigkeit des Summen-Scores auf das Überleben zu bestimmen, können kostenlose Onlinerechner (http://tools.farmacologiaclinica.info/index.php), oder herunter zu ladende Microsoft Excel-Applikationen (http://www.biomedcentral.com/1471-2407/4/94) benutzt werden. Das Problem mit dem CCI ist allerdings, dass dieser gerade bei der Bewertung von Patientinnen mit fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen Unschärfen aufweist, da der Einfluss der metastatischen Erkrankung sehr hoch ist und die Aussage der 1- und 10- Jahres Mortalität nur bedingt aussagekräftig ist.

3. Toxizitätsbeurteilung
NCI Common Tolerability Criteria of Adverse Events – CTCAE

Für Studienpatientinnen gilt zu beachten, dass die Toxizitäten nach den Kriterien des NationalCancer Institutes (NCI) beurteilt werden.
Ab 1/2009 ist Version 4.02 (Publish Date 1. September 2009) einzusetzen.

4. Remissionskriterien

4.1 RECIST Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

RECIST 1.1: Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA et al., J Natl Cancer Inst 2000; 92:205-216, New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors.
Modifizierte RECIST-Kriterien Version 1.1: Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al., Eur J Cancer 2009; 45: 228-247. New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guidelines (version 1.1)

Vorbemerkung
Die RECIST-Kriterien wurden für die Verlaufsbeurteilung onkologischer Patienten im Rahmen von Studien entwickelt. Hierbei wird auch zunehmend von den Zulassungsbehörden eine unabhängige radiologische Zweitbegutachtung gefordert. Da dies bei Ultraschallbefunden nicht möglich ist (und hier auch eine Untersucher-abhängigkeit besteht) wurde die Sonographie im Rahmen der modifizierten RECIST Kriterien zur Verlaufsbeurteilung nicht mehr berücksichtigt.

Die Ultraschalluntersuchung ist aber sicherlich eine der wichtigsten (und neben der klinischen Untersuchung auch einfachsten) Methoden zur Verlaufsbeurteilung, die auch weiterhin indiziert sind. Bei Studienpatientinnen ist zu beachten, dass bei sonographischer Tumorprogression dieses mittels CT oder MRT bestätigt werden muss.

Da die modifizierten RECIST-Kriterien jedoch nicht in alle laufenden Studienprotokolle mit übernommen werden, ist daher auch immer zu prüfen, nach welcher RECIST-Version die Verlaufsbeurteilung durchzuführen ist.

Anwendung bei randomisierten Studien
Sogar bei prospektiv randomisierten Vergleichsstudien der Phase III sollte die „beobachtete Ansprechrate“ nicht das einzige oder das Hauptzielkriterium sein. Die Studie sollte so umfangreich sein, dass Unterschiede bei den Ansprechraten im Zusammenhang mit präziseren Zielkriterien, die den therapeutischen Vorteil wiedergeben, wie beispielsweise Überleben, progressionsfreies Überleben, Rückgang der Symptomatik od. Verbesserung (bzw. Aufrechterhaltung) der Lebensqualität, überprüft werden können.

Messbarkeit von Tumorläsionen beim Ausgangstermin
Definitionen
Beim Ausgangstermin werden Tumorläsionen nach folgenden Kategorien eingeteilt:

messbare Läsion:
Läsion kann in mind. einer Ebene genau gemessen werden (der größte Durchmesser muss dokumentiert werden) und dabei eine Mindestgröße zeigt von:

- 10 mm im CT (bei Schichtdicke von max. 5 mm)
- 10 mm bei klinischer Untersuchung mittels Schieblehre (falls mit Schieblehre nicht beurteilbar → nicht messbare Läsion)
- 20 mm im Röntgen Thorax

Lymphknoten gelten nur als pathologisch und messbar, wenn diese im CT (mit Schichtdecke von max. 5 mm) in der kürzesten Achse mind. 15 mm groß sind

nicht messbar:

Alle anderen, einschließlich kleiner Läsionen (größter Durchmesser < 20 mm ermittelt anhand herkömmlicher Verfahren, < 10 mm ermittelt anhand einer CT-Spiralaufnahme, pathologisch vergrößerte Lymphknoten 10-15 mm in der kurzen Achse) und tatsächlich nicht messbare Läsionen.

Alle Messungen sollten mit einem Lineal (für RECIST Linealmessungen nicht ausreichend, im klinischen Alltag allerdings bewährt) oder einer Schieblehre gemessen und im metrischen Maßstab dokumentiert werden. Alle Messungen zum Ausgangstermin sollten so nah wie möglich am Behandlungsbeginn und keinesfalls früher als 4 Wochen vor Behandlungsbeginn durchgeführt werden.

Zu den Läsionen, die als tatsächlich nicht messbar eingestuft werden, gehören: leptomeningeale Erkrankungen, Aszites, Pleura-/ Perikardergüsse, inflammatorische Brusterkrankungen, Lymphangitis der Haut/ der Lunge, abdominale Raumforderungen, die nicht mit bildgebenden Verfahren bestätigt und verfolgt werden.

Sonderfälle:
Knochenfiliae: Knochenszintigramm oder PET sind keine adäquaten Verfahren zur Ausmessung von Läsionen, diese können lediglich ein Vorhanden- bzw. Nichtvorhandensein abgrenzen. Lytische oder gemischt lytisch-blastische Metastasen können als messbar mittels CT oder MRT angesehen werden, wenn die Weichgewebskomponente oben genannte Definition erfüllt. Blastische Läsionen gelten als nicht messbar.

Zystische Läsionen: Einfache Zysten dürfen nicht herangezogen werden, da sie per Definition einfache Zysten sind. Zystische tumorverdächtige Läsionen können als messbar eingestuft werden wenn sie obige Kriterien erfüllen. Falls zusätzliche nicht-zystische Läsionen vorhanden sind, sollten diese Präferenz haben.

Tumorläsionen in vorher bestrahlten Bereichen: gelten gewöhnlich als nicht messbar, dies kann aber je nach Studienprotokoll variieren.

Genaue Beschreibung der Messverfahren
Beim Ausgangstermin und bei den Kontrollen sollten zur Kennzeichnung jeder erkannten und gemeldeten Läsion stets die gleiche Beurteilungsmethode und das gleiche Messverfahren angewendet werden. Die Auswertung anhand von bildgebenden Verfahren wird der Auswertung durch eine klinische Untersuchung vorgezogen, wenn beide Verfahren zur Beurteilung der Antitumorwirkung einer Therapie herangezogen wurden.

a) **Klinische Untersuchung**. Klinisch erkannte Läsionen werden nur dann als messbar eingestuft, wenn sie sich an einer Oberfläche befinden (z. B. Hautläsionen oder tastbare Lymphknoten). Im Falle von Hautläsionen wird empfohlen, sie mit einer Farbfotografie, auf der auch ein Lineal zur Einschätzung der Größer zu sehen ist, zu dokumentieren.
b) **Röntgenaufnahme des Thorax.** Läsionen auf einer Röntgenaufnahme des Thorax können als messbare Läsionen herangezogen werden, wenn sie klar abgegrenzt und von belüfteter Lunge umgeben sind. Eine CT-Aufnahme ist allerdings vorzuziehen.
c) **CT und MRT.** CT ist das derzeit beste verfügbare und das am besten reproduzierbare Verfahren zur Messung von Zielläsionen, die für die Beurteilung des Ansprechens ausgewählt wurden. Für die aktuellen Kriterien gilt als messbar ein Tumor ab einer Größe von 10 mm bei einer CT-Schichtdicke von 5 mm. Bei Schichtdicken von > 5 mm gilt die doppelte Schichtdicke als Grenze für die Einstufung als messbare Läsion. Unter gewissen Umständen kann ein MRT eine Alternative darstellen.

d) **Ultraschall.** (siehe auch Vorbemerkung). Ultraschall ist zur Verlaufsbeobachtung nach RECIST nicht geeignet. Der sonographische Verdacht auf Progression muss radiologisch bestätigt werden.
e) **Endoskopie und Laparoskopie.** Die Verwendung dieser Verfahren zur objektiven Tumorauswertung ist nicht empfohlen. Allerdings können diese Verfahren bei der Bestätigung eines vollständigen histopathologischen Ansprechens von Nutzen sein, wenn Biopsieproben genommen werden, bzw. einen Progress bei vorheriger Komplettremission anzeigen.
f) **Tumormarker.** Tumormarker alleine können nicht zur Beurteilung des Ansprechens verwendet werden. Liegen die Marker aber anfänglich über der Obergrenze des Normalbereichs, müssen sie erst wieder in den Normalbereich zurückkehren, wenn bei einem Patienten eine Reaktion als vollständiges klinisches Ansprechen eingestuft werden soll, nachdem alle Tumorläsionen verschwunden sind.
g) **Zytologie und Histologie.** Zytologische und histologische Verfahren können in seltenen Fällen verwendet werden, um zwischen einer Teilremission und einer Vollremission zu unterscheiden (z. B., um nach einer Behandlung bei Tumorarten wie dem Keimzelltumor zu unterscheiden, ob es sich um gutartige Restläsionen oder um maligne Läsionen handelt). Die zytologische Bestätigung, dass es sich bei einem Erguss, der während der Behandlung entsteht oder sich verstärkt, um eine neoplastische Erscheinung handelt, ist erforderlich, wenn der messbare Tumor die Kriterien für ein Ansprechen oder einer Tumorstillstand erfüllt. Unter diesen Umständen erlaubt die zytologische Untersuchung der aspirierten Flüssigkeit zwischen Ansprechen und Tumorstillstand (ein Erguss kann eine Nebenwirkung der Behandlung sein) sowie Progression (bei Bestätigung des neoplastischen Ursprungs der Flüssigkeit) zu unterscheiden.

Auswertung des Tumoransprechens (Ausgangsbeurteilung)

Beurteilung der Gesamttumorbelastung und der messbaren Läsionen. Zur Beurteilung des objektiven Ansprechens ist es erforderlich, die Gesamttumorbelastung beim Ausgangstermin zu schätzen, um die nachfolgenden Messungen damit zu vergleichen. In Studien, bei denen das objektive Tumoransprechen das primäre Zielkriterium ist, sollten nur Patienten aufgenommen werden, die beim Ausgangstermin eine messbare Erkrankung aufweisen. Als messbare Erkrankung ist das Vorliegen mindestens einer messbaren Läsion definiert.

Dokumentation von „Zielläsionen" und „Nicht-Zielläsionen" beim Ausgangs-termin. Alle messbaren Läsionen bis zu maximal zwei Läsionen pro Organ und insgesamt 5 Läsionen, die repräsentativ für alle betroffen Organe sind, sollten beim Ausgangstermin als Zielläsionen bestimmt, dokumentiert und gemessen werden. Zielläsionen sollten anhand ihrer Größer (die Läsionen mit dem größten Durchmesser) und ihrer Eignung für exakte, wiederholte Messungen (entweder mit bildgebenden Verfahren oder durch klinische Untersuchung) ausgewählt werden. Aus dem größten Durchmesser aller Zielläsionen wird eine Summe gebildet und als die Summe der größten Durchmesser beim Ausgangstermin dokumentiert. Die Summe der größten Durchmesser beim Ausgangstermin dient als Bezugswert, anhand dessen das objektive Tumoransprechen beschrieben wird.

Lymphknoten dürfen nur als messbare Läsion gewertet werden (und auch in die Gesamtsumme gerechnet werden), wenn diese in der kurzen Achse mindestens 15 mm messen. Lymphknoten zwischen 10 und 14 mm gelten als nicht messbare Läsionen, Lymphknoten < 10 mm gelten als nicht pathologisch.

Alle übrigen Läsionen (oder erkrankten Stellen) sollten als Nicht-Zielläsionen angeführt und ebenfalls beim Ausgangstermin dokumentiert werden. Eine Messung dieser Läsionen ist nicht erforderlich; während der gesamten Nachbeobachtung sollte aber das Vorhandensein oder Fehlen jeder Läsion festgehalten werden.

Ansprechkriterien

Auswertung der Zielläsionen. In diesem Abschnitt werden die Kriterien definiert, die zur Bestimmung des objektiven Tumoransprechens bei Zielläsionen herangezogen werden. Die Kriterien sind an das ursprüngliche WHO-Handbuch angelehnt, wobei nur die Messung des größten Durchmessers bei allen Zielläsionen (außer Lymphknoten) berücksichtigt wird:

Vollremission – das Verschwinden sämtlicher Zielläsionen (Lymphknoten < 10 mm in der kurzen Achse)

Teilremission – Rückgang bei der Summe der größten Durchmesser der Zielläsionen um mindestens 30% bezogen auf die Summe der größten Durchmesser beim Ausgangstermin;

Progression – Anstieg bei der Summe der größten Durchmesser der Zielläsionen um mindestens 20% bezogen auf die kleinste Summe der größten Durchmesser, die seit Beginn der Therapie dokumentiert wurde, wobei die Summe um mindestens 5 mm zugenommen haben muss. Das Auftreten einer oder mehrerer neuer Läsionen gilt ebenfalls als Tumorprogression.

Tumorstillstand – weder ausreichender Rückgang, um als Teilremission gelten zu können, noch ausreichender Anstieg, um als Progression gelten zu können, bezogen auf die kleinste Summe der größten Durchmesser seit dem Beginn der Therapie.

Auswertung von Nicht-Zielläsionen. In diesem Abschnitt werden die Kriterien definiert, die zur Bestimmung des objektiven Tumoransprechens bei Nicht-Zielläsionen herangezogen werden:

Vollremission – Verschwinden sämtlicher Nicht-Zielläsionen und Normalisierung der Tumormarkerspiegel. Alle Lymphknoten müssen in der kurzen Achse < 10 mm sein.

Unvollständiges Ansprechen/Tumorstillstand(Non-CR/Non-PD)
Fortbestehen einer oder mehrerer Nicht-Zielläsionen und/oder Tumormarker-spiegel weiterhin über dem Normalbereich.

Progression – Auftreten einer oder mehrerer neuer Läsionen und/oder eindeutiges Fortschreiten bestehender Nicht-Zielläsionen.

Auswertung des besten Gesamtansprechens. Das beste Gesamtansprechen ist das beste Ansprechen, das zwischen Beginn der Behandlung und Progression / Rezidiv dokumentiert wurde (bei Progression bezogen auf die kleinste dokumentierte Messung seit Beginn der Behandlung). Im Allgemeinen hängt die Zuordnung des besten Ansprechens bei einem Patienten vom Erreichen sowohl von Messkriterien als auch von Bestätigungskriterien ab. In Tabelle 1 ist das Gesamtansprechen für alle Kombinationsmöglichkeiten des Tumoransprechens bei Ziel- und Nicht-Zielläsionen mit oder ohne Auftreten neuer Läsionen dargestellt.

(Anmerkungen: Patienten, deren Gesundheitszustand sich soweit verschlechtert, dass die Therapie abgebrochen werden muss, ohne dass zu diesem Zeitpunkt objektive Anzeichen einer Progression vorliegen, sollten der Kategorie „Verschlechterung der Symptomatik“ zugeordnet werden. Auch nach dem Abbruch der Therapie sollten alle Anstrengungen unternommen werden, die objektive Progression zu dokumentieren.

Die Bedingungen für frühe Progression, frühen Tod und Nichtauswertbarkeit sind studienspezifisch und sollten im jeweiligen Protokoll eindeutig definiert sein [abhängig von Behandlungsdauer und Zyklusschema].

Unter bestimmten Umständen kann es schwierig sein, Resttumorgewebe von normalem Gewebe zu unterscheiden. Hängt die Auswertung einer Vollremission von dieser Unterscheidung ab, wird

empfohlen, die Restläsion vor der Bestätigung des Status der Vollremission zu untersuchen [Feinnadelaspirationsbiopsie / Biopsie].)

Häufigkeit der Wiederholung der Tumorbeurteilung. Die Häufigkeit der Wiederholung der Tumorbeurteilung während der Behandlung sollte protokollspezifisch und an Art und Schema der Therapie angepasst sein. Im Rahmen von Studien der Phase II, bei denen nicht bekannt ist, ob die Therapie eine vorteilhafte Wirkung hat, erscheint eine Nachbeobachtung nach jedem zweiten Zyklus (d. h. alle 6 – 8 Wochen) aber als vernünftiger Standard. Kürzere oder längere Abstände als diese könnten bei bestimmten Therapieschemata oder unter bestimmten Umständen gerechtfertigt sein.

Nach dem Ende der Therapie hängt die Erforderlichkeit von wiederholten Tumorauswertungen davon ab, ob bei einer Studie der Phase II die Ansprechrate oder die Zeit bis zum Eintreten eines bestimmten Ereignisses (Progression/ Tod) Zielkriterien sind. Ist die Zeit bis zum Eintreten eines bestimmten Ereignisses das Hauptzielkriterium der Studie, sind routinemäßige erneute Beurteilungen bei den Patienten, die aus anderen Gründen als dem erwarteten Ereignis nicht mehr an der Studie teilnehmen, in Abständen, die im Protokoll festzulegen sind, gerechtfertigt. Häufig werden Abstände gewählt, die doppelt so lang sind, wie die während der Studie, eine genaue Regelung kann aber nicht vorgegeben werden.

Tabelle 1. Gesamtansprechen für alle Kombinationsmöglichkeiten des Tumoransprechens bei Ziel- und Nicht-Zielläsionen mit oder ohne Auftreten von neuen Läsionen*

Zielläsionen	Nicht-Zielläsionen	Neue Läsionen	Ansprechen insgesamt
CR	CR	Nein	CR
CR	Unvollständiges Ansprechen/ SD	Nein	PR
PR	Keine PD	Nein	PR
SD	Keine PD	Nein	SD
PD	Beliebig	Ja oder Nein	PD
Beliebig	PD	Ja oder Nein	PD
Beliebig	Beliebig	Ja	PD

*CR – Komplettremission; PR = Partialremission; SD = Tumorstillstand; und PD = Progression. Genaue Angaben siehe Text.

Messung zur Bestätigung / Ansprechdauer

Bestätigung: Das Hauptziel der Bestätigung des objektiven Ansprechens bei klinischen Studien liegt darin, eine Überbewertung der beobachteten Ansprechrate zu vermeiden. Dieser Aspekt der Auswertung des Ansprechens ist besonders bei nicht randomisierten Studien von Bedeutung, bei denen das Ansprechen das primäre Zielkriterium ist. Damit der Status Teil-oder Vollremission zuerkannt wird, müssen in diesem Umfeld Änderungen der Tumormesswerte durch wiederholte Beurteilungen, die innerhalb von 4 Wochen, nachdem die Ansprechkriterien zum ersten Mal erfüllt sind, bestätigt werden. Im Studienprotokoll festgelegte längere Zeiträume können ebenfalls angemessen sein.
Im Falle eines Tumorstillstands müssen die Messungen die Kriterien für einen Tumorstillstand mindestens einmal nach einem im Studienprotokoll definierten Mindestabstand nach Aufnahme in die Studie (im Allgemeinen mindestens 6 – 8 Wochen) erfüllt haben.

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

(**Anmerkung:** Wiederholte Untersuchungen zur Bestätigung von Änderungen der Tumorgröße sind möglicherweise nicht immer machbar oder gehören nicht zum Standardverfahren bei Studien, bei denen das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben die wichtigsten Zielkriterien sind. In diesen Fällen gibt es kein „bestätigtes Ansprechen“. Dieser Unterschied sollte bei der Meldung des Ergebnisses solcher Studien klar herausgestellt werden).

Dauer des Gesamtansprechens: Die Dauer des Gesamtansprechens wird von dem Zeitpunkt an gemessen, an dem Messkriterien für eine Voll- oder Teilremission erfüllt wurden (maßgeblich ist der zuerst ermittelte Status), bis zu dem Datum, an dem ersten Mal ein Rezidiv oder eine Progression objektiv dokumentiert wird (bei Progression bezogen auf die kleinste Messung, die seit Beginn der Behandlung dokumentiert wurde). Die Gesamtdauer der Vollremission wird von dem Zeitpunkt an gemessen, an dem die Kriterien für eine Vollremission zum ersten Mal erfüllt sind, bis zu dem Datum, an dem zum ersten Mal ein Rezidiv objektiv dokumentiert wird.

Dauer des Tumorstillstands: Ein Tumorstillstand wird vom Beginn der Therapie bis zu dem Zeitpunkt gemessen, an dem die Kriterien für eine Progression erfüllt sind (bezogen auf die kleinste Messung seit Beginn der Therapie). Die klinische Bedeutung der Dauer des Tumorstillstands ist je nach Tumorart und -stadium unterschiedlich. Daher wird dringend empfohlen, im Protokoll den zur Bestimmung des Tumorstillstands erforderlichen Mindestabstand zwischen zwei Messungen anzugeben. Bei diesem Abstand sollte der zu erwartende klinische Nutzen in Betracht gezogen werden, den ein solcher Tumorstillstand für die untersuchte Population hat.
(**Anmerkung**: Die Häufigkeit von Nachbeobachtungen nach dem Ausgangstermin wirkt sich auf die Ansprechdauer oder die Dauer des Tumorstillstands wie auch auf das progressionsfreie Überleben aus. Es liegt außerhalb des Rahmens dieser Richtlinie, einen Standardwert für die Häufigkeit von Nachbeobachtungen zu definieren, der zahlreiche Parameter berücksichtigen müsste, darunter Art und Stadium der Erkrankung, Zyklusschema der Therapie und Standardverfahren. Diese Beschränkungen der Messgenauigkeit beim Zielkriterium sollten aber bei Vergleichen von Studien untereinander berücksichtigt werden)

Progressionsfreies Überleben / Zeit bis zur Progression

Insbesondere Phase III-Studien mit dem primären Endpunkt progressionsfreies Überleben rekrutieren häufig ein heterogenes Patientenkollektiv mit messbaren, nicht messbaren oder keinen Tumorläsionen. Hier müssen im Studienprotokoll explizit die Befunde beschreiben werden, die für eine Tumorprogression qualifizieren. Wichtig ist hierbei auch das Timing der Untersuchungen, das in den Studierarmen gleich sein muss.

4.2 RUSTIN Kriterien (GCIG CA 125-Response)

4.2.1 Responsebeurteilung bei Ovarialkarzinom in der Rezidivtherapie

Ein Ansprechen nach Maßgabe des CA 125 (serologische Response) liegt vor bei Abfall des CA 125 um mehr als 50% des Ausgangswertes. Die Response muss nach mindestens 28 Tagen bestätigt werden. Eine serologische Responseevaluation kann nur bei Patientinnen erfolgen, bei denen innerhalb von 2 Wochen vor Behandlungsbeginn ein CA 125 gemessen wurde, das oberhalb des doppelten Normwerts liegt.

Als Zeitpunkt des Eintritts der Response gilt die erste Bestimmung mit > 50% Reduktion bezogen auf den Ausgangswert.

Bei Patientinnen, die eine Behandlung mit murinen Antikörpern erhalten haben, ist eine Evaluation des Ansprechens mittels CA 125 nicht möglich. Gleichfalls ist eine serologische Responsebeurteilung nicht möglich, wenn innerhalb von 28 Tagen vor Abnahme des CA 125 invasive Eingriffe an Peritoneum oder Pleura erfolgten.

Regeln der Responsebestimmung:

Bestimmungen im Verlauf einschließlich der Bestätigungsmessung nach 28 Tagen müssen gleich (+/- 10% Schwankung) oder niedriger als die vorangegangenen Bestimmungen sein.

Schwankungen innerhalb des Normbereichs bleiben hinsichtlich der Responseevaluation unberücksichtigt. Bestimmungen des CA 125 sollten zu folgenden Zeitpunkten durchgeführt werden.

- Innerhalb von 2 Wochen vor Therapiebeginn
- 2-4 wöchentlich während der Therapie
- 2-3 monatlich während des follow-up

Diese Definition der serologischen Response wurde für die Bewertung der Rezidiv-therapie entwickelt.

Bei Evaluation von zwei eingesetzten Behandlungsmodalitäten (z. B. Operation und Chemotherapie) wird jede Response durch beide Modalitäten bedingt sein. Bei der Evaluation einer Patientin muss stets dieselbe Bestimmungsmethode angewandt werden, die Bestimmung muss qualitätskontrolliert erfolgen.

4.2.2 Kriterien einer Progression

Nach der Primärtherapie zeigt ein Anstieg des CA 125 über das Doppelte der oberen Normwertgrenze in der Regel ein Rezidiv an, die Lead-time bis zur klinischen Manifestation schwankt zwischen 0 bis 12 Monaten mit einem Median von etwa 63 Tagen. Bei Patientinnen mit persistierend erhöhtem CA 125 am Ende der Primärtherapie zeigt in der Regel eine Verdopplung des CA 125 über den Nadir eine Tumorprogression an.

EINE ALLEINIGE CA 125 PROGRESSION OHNE WEITEREN TUMORNACHWEIS BEI ASYMPTOMATISCHER PATIENTIN IST KEINE INDIKATION FÜR EINE CHEMOTHERAPIE!

Patientinnen-Gruppe (Definition s.u.)			
	A	**B**	**C**
Measurable/ nonmeasurable disease	**Zunahme der Zielläsion** (Target lesion) um 20% im Vgl. Zu Baseline bzw. dem kleinsten Wert im Therapieverlauf (RECIST Definition 1) ***oder*** **Auftreten von neuen Läsionen**, „measurable“ oder „nonmeasurable“ (RECIST Definition 2) *Zeitpunkt der PD:* Datum der ersten Dokumentation von Zunahme bzw. Neuauftreten		
Und / oder*			
	A	**B**	**C**
CA 125	**CA 125 ≥ 2 x UNL** bei zwei Bestimmungen ** Datum der PD: Datum der ersten Bestimmung mit Erhöhung über ≥ 2x UNL	**CA 125 ≥ 2x Nadir** bei zwei Bestimmungen** Datum der PD: Datum der ersten Bestimmung CA 125 mit Erhöhung über ≥ 2x Nadir	**Wie bei A**

UNL = upper normal limit (obere Grenze des Normalwerts);
PD = progressive disease

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

A: Patientinnen mit prätherapeutisch erhöhtem CA-125 und Normalisierung am Ende der Primärtherapie
B: Patientinnen mit prätherapeutisch erhöhtem CA-125 und persistierend erhöhtem Wert am Ende der Primärtherapie
C: Patientinnen mit initial normalem CA-125

**Zwei Bestimmungen des CA-125 in der Regel mit mindestens 1 Woche Abstand.

Cave: CA-125-Bestimmungen innerhalb von 4 Wochen nach intraabdominalen oder thoraxchirurgischen Operationen, Pleura- oder Aszitespunktion bzw. Gabe muriner Antikörper sollten nicht berücksichtigt werden.

5. Einsatz von Tumormarkern

Früherkennung: keine sinnvolle Anwendung von Tummormarkern

(**Ausnahme:** CA-125 in Hochrisikofamilien – z. B. mit BRCA1/2 Mutation – im Rahmen intensivierter Screening-Programme)

diagnost. Einsatz: nur bei Vorliegen richtungsweisender Befunde (z. B. GTN)

Therapieüberwachung:

Ovar:

• epithelialesOvarialkarzinom	CA-125 (wenn initial erhöht)
• Granulosazelltumore	Inhibin A und B, AMH
• Chorionkarzinom	ß-HCG
• Dysgerminom	ggf. ß-HCG, LDH, CA-125 (wenn initial erhöht)
• Immatures Teratom	AFP
• Gemischter Keimzelltumor	AFP, ß-HCG
• Endodermaler Sinustumor	AFP
• Embryonales Karzinom	AFP, ß-HCG
• Polyembryoma	AFP, ß-HCG
Plattenepithelkarzinom	ggf. SCC (wenn initial erhört)
Mammakarzinom	ggf. CA-15-3, CEA (in Einzelfällen*)
Endometriumkarzinom	ggf. CEA / CA 125 (in Einzelfällen)
Gestationsbedingte Trophoblasterkrankungen (GTN)	ß-HCG

*CA 15-3 und CEA können bei Entscheidung im Therapieverlauf bei metastasiertem Mammakarzinom in Kombination mit klinischen / bildgebenden Verfahren berücksichtigt werden. Eine alleinige Bestimmung des Markerverlaufs ist jedoch zur Therapieüberwachung nicht geeignet.

Bestimmungszeitpunkte:

1. Präoperativ
2. Vor Beginn der Chemotherapie (vor erstem Zyklus)
3. Ovarialkarzinom, Keimzelltumoren, Trophoblasttumoren:
4. bei jedem Zyklus, wenn primär ein erhöhter Wert vorlag
5. nach dem 3. und 6. Zyklus bzw. beim Re-Staging
6. Nachsorge: keine routinemäßige Tumormarker-Bestimmung (Ausnahme: Gestationsbedingte Trophoblasterkrankungen, ggf. nicht epitheliale Ovarialmalgnome)

Tumormarker / Prognosefaktoren Mammakarzinom:

Diese Marker sollten im Rahmen der Entscheidung der Primärtherapie berücksichtigt werden:

- Grading
- Östrogen-/Progesteronrezeptor
- Her2/neu-Status
- Ki67

Derzeit spielen außerhalb klinischer Studien keine Rolle bei der Behandlung / Screening / Nachsorge des Mammakarzinoms:

- CA 15-3, CA 27.29, CEA (Ausnahme s. oben)
- Marker DNA-Flow Zytometrie
- Immunhistochemische Proliferationsmarker (z. B. Cyclin D,Cyclin E, p21, Thymidin Kinase, Topoisomerase II)
- p53
- Cathepsin D
- Proteomics
- Mikrometastasen Knochenmark
- Zirkulierende Tumorzellen
- Multiparameter Gen-Expressionsanalysen: hierzu ist der genaue klinische Stellenwert derzeit noch in Diskussion, eine Erlangung klinischer Relevanz in der Zukunft erscheint möglich

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

6. Dosierung endokriner Therapien

Indikation: Mammakarzinom

In klinischen Untersuchungen auch bei Ovarial- und Endometriumkarzinom

Wirkstoffgruppe	Generic	Dosierung
SERMs selective estrogene Rezeptor modulators	Tamoxifen Toremifen Raloxifen	20 mg/d 40 md/d bei OC 60 mg/d 60 mg/d
Antiöstrogene	Fulvestrant	500 mg/4w Start d1-14-28
Aromatasehemmer nicht-steroidal	Anastrozol Letrozol	1 mg/d 2,5 mg/d
Aromatasehemmer steroidal	Exemestan	25 mg/d
Gestagene	Medroxyprogesteron-acetat Megestrolacetat	250 mg/d 250 mg/d 160 mg/d
GnRH Analoga	Goserelin Leuprorelinacetat	3,6 mg/4w s.c. 3,6 mg/4w s.c. 10,7 mg/12w s.c.

Nicht hormonelle Medikation zur Therapie der vasomotorischen Beschwerden unter der endokrinen Therapie

Wirkstoff	Symptomreduktion	Dosierung
Paroxetin	40-52%	10-20 mg/d
Escitalopram	47%	10-20 mg/d
Venlafaxin	33-50%	37,5-75 mg/d
Gabapentin	45-70%	900-2400 mg/d
Clonidin	20-55%	0,1-0,4 mg/d

7. Dosisberechnung und Formeln

Dosierung nach Gesamtdosis [mg]:

z.B. **Epirubicin 30 mg/Woche** (z.B. Palliation Mammakarzinom)
Methotrexat 50 mg Tag 1, 3, 5 (z.B. Blasenmole)
Granisetron 1,0 mg (Antiemesis)

d.h. keine individuelle Berechnung der Dosis pro Zyklus erforderlich
Dosis ist unabhängig von Gewicht, Größe, etc.

Dosierung nach Körperoberfläche [mg/m^2]:

z.B. **Epirubicin 90 mg/m^2 + Cyclophosphamid 600 mg/m^2 (EC)**

d.h. Gesamtdosis ist abhängig von Körperoberfläche in m^2 (errechnet aus Größe und Gewicht, geschlechtsabhängig).
CAVE: bei KO > 2,0 m^2 wird in den meisten Fällen die Dosis nicht weiter erhöht, sondern für KO = 2,0 m^2 berechnet.

Dosierung nach Nierenfunktion [GFR]:

z.B. **Carboplatin AUC 5** (z.B. Ovarialkarzinom)

d.h. Gesamtdosis ist abhängig von Nierenfunktion (GFR=glomeruläre Filtrationsrate), in deren Berechnung ihrerseits wieder die Körperoberfläche und das Geschlecht eingeht. Ausgedrückt wird die Dosis als AUC (Area under the Curve). Diese Methode ist nur bei bestimmten Medikamenten sinnvoll, die eine lineare Kinetik und eine renale Elimination aufweisen und hier der Dosierung nach Körperfläche überlegen.

Dosierung nach Körpergewicht [kg]:

z.B. **G-CSF 5 µg/kg Tag s.c.** (Granulozyten-Stimulation)

d.h. Gesamtdosis ist nur vom Gewicht anhängig

Dosisreduktion / Dosissplitting (immer Rücksprache OA/CA)

z.B.

- **eingeschränkte Nierenfunktion** (GFR < 60 ml/min)
- **Vorerkrankungen**
- **Toxizität im vorherigen Zyklus** (Blutwerte im Intervall!)

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

Formeln

a) Körperoberfläche [*du Bois et du Bois*]:

$$KO\,[cm^2] = Gewicht[kg]^{0,425} \times Größe[cm]^{0,725} \times 71,84$$

oder: Kalkulator (Schieber)

b) GFR (Glomeruläre Filtrationsrate)

Messmethoden

- Insulin – Clearance
- 51_{Cr} EDTA - Clearance
- Creatinin - Clearance (**C**) cave: **C** < 115 ml/min => **C** falsch hohe GFR

$$C\,[ml/min] = \frac{\text{Urin Crea} \times \text{Urin-Vol [ml]} \times 1,73\,m^2}{\text{Serum-Crea} \times \text{Sammelzeit [min]} \times KO\,[m^2]}$$

Schätzmethoden

$$GFR_{[Cockroft]} = 0,85 \times \frac{(140 - \text{Alter [J]}) \times \text{Gewicht [kg]}}{72 \times \text{Serum-Crea [mg/dl]}}$$

$$GFR_{[Jelliffe]} = 0,9 \times \frac{\{98 - 0,8\,(\text{Alter} - 20)\} \times KÖ\,[m^2]}{\text{Serum-Crea} \times 1,73\,[m^2]}$$

oder: Kalkulator (Schieber)

$$GFR_{[Chatelut]} = \frac{0.134 \times \text{Gewicht} + [218 \times \text{Gewicht} \times (1 - 0.00457 \times \text{Alter}) \times (\text{Geschlecht})]}{\text{Serum-Kreatinin (µmol/l)}}$$

Faktoren Geschlecht: weiblich =0,686, männlich =1,0
Umrechungsfaktor von mg/dl zu µmol/l beträgt 88,4,
d.h. 1 mg/dl entspricht 88,4 µmol/l = mg/dl x 88,4 = µmol/l

Literatur: Chatelut E et al.: J Ntl Cancer Inst 1995; 87 (8): 573-580

c) AUC *[Calvert]* cave: keine Umrechnung in mg/m² !!

$$Gesamtdosis\,[mg] = AUC_{Soll} \times (GFR + 25) \times [mg]$$

oder: Kalkulator (Schieber)

8. Sicheres Arbeiten mit Zytostatika

Einleitung

Beim Umgang mit Zytostatika bedarf es einiger organisatorischer und technischer Einrichtungen, um einen umfassenden Personal- und Patientenschutz zu gewährleisten.

Dazu müssen folgende Schutzmechanismen parallel greifen (Multibarrierenkonzept). Die Kombination von technischen Einrichtungen und persönlicher Schutzkleidung berücksichtigt die unterschiedlichen Kombinationsmöglichkeiten:

Zytostatika können über die Haut, durch Verschlucken oder durch Aerosolbildung über den Atmungstrakt aufgenommen werden. Wichtig für den Personenschutz ist die richtige Organisation des Umgangs mit Zytostatika durch regelmäßig ausreichend geschultes Personal.

Die nachfolgenden Punkte behandeln das sichere Arbeiten mit Zytostatika.

Applikation

- Sichere Arbeitskleidung um unnötige Hautkontakte zu vermeiden (Hosen, geschlossene Schuhe, Handschuhe beim Anbringen und Entfernen der Zytostatikainfusion)
- Vor dem Anstechen einer Infusionslösung das Infusionsbesteck mit der Trägerlösung (meist isotonische Kochsalzlösung) füllen
- Beim Anstechen einer zubereiteten Lösung Tupfer verwenden
- Das Infusionsbesteck immer in die stehende Flasche oder liegende Beutel stecken. Keine hängenden Flaschen anstechen
- Die Verbindungen sollten über einen verriegelbaren Konus (Luer-Lock-System) hergestellt werden, um auch unter Druck sicher und fest zu sitzen
- Nach Applikation das Infusionsbesteck nicht aus der Flasche ziehen, nicht abbrechen, sondern die Flasche mit dem Besteck zusammen entsorgen.

Entsorgung

Während schwach kontaminierte Abfälle (z.B. Tupfer, Handschuhe, leere Infusionsflaschen) zusammen mit dem Hausmüll entsorgt werden können, müssen stark kontaminierte (z.B. teilleere Infusionsflaschen oder Spritzen) als Sondermüll entsorgt werden.

Pflegechemotherapeutisch behandelter Patienten

- Bei Chemotherapeutisch behandelten Patienten ist besondere Vorsicht im Umgang mit Patientenausscheidung geboten (z.B. Bleomycin wird innerhalb von 24h zu 70% über den Urin unverändert wieder ausgeschieden).

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

- Die Matratze des Patientenbettes mit einer abwaschbaren Hülle überziehen. Sofern keine gesetzlichen Bestimmungen dagegensprechen, Patientenaus-scheidung über die Kanalisation, nicht Sondermüll gesammelt entsorgen.

- Beim Umgang mit Patientenausscheidung Kittel und Handschuhe tragen.

- Kontaminierte Wäsche in noch feuchtem Zustand in den Wäschesack geben. Dabei Kittel und Handschuhe tragen. Der Wäschesack sollte entsprechend gekennzeichnet sein.

Hautkontakt mit Zytostatika

Bei Hautkontakt mit Zytostatika genügt in den meisten Fällen, das sorgfältige abwaschen mit kaltem Wasser und Seife. Bei Augenkontakt – Spülung mit 0,9% Kochsalzlösung oder Wasser (Augendusche) – Augenarzt hinzuziehen.

Reinigen nach Unfällen

- Betroffenen Bereich sichern

- Schutzkleidung (Kittel, Handschuhe, Brille, Atemschutzhalbmaske, etc.)

- Glasfragmente mit Zange und Schaufel aufnehmen und anschließend in ein entsprechendes Behältnis entsorgen

- Verschüttete Flüssigkeit mit trockenem Zellstoff o.Ä. vorsichtig aufnehmen

- Verschüttete Trockensubstanz zunächst mit feuchtem Zellstoff o.Ä. vorsichtig bedecken; anschließend die nun feuchte Substanz mit trockenem Zellstoff o.Ä. aufnehmen

- Anschließende Reinigung der Fläche mit 70% Alkohol und Seifenlösung und Wasser, dabei Schutzkleidung tragen

- Fachgerechte Entsorgung des Abfalls und der kontaminierten Kleidung

Dokumentation des Unfalles und Information des Betriebsarztes

9. Phytotherapeutika und Tumortherapie

Grundsatz: Bei der Anamnese ist die Patientin gezielt auf die Einnahme pflanzlicher Präparate zu befragen. Diese sind entsprechend im Krankenblatt zu dokumentieren. Bei unbekannter Zusammensetzung bitte die Apotheke kontaktieren!

Von folgenden Phytopharmaka sind Wechselwirkungen mit Chemotherapeutika bekannt:

Johanniskraut Induktion von vielen CYP-Enzymen und von Pgp
Herabsetzung der Chemotherapiewirkung, nachgewiesen für Docetaxel, Irinotecan, Imatinib, Lapatinib, für andere Chemotherapeutika wahrscheinlich

- Erhöht Photosensibilität
- Gleichzeitige Einnahme bei Tumortherapien kontraindiziert
- 1 Woche vor Chemotherapie / Operation absetzen

Ginkgo Induktion und Hemmung von CYP2C19, 1A2, 2D6, 3A4 (widersprüchliche Datenlage!), Hemmung von P Glycoprotein
Mögliche Herabsetzung der Wirkung von Teniposid, Cyclophosphamid, Imatinib

- Gleichzeitige Einnahme bei diesen Tumortherapeutika kontraindiziert
- Mindestens 36 Stunden präoperativ absetzen (erhöhtes Blutungsrisiko)

Grapefruit Hemmung von CYP-3A4 im Darm sowie Pgp

- Bei oraler Applikation von Tumortherapeutika z.B. Tyrosinkinasehemmern kontraindiziert

Pfefferminzöl Hemmung von CYP-3A4 im Darm, CYP 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6

- Bei oraler Applikation von z.B. Tyrosinkinasehemmern und anderen oralen Tumortherapeutika kontraindiziert

Knoblauch Widersprüchliche Befunde zur Induktion von CYP-3A4, abhängig vom Präparat und der Dosierung, bei Verwendung als Zusatz zu Lebensmitteln wahrscheinlich unproblematisch

- Gleichzeitige Einnahme hochdosierter Präparate mit Chemotherapeutika vermeiden

Echinacea Hemmung von CYP 3A4; Wegen der Wirkung auf das Immunsystem wird davon abgeraten, Echinacea gemeinsam mit Immunsuppressiva einzusetzen

Ingwer antiemetische Wirkung bei 500 bis 1000mg/Tag, wichtig zu beachten:

- scheint antiemetische Wirkung von Aprepitant (Emend®) zu reduzieren
- inhibiert die Plättchenaggregation und Thromboxanformation (erhöhtes Blutungsrisiko)

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

Phytoöstrogene Bei Brustkrebs (insbesondere bei rezeptorpositivem Tumor) ist wegen der östrogenen Wirkung eine Einnahme von Präparaten kritisch zu diskutieren, die u.a. folgende Inhaltstoffe enthalten:

- **Soja-Flavone (hochdosiert, nicht als Lebensmittel)**
- **Mönchspfeffer**
- **Rotklee**
- **Yamswurzel**
- **Hopfen (hochdosiert)**

Bei neueren Befunden scheinen Extrakte aus **Cimicifuga (Traubensilberkerze,** z.B. Cefakliman, Remifemin, Klimadynon) in dieser Hinsicht unkritisch zu sein.

10. Sonstige Vitamine und Nahrungsergänzungsstoffe

Vitamin A und E oder Beta-Carotin

Einnahme in hoher Dosierung nicht sinnvoll, da in Studien bei den Probanden, die Vitamin A und E oder Beta-Carotin einnahmen, eine höhere allgemeine Sterblichkeitsrate zu finden war.

Vitamin C

Der Effekt dieses Vitamins lässt sich nicht beurteilen. Gegen die Einnahme in niedriger Dosierung gemäß der Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (100 mg) bestehen keine Bedenken. Vitamin C kann die Effektivität von u.a. Doxorubicin und Cisplatin reduzieren.

Vitamin D und Calcium

Der Vitamin-D-Status sollte bei allen Krebspatienten gemessen und durch eine adäquate Supplementierung kompensiert werden, wenn eine Mangelsituation besteht. Der Zielwert liegt im Bereich 40 bis 60 ng/ml (100–150 nmol/ml) 25-OH-D im Serum. Nach fünf bis sechs Wochen sollte der Vitamin-D-Status kontrolliert werden. Die Einnahme von Vitamin D800 IE und Calcium 1 g ist wegen des Effekts auf die Knochen ggf. sinnvoll. Positive Effekte von Vitamin D bei einigen Tumorarten sind beschrieben.

Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit bekannter Nephrolithiasis, hohen Serum-Calcium-Spiegeln oder gestörtem Calciumstoffwechsel, gastrointestinalen- und kardialen- sowie Lebererkrankungen.

Multivitaminpräparate

Gegen die Einnahme eines Multivitaminpräparates bestehen keine Bedenken (mit oben genannten Einschränkungen). Die von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung empfohlenen Tagesdosen für Vitamine sollten nicht überschritten werden. Von hochdosierten Vitaminpräparaten wird abgeraten. Generell ist eine ausgewogene Ernährung im Sinne einer mediterranen Vollwertkost zu empfehlen, Vitamine und Spurenelemente sollten nur in Mangelsituationen eingenommen werden.

Grüner Tee

Extrakte des Grünen Tees inhibieren CYP 3A4. Positive Effekte von grünem Tee sind in einigen Tumorarten beschrieben, so dass grüner Tee (1 bis 2 Tassen tgl.) empfohlen werden kann. Grüner Tee interagiert im Tiermodell mit Bortezomib (Velcade®). Die Wirkung von Bortezomib wird reduziert. Während der Therapie mit Velcade® wird daher von der Zufuhr hoher Mengen von grünem Tee abgeraten. Die Bioverfügbarkeit von Tamoxifen wird verlängert und auch die HWZ von Irinotecan.

Selen

Die Einnahme von Selen zeigt widersprüchliche Ergebnisse. Eine hochdosierte Einnahme kann momentan nicht empfohlen werden; weitere Studien sind notwendig. Bei hochdosierter Einnahme wird möglicherweise die Vitamin C-Aufnahme beeinträchtigt.

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

11. Handzettel zur zahnärztlichen Vorstellung vor geplanter osteoportektiver/-onkologischer Therapie

Stempel des Verordnenden

Datum Unterschrift

ASORS-Laufzettel:
Überweisung / Konsil vor antiresorptiver Therapie des Knochens mit Bisphosphonaten oder Denosumab

Patientendaten:.....

Grunderkrankung:

- ☐ Multiples Myelom / Plasmocytom
- ☐ Mammakarzinom
- ☐ Prostata-Ca
- ☐ Anderer Tumor.....
- ☐ Osteoporose
- ☐ sonstige, welche?.....

Indikation:

- ☐ ossäre Metastasierung
  - ☐ oligometast. ☐ multipel
- ☐ Prophylaxe, ohne ossäre Metastasen
- ☐ Andere, welche .....

Sonderinformationen:

Therapie-Dringlichkeit (z.B. Schmerz) ☐ hoch / ☐ mittel / ☐ niedrig

Therapie-Indikation Tumor ☐ kurativ ☐ palliativ

antiresorptive Therapie läuft bereits, seit wann? .....

Bisphosphonat / Denosumab

Präparat.....

Applikationsart ☐ i.v. ☐ oral ☐ s.c.

Dosierung..... Intervalle……..

Applikationsdauer, geplant.....

Präparatwechsel ☐ erfolgt, wann? …….. früheres Präparat……..

☐ geplant, wann? …….. zukünftiges Präparat……..

weitere aktuell vorgesehene (ggf. onkologische) Therapie

- ☐ Antiangiogenetische Therapie (insbes. Bevacizumab), welche……
- ☐ Chemotherapie
  Therapieprotokoll.....
- ☐ Kopf-Hals-Strahlentherapie *(andere Planungszielvolumen nicht eintragen!)*
  Dosis .....
  Fraktionierung.....
- ☐ Hormontherapie, welche.....
- ☐ Immun- oder Antikörpertherapie, welche.....
- ☐ Cortison, ggf. Therapie-Dauer……..
- ☐ Sonstige relevante Medikation……..

Zahnstatus (*wird vom Zahnarzt oder Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen ausgefüllt*)

- ☐ anstehende Zahnentfernungen, ggf. welche / wann? …….. ☐ Therapie erfolgt
- ☐ nekrotisierend ulzeröse Parodontitis *(früher akute marginale P.)* ☐ Therapie erfolgt
- ☐ chronische (inkl. aggressive) Parodontitis *(früher chron. marginale P.)* ☐ Therapie erfolgt
- ☐ apikale Parodontitis ☐ Therapie erfolgt
- ☐ kariöse Läsionen ☐ Therapie erfolgt
- ☐ Implantate ☐ Periimplantitis ☐ Therapie erfolgt
- ☐ schleimhautgetragene Prothesen ☐ Druckstellen ☐ Therapie erfolgt
  - ☐ prothetische Neuversorgung erforderlich, ggf. wann? …… ☐ Therapie erfolgt
- ☐ andere Keimkontaminationen, welche?..... ☐ Therapie erfolgt

sonstige Empfehlungen bitte auf der Rückseite vermerken

empfohlene Recall-Intervalle: ☐ 3 Mo., ☐ 6 Mo., ☐ 12 Mo.

Datum: Unterschrift

Stempel ZMK / MKG

K.A. Grötz, Wiesbaden, im Auftrag der ASORS; www.onkosupport.de
ASORS-Laufzettel empfohlen durch die S3-Leitlinie BP-ONJ (007-091; www.awmf.de)

12. Informationsblatt Hormon(ersatz)therapie

Kliniken Essen Mitte

KLINIK FÜR GYNÄKOLOGIE & GYNÄKOLOGISCHE ONKOLOGIE

KLINIK FÜR SENOLOGIE/ BRUSTZENTRUM

Informationsblatt
zu Fragen der Hormontherapie
in und nach den Wechseljahren

Sehr geehrte Patientin,

durch neuere Ergebnisse von großen klinischen Studien wurden viele Fragen zur Hormonersatztherapie aufgeworfen und z.T. heftig diskutiert. Dieses sog. “Balance-Sheet” soll Ihnen Information zu den Vor- und Nachteilen einer Homontherapie darstellen.

Die Entscheidung für oder gegen eine Hormontherapie muss immer individuell nach entsprechender Beratung durch den/die Frauenarzt/-ärtzin getroffen werden. Statistiken und Studienergebnisse können zwar Ihnen und Ihrem Arzt/Ärztin helfen, Entscheidungen zu treffen, sie können aber weder den individuellen Verlauf vorhersagen, noch allen individuellen Besonderheiten gerecht werden.

Dieses Informationsblatt fasst die aktuell verfügbaren Erkenntnisse kursorisch zusammen und soll Ihnen helfen, sich auf diese Gespräche besser vorzubereiten, es soll nicht die ärztliche Beratung ersetzen.

Die angegebenen Zahlen (Häufigkeitswahrscheinlichkeiten) beziehen sich auf eine fiktive Gruppe von 10.000 Frauen, die entweder eine Hormontherapie durchführen (“mit HT”), oder keine Hormone einnehmen (“ohne HT”). In einer zusätzlichen Spalte werden die zu erwarteten positiven (+) oder negativen (-) Effekte dargestellt (+/- bedeutet: keine gesicherten Effekte). **Alle Häufigkeiten beziehen sich auf die virtuelle Gruppe der 10.000 Frauen in/nach den Wechseljahren und beschreiben die Anzahl der Ereignisse, die pro Jahr zu erwarten sind.**

Für weitere Fragen zu diesem Informationsblatt stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

	mit HT	ohne HT	„Hormoneffekt“
Klimakterisches Syndrom / Wechseljahrsbeschwerden z.B. Hitzewallungen	**i.d.R. Besserung**	**-**	**++**
Urogenitale Atrophie z.B. „trocken“ Scheide, Jucken, Schmerzen beim Verkehr	**i.d.R. Besserung** (Lokaltherapie!)	**-**	**++**
rez. Harnwegsinfekte (kein Effekt auf Harninkontinenz!)	**Besserung** (Lokaltherapie!)		**+**
Osteoporose z.B. Schenkelhalsbruch Wirbelkörperfraktur alle Frakturen	**10 - 11*** **9 - 11** **139 - 147**	**15 - 17** **15 - 17** **191 - 195**	**+** (-6) **+** (-6) **+** (ca. -50 Frauen)
Herz-Kreislauf – Gefäße z.B. Koronare Herzerkrankung (KHK) Thrombose / Embolie	**39 - 49** **21 - 35**	**33 - 54** **15 - 17**	**+/-** **-** (ca. +6 Frauen bei ET und ca. +18 bei EPT)
Gehirn z.B. Schlaganfall kognitive Leistung / Demenz	**26 - 44** **45**	**18 - 32** **22**	**-** (ca. +10 Frauen, ET +12, EPT +18) **-** (ca. +30 Frauen)
Gallenwegserkrankungen	**55 - 78**	**35 - 47**	**-** (ca. +25 Frauen)
Alterungsprozesse der Haut	kein gesicherter Effekt		**+/-**
1. Krebserkrankungen • Brust (Mammakarzinom)*	**38**	**30**	**-** (ca. +8 Frauen)**
• Eierstock (Ovarialkarzinom)	**4**	**3**	**(-)** (ca. +1 Frau)
• Gebärmutter (Endometriumkarzinom)	**5****	**6**	**+/-**
• Dickdarm (Colonkarzinom)	**10**	**16**	**+** (ca. -6 Frauen)*

* *bei alleiniger Östrogentherapie ist der Effekt geringer als bei kombinierter Östrogen-Gestagen Behandlung (nicht bei zerebraler Insult, und jeglichen Gallenwegserkrankungen).*

** *gilt nur, wenn bei Frauen mit Gebärmutter eine kombinierte Hormonersatztherapie durchgeführt wird (hohes Risiko bei vorhandenem Uterus und alleiniger Östrogentherapie)*

Zusammenfassung:
Von 10.000 Frauen hätten mit Hormonen die meisten deutlich weniger Wechseljahrs-beschwerden (z.B. Hitzewallungen), Genitalbeschwerden, ca. 50 Frauen weniger hätten osteoporotische Knochenbrüche und 6 Dickdarmkarzinome wurden pro Jahr vermieden.
„Dafür“ hätten von 10.000 Frauen ca. 8 Frauen mehr einen Brustkrebs, 1 mehr Eierstockkrebs, je 10 mehr einen Schlaganfall oder eine Thrombose/ Embolie und es würde bei etwa 20 Frauen mehr eine Demenz diagnostiziert werden.
Dies alles sollte bei der Entscheidung für oder wider eine HT abgewogen werden.

Ansprechpartner der Klinik für Senologie/ interdisziplinäres Brustzentrum:

Hotline: Tel.: 0201 – 174 33 003 ambulanz-sea1@kem-med.de

Für Anmeldung zur OP / stationären Behandlung / GKV-Sprechstunden / Privatsprechstunde / Notfall / plastisch-rekonstruktive -Sprechstunde / Zweitmeinung

Ambulanz für systemische Therapie:	**Tel.: 0201 – 174 34 521**
Sekretariat / Koordination:	
Fr. N. Brodeßer, Fr. C. Comfere, Fr. K. Schmorde	**Tel.: 0201 – 174 33 001** **Fax: 0201 – 174 33 000** n.brodesser@kem-med.com
Ärzte-Team:	
Hr. Prof. Dr. med. S. Kümmel (Direktor der Klinik)	s.kuemmel@kem-med.com
Fr. Dr. med. M. Reinisch (OÄ)	m.reinisch@kem-med.com
Hr. Dr. med. V. Dreesmann (Ltd. OA)	v.dreesmann@kem-med.com
Hr. Dr. R. Maatouk	r.maatouk@kem-med.com
Hr. Dr. med. H. Rotthaus (OA)	h.rotthaus@kem-med.com
Fr. Dr. med. A. Kümmel (OÄ)	a.kuemmel@kem-med.com
Fr. Dr. med. C. Dittmer-Grabowski (OÄ)	c.dittmer-grabowski@kem-med.com
Hr. Dr. med. V. Bluni (FA)	v.bluni@kem-med.com
Fr. Dr. med. A. Kostara (FOÄ)	a.kostara@kem-med.com
Fr. R. Skoblinow (FOÄ)	r.skoblinow@kem-med.com
Fr. C. Seiberling (AÄ)	c.seiberling@kem-med.com
Fr. Dr. med. A. Wolfrum (FÄ)	a.wolfrum@kem-med.com
Fr. Dr. med. S. vom Orde (AÄ)	s.vomorde@kem-med.com
Fr. H. Harrach	h.harrach@kem-med.com
Senologie-Pflege-Team:	
Fr. S. Hebel (Leitung: Station Folkwang, Privat/Wahlleistungen)	**Tel: 0201 – 174 43 201; 174 43 211** s.hebel@kem-med.com
Fr. L. Dresenkamp (Leitung: Station GynOnko)	**Tel.: 0201 – 174 34 111; 174 34 101** l.dresenkamp@kem-med.com
Fr. J. Bohnenkamp (Leitung: Station SE)	**Tel.: 0201 – 174 24 201; 174 24 211** j.bohnenkamp@kem-med.com
Ambulanz-Teamleitung:	
Fr. A. Horst	**Tel.: 0201 – 174 33 511** a.horst@kem-med.com
Breast Care Nurse:	
Fr. S. Kuhlmann	**Tel.: 0201 – 174 33 111** s.kuhlmann@kem-med.com
Fr. M. Hentschel	**Tel.: 0201 – 174 33 112** m.hentschel@kem-med.com
Case Management:	
Fr. A. Slubski, Fr. G. Rautenstrauch, Fr. B. Göbel, Hr. J. Ritter	**Tel.: 0201 – 174 33 073** a.slubski@kem-med.com
Netzwerk: N. Brodeßer	**Tel.: 0201 – 174 33 001** n.brodesser@kem-med.com

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

Zentrum für ambulante Therapie (ZAT) in der Gynäko-Onkologie:

Dr. med. F. Heitz	f.heitz@kem-med.com
Fr. J. Frindte	j.frindte@kem-med.com
Dr. med. A. Kostara	a.kostara@kem-med.com
Studienzentrale:	**Tel.: 0201 – 174 33 005/ 174 33 007**
Fr. D. Schindowski (Leitung)	d.schindowski@kem-med.com
Fr. J. Lubitz	j.lubitz@kem-med.com
Fr. A. Hülsewiesche	a.huelsewiesche@kem-med.com
Fr. Dr. Kappernagel	a.kappernagel@kem-med.com
Fr. K. Lohle	k.lohle@kem-med.com

Homepage: www.kliniken-essen-mitte.de/brustzentrum
E-Mail: Senologie@kliniken-essen-mitte.de

Team der Naturheilkunde und Integrativen Onkologie:

Hotline für Anmeldung zu naturheilkundlichen Sprechstunden:

	Tel.: 0201 – 174 25536
	Fax: 0201 – 174 25540
Hr. Prof. Dr. med. G. Dobos (Direktor der Klinik)	g.dobos@kem-med.com
Sekretariat: Fr. Jansen	**Tel.: 0201 – 174 25001**
OÄ Fr. Dr. med. P. Voiß (Leitung)	p.voiss@kem-med.com
(FÄ f. Innere Medizin, Ärztin für Naturheilverfahren)	
OÄ Fr. Dr. med. S. Felber (Leitung)	
(FÄ f. Innere Medizin, Ärztin für Naturheilverfahren)	s.felber@kem-med.com
Fr. Dr. rer. medic. A. Paul	a.paul@kem-med.com
(Leitung Mind-Body-Medizin)	
Psychoonkologie im Brustzentrum:	**Fr. S. Kohaus, Fr. S. Wrubel, Fr. U. Bange**
Wissenschafts-Team Naturheilkunde:	**PD Dr. rer. medic. H. Cramer, Fr. H. Haller, Fr. S. Lange, Fr. Dr. phil. P. Klose**

Team der Palliativmedizin

Hotline für Anmeldung zu palliativmedizinischen Sprechstunden:

	Tel.: 0201 – 174 24351
	Fax: 0201 – 174 25350
Fr. Dr. M. Kloke (Direktorin der Klinik)	m.kloke@kem-med.com
Sr. Petra (Palliativ-Dienst)	**Tel: 0201 – 174 24334**
OÄ A. Dickmann	a.dickmann@kem-med.com
OA Dr. M. Dreyhaupt	m.dreyhaupt@kem-med.com
OÄ Dr. E Reumkens	e.reumkens@kem-med.com
OÄ Dr. Voswinkel	m.voswinkel@kem-med.com
Netzwerk Palliativmedizin Essen	www.netzwerk-palliativmedizin-essen.de

Ansprechpartner der Klinik für Gynäkologie & gynäkologische Onkologie:

Hotline: Tel.: 0201 – 174 344 44, Fax: 0201 – 174 34 050

Anmeldung für OP, stationäre Behandlung, Ambulanz

Ärzte Team: Prof. Dr. Dr. h.c. A. du Bois (Klinikdirektor)

Sekretariat Anne Dörtelmann, **Tel.: 0201 – 174 34 003**
a.doertelmann@kem-med.com
PD Dr. Philipp Harter (Stv. Klinikdirektor) p.harter@kem-med.com
Sekretariat Angelika Backhaus-Lubs **Tel.: 0201 – 174 34 511**
a.backhaus-lubs@kem-med.com
Dr. Sonia Prader, OÄ s.prader@kem-med.com
PD Dr. Beyhan Ataseven, OÄ b.ataseven@kem-med.com
Dr. Thais Baert, OÄ t.baert@kem-med.com
Dr. Mareike Bommert, OÄ m.bommert@kem-med.com
Sekretariat Michele Heller **Tel.: 0201 – 174 34 531**
m.heller@kem-med.com
Dr. Florian Heitz, OA f.heitz@kem-med.com
Dr. Stephanie Schneider, OÄ st.schneider@kem-med.com
Sekretariat Alexandra Wisniewski **Tel.: 0201 – 174 34 521**
a.wisniewski@kem-med.com
J. Frindte (FOÄ), A. Kahl (FÄ), Dr. A.K. Langner (FÄ), Dr. H. Plett (FA), Dr. E. Ricciardi (FA), V. Vrentas (FA), M. Abbas, M. Birkena, Dr. S. Ehmann, A. Hengsbach, N. Pauly, K Smaniotto, E Schnura, Dr. M Schweiger, K Kobiela-Wieferich

Pflege Team: Larissa Dresenkamp (Leitung Station GY-ON1) **Tel.: 0201 – 174 34 111**
Station GY-ON 1 **Tel.: 0201 – 174 34 101**
Fax: 0201 – 174 34 100
Sandra Hebel (Leitung Station Folkwang) **Tel.: 0201 – 174 43 211**
Station Folkwang (Wahlleistungen) **Tel.: 0201 – 174 43 201**
Fax: 0201 – 174 43 200

Ambulanz Team: S. Helmes, C. Stock, N. Schade, S. Neuhaus, K. Lukaszewski, L. Unnasch

Pelvic Care Nurse (spezielle gynäko-onkologische Pflege):
G. Gebers, K. Nehrkorn, J. Podkowinski **Tel.: 0201 – 174 34 116**
pelvic-nurse@kem-med.com

Zentrum für ambulante Therapie (ZAT) in der Gynäko-Onkologie
B. Crowhurst, A. Tix, N. Lenz **Tel.: 0201 – 174 34 521**
zat@kem-med.com
Martina Müschen (Leitung Pflege ZAT) m.mueschen@kem-med.com

Qualitätssicherung und Tumorregister:
Alexander Traut **Tel.:0201 – 174 34 161**
a.traut@kem-med.com

Psycho-Onkologie in der Gynäko-Onkologie
A. Sonneborn **Tel.: 0201 – 174 34 028**
a.sonneborn@kem-med.com
Dr. E. Wangemann **Tel.: 0201 – 174 24 381**
e.wangemann@kem-med.com

Studienkoordination und Dokumentation in der Studienzentrale:
B. Borrmann, K. Chevalier, R. Hashemi, K. Hellmann, A. Kasperek, C. Nölling, A. Zarebski
studiengo@kem-med.com **Tel: 0201 – 174 34 061**

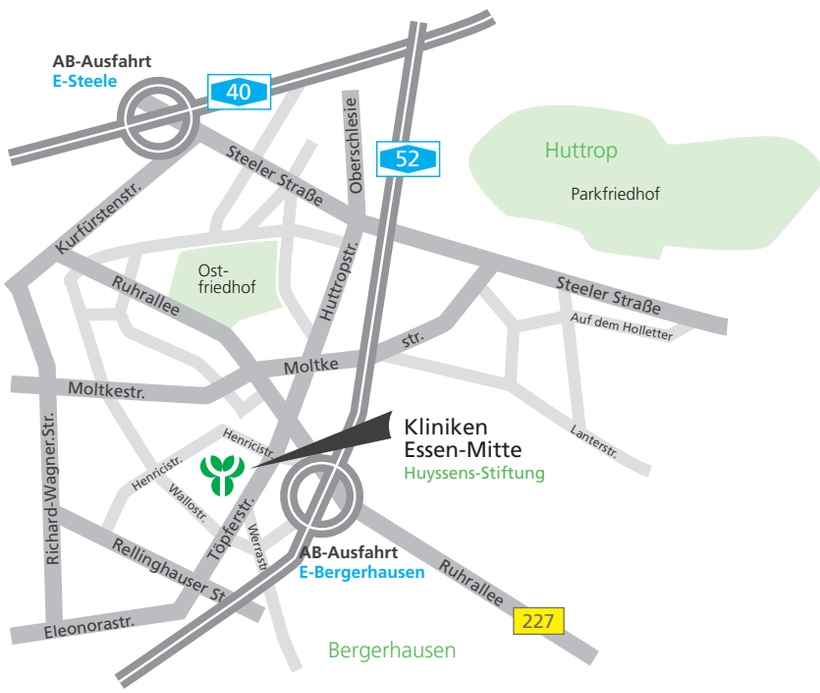
Homepage: **www.kliniken-essen-mitte.de**
E-Mail: **gyn-onko@kem-med.com**

© A. du Bois, S. Kümmel, P. Harter – Stand 02/2019

Gynäkologie & Gynäkologische Onkologie
Hotline: 0201 174 34444

Senologie/Brustzentrum
Hotline: 0201 174 33003

Weitere Informationen finden Sie auf unserer Homepage:
www.kliniken-essen-mitte.de



Immer und überall dabei.
Laden Sie sich jetzt unsere neue App mit allen Inhalten der Therapie- und Chemostandards kostenlos herunter.

ANDROID APP ON Google play

Download on the App Store

KLINIKEN ESSEN-MITTE

Klinik für Gynäkologie & Gynäkologische Onkologie:
Sekretariat Prof. Dr. Dr. h.c. Andreas du Bois
Tel.: 0201 174 - 34001
E-Mail: gynaekologie@kem-med.com

Klinik für Senologie/Brustzentrum:
Sekretariat PD Dr. med. S. Kümmel
Tel.: 0201 174 - 33001
E-Mail: brustzentrum@kem-med.com

Henricistraße 92
45136 Essen
www.kliniken-essen-mitte.de

Der Druck dieser Broschüre wurde ermöglicht durch das Sponsoring der Firmen:

AstraZeneca
MSD
Roche
TESARO