




 **KEM** | Evang. KLINIKEN ESSEN-MITTE



 **Standards der systemischen Therapie 2023**
bei gynäkologischen Tumoren inklusive des Mammakarzinoms
Klinik für Gynäkologie & Gynäkologische Onkologie
Klinik für Senologie/Brustzentrum

Standards der systemischen Therapie bei gynäkologischen Tumoren inklusive Mammakarzinom

in der

Klinik für Gynäkologie & Gynäkologische Onkologie

Direktor: Prof. Dr. med. Philipp Harter

und der

Senologie / Interdisziplinäres Brustzentrum

Direktor: Prof. Dr. med. Sherko Kümmel

an den

Kliniken Essen-Mitte (KEM), Essen

Die KEM beheimatet u.a. das

- von der DKG/DGS und der Ärztekammer Westfalen-Lippe 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



Vorwort

Die Therapiestandards in der Gynäkologischen Onkologie und Senologie der Kliniken Essen-Mitte (KEM) liegen hier in der 13. Auflage vor – weitergeführt aus den Freiburger und Wiesbadener Vorgängern – im Printformat im 32. Jahr und seit 2014 auch als KEM App verfügbar. Die KEM-Standards wurden von Andreas du Bois über viele Jahre herausgegeben und von ihm sowohl national als auch international als Standardlektüre für Frauenärzte etabliert. Die Therapiestandards enthalten die diagnostischen Schritte und Therapie-Strategien, wie sie in der KEM zum Einsatz kommen. Somit geben sie den ein- und überweisenden Ärzten die Möglichkeit, sich ein Bild über unsere Vorgehensweise zu machen und so ihre Patientinnen besser über das zu Erwartende informieren zu können. 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, manchmal schon im Vorgirff einer noch andauernden Aktualisierung von Leitlinien. Deshalb wird der behandelnde Arzt immer selbst verantwortlich sein, die jeweils aktuell bestmögliche Behandlung für die sich ihm anvertrauende Patientin zu wählen. Dies gilt auch innerhalb der KEM und die Standards sind zwar als Evidenz-basierte Orientierung zu verstehen, aber ungeachtet dessen muss für jede Patientin geprüft werden, inwieweit Abweichungen aufgrund aktueller Gegebenheiten notwendig sind.

Essen, den 22.01.2023

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, J. Welz, P. Harter, J. Spönlein, M. Reinisch sowie als externe Reviewer Ilka und Hans-Joachim Lück aus Hannover.

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	9
A.	<i>Primärtherapie</i>	10
1.	Carboplatin + Paclitaxel	10
2.	Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab	11
3.	Carboplatin mono	12
B.	<i>Rezidivtherapie</i>	13
1.	Carboplatin mono weekly	13
2.	Carboplatin + Gemcitabin	14
3.	Carboplatin + peg.-liposomales Doxorubicin	15
4.	Carboplatin + Gemcitabin + Bevacizumab	16
5.	Cisplatin + Gemcitabin	17
6.	Cisplatin + peg.-liposomales Doxorubicin	18
7.	Carboplatin + Paclitaxel weekly	19
8.	Olaparib	20
9.	Niraparib	21
10.	Trametinib	22
11.	Peg.-liposomales Doxorubicin	23
12.	Topotecan	24
13.	Peg.-liposomales Doxorubicin + Bevacizumab	25
14.	Topotecan + Bevacizumab	26
15.	Paclitaxel + Bevacizumab	27
16.	Peg.-liposomales Doxorubicin + Trabectedin	28
17.	Etoposid i.v.	29
18.	Etoposid oral	30
19.	Paclitaxel – weekly	31
20.	Gemcitabin	32
21.	Treosulfan	33
22.	Mirvetuximab Soravtansin	34
23.	Mitoxantron intraperitoneal	35
2.	Chemo- und andere Therapien beim Mammakarzinom	37
A.	<i>Neo-/Adjuvante Therapieregime</i>	38
1.	Epirubicin/ Cyclophosphamid (EC)	38
2.	EC → Docetaxel + Trastuzumab/Pertuzumab	40
3.	EC → Paclitaxel + Trastuzumab/Pertuzumab	42
4.	TCbH + P– Docetaxel + Carboplatin + Trastuzumab/Pertuzumab	44
5.	Docetaxel + Cyclophosphamid	46
6.	EC dd → Pac dd (dosisdicht)	47
7.	ETC-Epirubicin → Paclitaxel → Cyclophosphamid (dosisdicht, dosiseskaliert)	49
8.	EC → Paclitaxel + Carboplatin	51
9.	TAC – Docetaxel + Doxorubicin + Cyclophosphamid	53
10.	Trastuzumab +/- Pertuzumab – zielgerichtete Therapie nach abg. Chemotherapie	54
11.	Trastuzumab Emtansin (T-DM1) postneoadjuvant	55
12.	Capecitabin postneoadjuvant	56
13.	Trastuzumab und Pertuzumab (Fixdosiskombination)	57
14.	Pembrolizumab	58



15.	Neratinib	59
16.	Olaparib postneoadjuvant.....	60
17.	Abemaciclib + endokrine Therapie	61
B.	Therapieregime bei metastasierter Erkrankung	62
1.	Bevacizumab + Paclitaxel.....	62
2.	Bevacizumab + Capecitabin	63
3.	Capecitabin.....	64
4.	Carboplatin + Gemcitabin	65
5.	nab-Paclitaxel + Carboplatin.....	66
6.	Cyclophosphamid / Methotrexat als metronome Therapie	67
7.	Docetaxel.....	68
8.	Docetaxel + Trastuzumab + Pertuzumab	69
9.	Paclitaxel + Trastuzumab/Pertuzumab.....	70
10.	Eribulin	72
11.	Exemestan + Everolimus	73
12.	CDK 4/6 Inhibitor + endokrine Therapie	74
13.	Lapatinib + Capecitabin	75
14.	Trastuzumab + Lapatinib	76
15.	Lapatinib + Paclitaxel.....	77
16.	Lapatinib	78
17.	Peg.-liposomales Doxorubicin	79
18.	Liposomales Doxorubicin (nicht-pegyliert).....	80
19.	Liposomales Doxorubicin + Cyclophosphamid.....	81
20.	nab-Paclitaxel	82
21.	Paclitaxel	83
22.	Paclitaxel + Gemcitabin	84
23.	Trastuzumab Emtansin (T-DM1)	85
24.	Trastuzumab – palliative Chemotherapie	86
25.	Vinorelbin.....	88
26.	Vinorelbin + Capecitabin.....	89
27.	Atezolizumab + nab-Paclitaxel	90
28.	Olaparib	91
29.	Talazoparib.....	92
30.	Vinorelbin + 5-FU + Folinsäure.....	93
31.	5-FU + Folinsäure.....	95
32.	Trastuzumab Deruxtecan	96
33.	Sacituzumab Govitecan.....	97
34.	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin.....	98
35.	Alpelisib + Fulvestrant	99
36.	Pembrolizumab.....	100
37.	Elektrochemotherapie mit Bleomycin	101
3.	Chemotherapie beim Vulva-, Zervix- und Endometriumkarzinom.....	103
1.	Primäre Radio-Chemotherapie mit Cisplatin – 5-FU	104
2.	Cisplatin + Vinorelbin.....	105
3.	Simultane Radio-Chemotherapie mit Cisplatin weekly.....	106
4.	Cisplatin + Gemcitabin mit simultaner kombinierter Radio-Chemotherapie	107



5.	Dostarlimab	108
6.	Cisplatin + Paclitaxel + Bevacizumab +/- Pembrolizumab	109
7.	Carboplatin + Paclitaxel weekly	110
8.	Cemiplimab.....	111
9.	Tisotumab vedotin	112
10.	Cisplatin bi-weekly	113
11.	Carboplatin + Paclitaxel +/- Bevacizumab/Trastuzumab	114
12.	Pembrolizumab.....	115
13.	Pembrolizumab + Lenvatinib	116
4.	Chemotherapie bei nicht epithelialen Ovarialtumoren, mesenchymalen Tumoren des Uterus, Blasenmole, Chorionkarzinomen und EUG.....	117
1.	BEP – Bleomycin + Etoposid + Cisplatin.....	118
2.	VAC – Vincristin + Actinomycin D + Cyclophosphamid.....	120
3.	Cisplatin – Ifosfamid	122
4.	Ifosfamid – Paclitaxel.....	123
5.	Ifosfamid	124
6.	Doxorubicin.....	125
7.	Doxorubicin-Trabectedin.....	126
8.	Doxorubicin – Ifosfamid	127
9.	Gemcitabin – Docetaxel	128
10.	Gemcitabin – Docetaxel → Doxorubicin.....	129
11.	Trabectedin.....	131
12.	Actinomycin – D	132
13.	Methotrexat – Folinsäure	133
14.	EMA-CO Etoposid + MTX + Actinomycin D → Vincristin + Cyclophosphamid	134
15.	EMA-EP Etoposid + MTX + Actinomycin D → Etoposid + Cisplatin	136
16.	Methotrexat bei EUG	138
17.	Pazopanib	139
5.	Supportivmaßnahmen.....	141
1.	Fertilitätserhalt prämenopausaler Patientinnen vor geplanter Chemotherapie	142
2.	Auswahl häufiger Nebenwirkungen (neben Myelosuppression).....	146
3.	Management Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen	147
4.	Empfehlungen zur Vermeidung von PPE unter peg.-liposomalem Doxorubicin	150
5.	Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie (CIPN)	151
6.	Maßnahmen bei Tumortherapie-induzierter Neutropenie +/- Fieber	152
7.	Maßnahmen bei Tumortherapie-induzierter Thrombozytopenie	157
8.	Therapiebedingte Anämie bei Tumorpatientinnen.....	158
9.	Maßnahmen bei Hypersensitivitätsreaktionen.....	161
10.	Paravasat	164
11.	Umgang mit Portsystemen	169
12.	Therapie tumorbedingter oder -assoziierter Schmerzen	170
13.	Einsatz von osteo-onkologischen Substanzen	175
14.	Management der Nebenwirkungen bei zielgerichteter Therapie	178
15.	Kardiologisches Monitoring	185
16.	Monitoring der Therapie mit Checkpoint Inhibitoren.....	186
17.	Hepatitis-B Screening	187



18.	DPYD-Testung vor der Therapie mit Capecitabin oder 5-FU	188
19.	Management der Hyperglykämie unter Alpelisib	189
6.	Anhang	191
1.	Allgemeinzustand (Karnofsky, ECOG)	192
2.	Alters-adjustierter Charlson Comorbidity Index	193
3.	Toxizitätsbeurteilung (NCI Common Tolerability Criteria of Adverse Events – CTCAE)	194
4.	Remissionskriterien	194
4.1	RECIST Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	194
4.2	RUSTIN Kriterien (GCIG CA 125-Response)	199
4.2.1	Responsebeurteilung bei Ovarialkarzinom in der Rezidivtherapie	199
4.2.2	Kriterien einer Progression	200
5.	Einsatz von Tumormarkern	201
6.	Dosierung endokriner Therapien	203
7.	Sicheres Arbeiten mit Zytostatika	204
8.	Phytotherapeutika und Tumorthherapie	206
9.	Sonstige Vitamine und Nahrungsergänzungstoffe	207
10.	Handzettel zahnärztliche Vorstellung vor geplanter osteonkologischer Therapie	209
11.	Informationsblatt Hormon(ersatz)therapie	210
	Ansprechpartner der Kliniken	212 ff.



1. Chemo- und andere Therapien beim Ovarialkarzinom

A. Primärtherapie

1. Carboplatin + Paclitaxel

Therapieverlauf

Patientin

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

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

Begleitmedikation: Netupitant/Palonosetron 300 mg/0,5 mg p.o.
Dexamethason 12 mg + Clemastin 2 mg + 300 mg Cimetidin i.v.

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 + 2 mg Clemastin + 300 mg Cimetidin i.v.	10'
0	Paclitaxel 175 mg/m² in 500 ml NaCl 0,9% <u>mit PVC-freiem Beutel + Leitung mit Filter</u> <u>Infusionsgeschwindigkeit mit 50 ml/h beginnen!</u>	3h
+ 3 h	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: _____



2. Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab

Therapieverlauf

Patientin

Indikation:

- Primärtherapie bei Ovarial-, Peritoneal-, Tubenkarzinom FIGO IIIB-IV
- Rezidivtherapie des platinresistenten 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. 800 mg)	Tag 1

Begleitmedikation:

Netupitant/Palonosetron 300 mg/0,5 mg p.o.
Dexamethason 12 mg + Clemastin 2 mg + 300 mg Cimetidin i.v.

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 + 2 mg Clemastin + 300 mg Cimetidin i.v.	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 <u>Infusionsgeschwindigkeit mit 50 ml/h beginnen!</u>	3h
+ 4,5 h	Carboplatin AUC 5 in 500 ml Glucose 5%	30'

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

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

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: _____

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

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 i.v.	10'
Bei Re-Induktionstherapie (> 6 Zyklen kumulativ) zusätzlich:		
- 20'	2 mg Clemastin + 300 mg Cimetidin i.v.	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: _____

B. Rezidivtherapie

1. Carboplatin mono weekly

Therapieverlauf

Patientin

<u>Indikation:</u>	Primär – und Rezidivtherapie des Ovarialkarzinoms und Therapie des Zervixkarzinoms
<u>Dosierung:</u>	Carboplatin AUC 2 i.v. Tag 1
<u>Begleitmedikation:</u>	8 mg Dexamethason bei Bedarf 1 mg Granisetron nur bei Bedarf
<u>Therapieintervall:</u>	7 Tage
<u>Notwendige Untersuchungen:</u>	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	
- 30'	8 mg Dexamethason Bei Re-Induktionstherapie (> 6 Zyklen kumulativ) zusätzlich:	10'
- 20'	2 mg Clemastin + 300 mg Cimetidin i.v.	10'
0'	Carboplatin AUC 2 in 100 - 250 ml Glucose 5%	30'

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung: _____

Bemerkungen: _____

2. Carboplatin + Gemcitabin

Therapieverlauf

Patientin

<u>Indikation:</u>	Rezidivtherapie des platin sensiblen Ovarialkarzinoms		
<u>Dosierung:</u>	Carboplatin	AUC 4 (max. 600 mg)	i.v. Tag 1
	Gemcitabin	1000 mg/	i.v. Tag 1 und Tag 8
<u>Begleitmedikation:</u>	Netupitant/Palonosetron 300 mg/0,5 mg p.o. + 8 mg Dexamethason i.v.		
<u>Therapieintervall:</u>	21 Tage		
<u>Notwendige Untersuchungen:</u>	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
<u>Tag 1</u>		
- 60'	Netupitant/Palonosetron 300 mg/0,5 mg p.o. 500 ml Jonosteril im Doppellauf	
- 30'	+ 8 mg Dexamethason i.v.	10'
Bei Re-Induktionstherapie (> 6 Zyklen kumulativ) zusätzlich:		
- 20'	2 mg Clemastin + 300 mg Cimetidin i.v.	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.		
<u>Tag 8:</u>	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: _____

3. Carboplatin + peg.-liposomales Doxorubicin

Therapieverlauf

Patientin

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

Dosierung: **peg.-liposomales 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 i.v., 2 mg Clemastin i.v.

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 i.v. + 2 mg Clemastin i.v.	10'
Bei Carboplatin Re-Induktionstherapie (> 6 Zyklen kumulativ) zusätzlich:		
- 20'	2 mg Clemastin + 300 mg Cimetidin i.v.	10'
0'	Peg.-liposomales Doxorubicin* 30 mg/m ² 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.

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

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/	i.v.	Tag 1 und Tag 8

Begleitmedikation:

Netupitant/Palonosetron 300 mg/0,5 mg p.o.
8 mg Dexamethason i.v.

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 i.v.	10'
Bei Re-Induktionstherapie (> 6 Zyklen kumulativ) zusätzlich:		
- 20'	2 mg Clemastin i.v. 300 mg Cimetidin i.v.	10'
0'	Bevacizumab 15 mg/kg KG in 100 ml NaCl 0,9%	90'*
+ 1,5 h	Gemcitabin 1000 mg/m ² 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/m ² 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: _____



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 + 2 mg Clemastin i.v.

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. Olanzapin 5mg p.o.	
- 30'	1000 ml Jonosteril im Doppellauf 8 mg Dexamethason	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 + peg.-liposomales 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 + 2 mg Clemastin i.v.

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. Olanzapin 5mg p.o.	
- 30'	1000 ml Jonosteril im Doppellauf 8 mg Dexamethason	10'
0'	Cisplatin 60 mg/m² in 500 ml NaCl 0,9%	60'
+ 1,5h + 8h	1000 ml Jonosteril 8 mg Dexamethason	2h
Tag 2		
- 30'	500 ml Jonosteril im Doppellauf 8 mg Dexamethason p.o. oder i.v. + 2 mg Clemastin i.v	10'
0'	Peg.-liposomales Doxorubicin* 40 mg/m² in 250 ml G5%	60'

Tag 2/3/4: (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 1,0 mg Granisetron und jeweils an Tag 2/3/4:(1-0-0) Dexamethason 4 mg/ 2 mg/ 1 mg p.o.

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

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: _____

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 + 2 mg Clemastin + 300 mg Cimetidin i.v.

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 + 2 mg Clemastin + 300 mg Cimetidin i.v.	10'
0'	Paclitaxel 60 mg/m² in 250 ml NaCl 0,9%	60'
+ 70'	Carboplatin AUC 2,7 in 500 ml Glucose 5%	30'

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 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 (analog: SOLO-1)
 3. 2-jährige Erhaltungstherapie des primär fortgeschrittenen high-grade Ovarialkarzinoms nach Ansprechen der 1st-line Chemotherapie (PR/CR) bei Vorliegen einer homologen Rekombinationsdefizienz (HRD), incl. BRCA-Mutation in Kombination mit 15 mg/kg KG Bevacizumab für 15 Monate (analog: PAOLA-1)

Hinweis: Beginn der Therapie frühestens 4 Wochen nach der letzten Chemotherapiegabe, um die Myelotoxizität zu vermeiden

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 Tabletten:

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

Reduktion: Olaparib 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**

9. Niraparib

Therapieverlauf

Patientin

Indikation:

1. Erhaltungstherapie des platin sensiblen Ovarialkarzinom-Rezidivs (high-grade serös) nach Ansprechen auf platinhaltige Re-Induktionstherapie (unabhängig vom BRCA-Status).
2. Erhaltungstherapie des primär fortgeschrittenen high-grade Ovarialkarzinoms nach Ansprechen der 1st-line Chemotherapie (PR/CR) (unabhängig vom BRCA-Status) (analog PRIMA)

Hinweis:

Beginn der Therapie frühestens 4 Wochen nach der letzten Chemotherapiegabe, um die Myelotoxizität zu vermeiden

Dosierung:

Niraparib 200 mg Kapseln p.o. morgens **oder** abends, unzerkaut mit Wasser, unabhängig von Mahlzeiten.

Bei Gewicht $\geq 77\text{kg}$ und Thrombozytenausgangswerten $> 150.000/\mu\text{l}$ zu Therapiebeginn Startdosis ggfs auf 300 mg p.o. erhöhen

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) Eine vorbestehende Hypertonie sollte adäquat beherrscht sein, bevor eine Behandlung mit Niraparib begonnen wird. Der Blutdruck sollte unter der Behandlung in den ersten beiden Monaten mindestens wöchentlich, danach im ersten Jahr monatlich und dann regelmäßig kontrolliert werden.

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. Trametinib

Therapieverlauf

Patientin

Indikation:

Rezidiv bei low grade serösen Karzinomen
(CAVE: Nach Kostenübernahmeantrag!)

Dosierung:

Trametinib 2 mg Tabletten p.o./1x tägl. unzerkaut 1 h vor oder 2 h nach dem Essen, tgl. zum gleichen Zeitpunkt

Begleitmedikation:

keine

Notwendige Untersuchungen:

Vor Therapie: Augenarztkonsil/ Echokardiographie/RR- Kontrolle
Während Therapie:

Echokardiographie 4 Wochen nach Therapiebeginn, dann alle 3 Monate;
Kontrolle der Leberfunktion in den ersten 6 Monaten 4 wöchentlich,
danach wie klinisch indiziert (falls präexistente patholog. Werte/
Organproblematik vorliegend, Laborkontrollen entsprechend anpassen)
RR Kontrollen

Angrund zum Teil schwerwiegender gastro-intestinaler Nebenwirkungen
(v.a. Diarrhoe, Colitis, Perforation, Mallory-Weiss-Syndrom) erhöhtes
Augenmerk auf entsprechende Symptome und ggf. frühzeitige stationäre
Kontrolle.

Dosismodifikationen:

- Bei schlechter Verträglichkeit oder Grad 3 Nebenwirkungen Therapiepause bis Verbesserung auf Grad 0-1, danach:

1. Reduktion: **Trametinib** 1,5 mg p.o./1x tägl.

2. Reduktion: **Trametinib** 1 mg p.o. /1x tägl.

- Dosis Re-Eskalation kann bei gut kontrollierten Nebenwirkungen erwogen werden

11. Peg.-liposomales Doxorubicin

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Rezidivtherapie des Ovarial- und Mammakarzinoms

Dosierung: Peg.-liposomales Doxorubicin 40 mg/m² i.v. Tag 1

(Einzelfallentscheidung) oder

Peg.-liposomales Doxorubicin 50 mg/m² i.v. Tag 1

Begleitmedikation: 8 mg Dexamethason + 2 mg Clemastin i.v.

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 + 2 mg Clemastin i.v.	10 [#]
0	peg.-liposomales Doxorubicin 40 mg/m² in 250 ml G5%	60 [*]
	oder	
0	peg.-liposomales Doxorubicin 50 mg/m² in 500 ml G5%	60 [*]

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

bei Bedarf

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung: _____

Bemerkungen: _____

12. Topotecan

Therapieverlauf

Patientin

<u>Indikation:</u>	Rezidivtherapie des Ovarialkarzinoms
<u>Dosierung:</u>	Topotecan* 1,25 mg/m ² i.v. Tag 1 – 5
<u>Begleitmedikation:</u>	8 mg Dexamethason i.v.
<u>Therapieintervall:</u>	21 Tage
<u>Notwendige Untersuchungen:</u>	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
- 30'	500 ml Jonosteril im Doppellauf 8 mg Dexamethason i.v.	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 die Dosierung anpassen:

GFR < 20 ml/min: kein Topotecan;

GFR 20-40 ml/min: Dosis 0,75 mg/m²

13. Peg.-liposomales Doxorubicin + Bevacizumab

Therapieverlauf

Patientin

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

Dosierung: **peg.-liposomales Doxorubicin** 40 mg/m² i.v. Tag 1, q28
Bevacizumab 10 mg/ kg KG i.v. Tag 1, q14
 bis zum Progress oder NW

Begleitmedikation: 8 mg Dexamethason + 2 mg Clemastin i.v.

Therapieintervall: 28 Tage (d1 + d15)

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 10 mg/kgKG in 100 ml NaCl 0,9%	90'[#]
+ 90'	500 ml Jonosteril im Doppellauf	
90'	8 mg Dexamethason + 2 mg Clemastin i.v.	10'
+ 120'	Peg.-liposomales Doxorubicin* 40 mg/m² in 250 ml G5%	60'[*]

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

Tag 15:

0	Bevacizumab 10 mg/kg KG in 100 ml NaCl 0,9%	60'[#]
---	--	------------------------

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

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

bei guter Verträglichkeit in den Folgezyklen auf 60→30 Minuten reduzierbar

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung: _____

Bemerkungen: _____



14. Topotecan + Bevacizumab

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Rezidivtherapie 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

Begleitmedikation: bei Bedarf: 8 mg Dexamethason i.v.

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 i.v.	10' [#]
120'	Topotecan 1,25 mg/m² in 100 ml NaCl 0,9%	30' [*]

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

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung: _____

Bemerkungen: _____

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

* bei Bedarf

Cave bei Niereninsuffizienz die Dosierung anpassen:

GFR < 20 ml/min: keine Topotecan;

GFR 20-40 ml/min: Dosis 0,75 mg/m²

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 15 mg/ kg KG i.v. Tag 1, q21 bis zum Progress oder NW

Begleitmedikation: **4 mg Dexamethason* + 2 mg Clemastin+ 300 mg Cimetidin i.v.**

Therapieintervall: q21: d1, d8, d15

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 [#]
+ 90'	500 ml Jonosteril im Doppellauf 4 mg Dexamethason* + 2 mg Clemastin + 300 mg Cimetidin i.v.	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

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

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung: _____

Bemerkungen: _____

16. Peg.-liposomales Doxorubicin + Trabectedin

Therapieverlauf

Patientin

<u>Indikation:</u>	Intermediär platinsensibles Ovarialkarzinomrezidiv (PFS 6-12 Monate nach letzter platinhaltiger Therapie) bei Kontraindikation gegen platinhaltige Kombinationschemotherapie
<u>Dosierung:</u>	Peg.-liposomales Doxorubicin 30 mg/m² i.v. Tag 1 Trabectedin 1,1 mg/m² i.v. Tag 1 <u>Therapie über zentralvenösen Zugang (Port oder ZVK)</u>
<u>Begleitmedikation:</u>	20 mg Dexamethason + 0,5 mg Palonosetron 1 mg Granisetron + 2 mg Clemastin i.v. Dexamethason am Vorabend 4 mg p.o.
<u>Therapieintervall:</u>	21 Tage
<u>Notwendige Untersuchungen:</u>	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 + 0,5 mg Palonosetron 2 mg Clemastin i.v + 1 mg Granisetron i.v.	10'
0	Peg.-liposomales Doxorubicin 30 mg/m² in 250 ml G5%	1h*
90'	Trabectedin 1,1 mg/m² 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.

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

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung/Bemerkungen: _____

17. Etoposid i.v.

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Rezidivtherapie des Ovarialkarzinoms

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

Begleitmedikation: 8 mg Dexamethason p.o.

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 i.v.	10'
0	Etoposid 130 mg/m ² in 1000 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: Rezidivtherapie 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: _____

19. Paclitaxel - weekly

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Rezidivtherapie des Ovarialkarzinoms

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

Begleitmedikation: 4 mg Dexamethason* + 2 mg Clemastin + 300 mg Cimetidin i.v.

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
- 30'	500 ml Jonosteril im Doppellauf 4 mg Dexamethason* + 2 mg Clemastin + 300 mg Cimetidin i.v.	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

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

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung: _____

Bemerkungen: _____



20. Gemcitabin

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Rezidivtherapie des Ovarialkarzinoms

Dosierung: (1) Gemcitabin 1000-1250 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 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: _____

21. Treosulfan

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Rezidivtherapie des Ovarialkarzinoms (> 2nd-line)

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

Begleitmedikation: (bei i.v. Therapie) Dexamethason 8 mg i.v.

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 i.v.	10'
0	Treosulfan 7 g/m² in 250 ml NaCl 0,9%	30'

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung: _____

Bemerkungen: _____

22. Mirvetuximab Soravtansin

Patientin

Indikation:

Platinresistentes Ovarialkarzinomrezidiv, FRα positiv
1 – 3 Vortherapien (CAVE: aktuell keine Zulassung)

Dosierung:

Mirvetuximab Soravtansin 6 mg/kg KG; q3w

Therapiedauer:

21 Tage bis zum Progress

Untersuchungen:

Augenkonsil **vor Therapiebeginn**, danach bei Symptomatik
Anwendung der cortisonhaltigen Augentropfen: Beginn am Vortag mit
Applikation 6x Tag, Fortführen an d1-d4: 6x Tag; Fortführen an d5-d8:
4x Tag.

Während der Infusion: Coolpacks für Augen

Regelmäßige Anwendung von Tränenersatzmittel (z.B. Hylocomod)
während der gesamten Therapie, mindestens 4x Tag.

Keine Kontaktlinsen während der Therapie

wöchentlich Diff-BB, (falls präexistente patholog. Werte/Organproblematik
vorliegend, wöchentlich auch Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, G-GT, 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
	CytoSet LICHTSCHUTZ! Glucose 5% 250 ml Paracetamol 500 mg p.o.	
-45'	Dexamethason 10mg + Clemastin 2mg+ Granisetron 1 mg	10'
-45'	Augenkühlung	
-30		
0'	Mirvetuximab Soravtansin 6 mg/kg KG in 100 ml NaCl 0,9% <u>+ Leitung mit inline-Filter 0,2 µm</u>	30'

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung/Bemerkungen _____

Dosismodifikation:

Startdosis	6 mg/kg KG
1. Dosisreduktion	5 mg/kg KG
2. Dosiserduktion	4 mg/kg KG

23. Mitoxantron intraperitoneal

Therapieverlauf

Patientin

<u>Indikation:</u>	Palliation bei malignem Aszites
<u>Dosierung:</u>	Mitoxantron 15 mg/m²
<u>Begleitmedikation:</u>	Abdominalspülung vor der Therapie
<u>Therapieintervall:</u>	i. d. R. Einmalbehandlung (im Einzelfall Wdh. nach Effekt mgl., mindestens jedoch 21 Tage Intervall)
<u>Notwendige Untersuchungen:</u>	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 <i>körperwarmem</i> (30°C) Jonosteril i.p.	30'
- 30'	Spülflüssigkeit möglichst vollständig ablaufen lassen	30'
- 15'	1 mg Granisetron + 8 mg Dexamethason i.v.	10'
0	Mitoxantron 15 mg/m² in 1500 ml <i>körperwarmem</i> (30°C) NaCl 0,9% anschließend Peritofix [®] abstöpseln	30'
30'	Wechselagerung der Pat.	6 – 8h
9h	wenn keine Komplikationen auftreten, Mitoxantronlösung i.p. belassen und Peritofix [®] entfernen	

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung: _____

Bemerkungen: _____



2. Chemo- und andere Therapien beim Mammakarzinom

A. Neo-/Adjuvante Therapieregime

1. Epirubicin/ Cyclophosphamid (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.

5 mg Olanzapin p.o.

8 mg Dexamethason i.v.;

Uromitexan 400 mg i.v. Bolus;

Uromitexan 400 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.

EC (Zyklus 1-4)

Zeit-(punkt)		Dauer
- 60'	Netupitant/Palonosetron 300 mg/0,5 mg p.o. Olanzapin 5mg p.o. 500 ml Jonosteril im Doppellauf	
- 30'	8 mg Dexamethason i.v.	10'
0	Epirubicin 90 mg/m² i.v.	20'
+ 60'	Uromitexan* 400 mg i.v. Bolus	
+ 65'	Cyclophosphamid 600 mg/m² in 500 ml NaCl 0,9%	30'- 60'
+ 5h	Uromitexan* 400 mg p.o.	
+ 9h	Uromitexan* 400 mg p.o.	

Tag 2/3/4: Olanzapin 5 mg/d (Cave: Zulassung!); bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP p.o.

Tag 2: Pegfilgrastim/Lipegfilgrastim 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 8mg/ 4 mg/ 2 mg p.o.

* Uromitexan-Dosierung (% der Cyclo-Dosis): Zeitpunkt 0h: 20% i.v.; 4h: 40% oral; 8h: 40% oral

Indikation bei Cyclophosphamid-Dosierung über 10 mg/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) Uromitexan-Applikation erforderlich (auf-/abgerundet auf 200/300/400/500 mg p.o.)

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung: _____

Bemerkungen: _____

2. EC → Docetaxel + Trastuzumab/Pertuzumab

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 Kapitel 1

gefolgt von 4 Zyklen

Docetaxel 75 mg/m^{2*} i.v. Tag 1, q21

+ Trastuzumab 6 mg/kg i.v. Tag 1, q21

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

+ Pertuzumab 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 i.v. vor Doc

unter Trastuzumab/ Pertuzumab 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 (cN+/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

Für Ablauf EC Therapie (Zyklus 1-4) siehe Seite 38

Docetaxel (Zyklus 5-8) + Trastuzumab/ Pertuzumab

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. 500 ml Jonosteril im Doppellauf	10'
(+ 180') + 90'	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.

Achtung:

Infusionsdauer Loading-Dose: Pertuzumab: 60'; Trastuzumab 90'.

Loading-Dose Wiederholung nach Therapieintervall > 4 Wochen für Trastuzumab bei einer Monotherapie, ≥ 6 Wochen bei Trastuzumab und Pertuzumab als Kombinationstherapie

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/Pertuzumab

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)			
+ Pertuzumab	420 mg	i.v. Tag 1,	q21
(Loading Dose von 840 mg bei 1. Gabe)			

Begleitmedikation: 4 mg Dexamethason* + 2 mg Clemastin i.v. + 300 mg Cimetidin i.v. 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 (cN+/pN+) bis Komplettierung von Gesamttherapie von 1 Jahr bzw. 18 Zyklen, Trastuzumab post-OP bis Komplettierung 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)!

Für Ablauf EC Therapie (Zyklus 1-4) siehe Seite 38

Paclitaxel weekly (12 Zyklen) + Trastuzumab/Pertuzumab

Zeit-(punkt)		Dauer
	500 ml Jonosteril im Doppellauf	
- 30'	4 mg Dexamethason * + 2 mg Clemastin + 300 mg Cimetidin i.v.	10'
0	Paclitaxel 80 mg/m ² in 500 ml NaCl 0,9% <u>mit PVC-freiem-Beutel + Leitung mit Filter</u> (Start mit Infusionsrate 50 ml/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 bei einer Monotherapie, ≥ 6 Wochen bei Trastuzumab und Pertuzumab als Kombinationstherapie

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

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

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung: _____

Bemerkungen: _____

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

Therapieverlauf

Patientin

Indikation:

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

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)

+ Pertuzumab	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 i.v.
Antipyretika bei infusionsbedingter (grippeartiger) Reaktion unter Trastuzumab/Pertuzumab

Therapieintervall:

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

TCbH+P– Docetaxel + Carboplatin + Trastuzumab/Pertuzumab

Zeit-(punkt)		Dauer
Tag - 1	2x 8 mg Dexamethason p.o.	
0'	Netupitant/Palonosetron 300 mg/0,5 mg p.o.	
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'	500 ml Jonosteril im Doppellauf 8 mg Dexamethason i.v.	10'
(+ 180) + 90'	Docetaxel 75 mg/m² in 250 ml NaCl 0,9 %	60'
(+ 240') + 150'	Carboplatin AUC 6 in 250 ml Glucose 5 %	30'-60'
+ 8h	8 mg Dexamethason	

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: Pegfilgrastim/ Lipegfilgrastim

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 bei einer Monotherapie, ≥ 6 Wochen bei Trastuzumab und Pertuzumab als Kombinationstherapie

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

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 i.v.
Uromitexan 400 mg i.v. Bolus; Uromitexan 400 mg p.o. nach 4 und 8 Stunden

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.	
- 30'	500 ml Jonosteril im Doppellauf	
	1,0 mg Granisetron + 8 mg Dexamethason	10'
0	Docetaxel 75 mg/m² in 250 ml NaCl 0,9 %	60'
- 5'	Uromitexan 1 g i.v. *	Bolus
+ 60'	Cyclophosphamid 600 mg/m² in 500 ml NaCl 0,9 %	30'-60'
+ 4h	Uromitexan (2,5 g/m ² - 1 g) / 2 p.o.	
+ 8h	Uromitexan (2,5 g/m ² - 1 g) / 2 p.o.	
+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:	Pegfilgrastim/ Lipegfilgrastim s.c.	

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

Zeitpunkt 0h: 20% i.v.; 4h: 40% oral; 6h: 40% oral

Indikation bei Cyclophosphamid-Dosierung über 10 mg/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) Uromitexan-Applikation erforderlich (auf-/abgerundet auf 200/300/400/500 mg p.o.)

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung: _____

Bemerkungen: _____



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: bei Pac 175 mg/m², 20 mg Dexamethason + 2 mg Clemastin i.v. + 300 mg Cimetidin i.v.

bei Pac 80 mg/m²:

4 mg Dexamethason + 2 mg Clemastin i.v. + 300 mg Cimetidin i.v.

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)



Für Ablauf EC Therapie (Zyklus 1-4) siehe Seite 38

Paclitaxel (4 Zyklen) dosisdicht

Zeit-(punkt)		Dauer
	500 ml Jonosteril im Doppellauf	
- 30'	20 mg Dexamethason + 2 mg Clemastin i.v. + 300 mg Cimetidin i.v.	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: Pegfilgrastim/ Lipegfilgrastim 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 * + 2 mg Clemastin i.v. + 300 mg Cimetidin i.v.	10'
0	Paclitaxel 80 mg/m² in 500 ml NaCl 0,9% mit PVC-freiem-Beutel + Leitung mit Filter (Start mit Infusionsrate 50 ml/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: _____

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

Therapieverlauf

Patientin

Indikation:

(Neoadjuvante), adjuvante Therapie des nodal positiven Mammakarzinoms ($\geq N+$) 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!

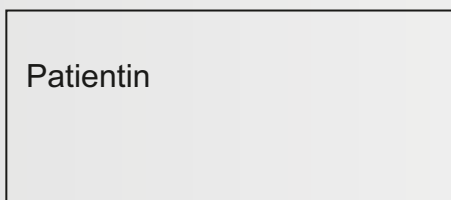


ETC-Epirubicin → Paclitaxel → Cyclophosphamid

Zeit-(punkt)		Dauer
<u>Epirubicin</u> (Wochen 0, 2, 4)		
- 60'	Netupitant/Palonosetron 300 mg/0,5 mg p.o.	
- 15'	8 mg Dexamethason i.v.	10'
0	Epirubicin 150 mg/m ² i.v.	20'
Tag 2: Pegfilgrastim/ Lipegfilgrastim s.c. bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP p.o		
<u>Alternative Antiemese:</u> 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.		
<u>Paclitaxel</u> (Wochen 6, 8, 10)		
- 30'	20 mg Dexamethason + 2 mg Clemastin + 300 mg Cimetidin i.v.	10'
0	Paclitaxel 225 mg/m ² in 500 ml NaCl 0,9% (PVC-freies System, Filter, Start mit Infusionsrate 50 ml/h, langsame Steigerung)	3h
Tag 2: Pegfilgrastim/ Lipegfilgrastim s.c. bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP p.o		
<u>Cyclophosphamid</u> (Wochen 12, 14, 16)		
- 60'	Netupitant/Palonosetron 300 mg/0,5 mg p.o. Ondasetron 5mg p.o.	
- 15'	8 mg Dexamethason	10'
	Uromitexan 1 g i.v.	Bolus
0	Cyclophosphamid 2000 mg/m ² in 500 ml NaCl 0,9%	2h
+ 4h	Uromitexan (2,5 g/m ² - 1 g) / 2 p.o.	
+ 8h	Uromitexan (2,5 g/m ² - 1 g) / 2 p.o.	
Tag 2: Pegfilgrastim/ Lipegfilgrastim s.c.		
<u>Alternative Antiemese:</u> 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		
<u>Alternative Antiemese:</u> wie bei Epirubicin s.o.		
<u>Achtung:</u> Applikation nur über zentralvenöses Portsystem!		
Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____		
Begründung/Bemerkungen: _____		

8. EC → Paclitaxel + Carboplatin

Therapieverlauf



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 i.v. + 300 mg Cimetidin i.v.
bei den Carboplatinzyklen (AUC 5):
Netupitant/Palonosetron 300 mg/0,5 mg p.o.
+ Filgrastim 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 38

Paclitaxel weekly + Carboplatin

Zeit-(punkt)		Dauer
- 60'	Netupitant/Palonosetron 300 mg/0,5 mg p.o. (bei den Zyklen mit Carboplatin) 500 ml Jonosteril im Doppellauf	
- 30'	8 mg Dexamethason + 2 mg Clemastin i.v. + 300 mg Cimetidin i.v.	10'
0	Paclitaxel 80 mg/m ² in 250 ml NaCl 0,9% <u>mit PVC-freiem Beutel + Leitung mit Filter Infusionsgeschwindigkeit mit 50 ml/h beginnen!</u>	60'
60'	Carboplatin AUC 5 oder AUC 2 in 250 ml Glucose 5 %	30'

Tag 2-5 (bei den Carboplatinzyklen AUC 5): Filgrastim 30 Mio IE s.c. in Erwägung ziehen

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: _____

9. TAC – Docetaxel + Doxorubicin + Cyclophosphamid

Therapieverlauf

Patientin

<u>Indikation:</u>	Neo-/adjuvante Therapie bei Mammakarzinom
<u>Dosierung:</u>	6 Zyklen
	Doxorubicin 50 mg/m ² i.v. Tag 1, q21
	Cyclophosphamid 500 mg/m ² i.v. Tag 1, q21
	Docetaxel 75 mg/m ² i.v. Tag 1, q21
<u>Begleitmedikation:</u>	2 x 8 mg Dexamethason p.o. am Vortag Netupitant/Palonosetron 300 mg/0,5 mg p.o. 8 mg Dexamethason i.v. Uromitexan*;
<u>Therapieintervall:</u>	21 Tage
<u>Untersuchungen:</u>	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
<u>Achtung:</u>	Applikation 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'	8 mg Dexamethason i.v.	10'
- 5'	Uromitexan*	
0	Doxorubicin 50 mg/m² i.v.	20'
+ 60'	Cyclophosphamid 500 mg/m² i.v.	30'-60'
+ 2h	Docetaxel 75 mg/m² i.v.	60'
+ 5/9h	Uromitexan*	
+ 8h	8 mg Dexamethason	

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

Zeitpunkt 0h: 20% i.v.; 2h: 40% oral; 6h: 40% oral

Indikation bei Cyclophosphamid-Dosierung über 10 mg/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)
Uromitexan-Applikation erforderlich (auf-/abgerundet auf 200/300/400/500 mg p.o.)

Tag 2/3/4: **Dexametason 8/4/2 mg**
Olanzapin 5 mg/d (Cave: Zulassung!)
bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP p.o.

Tag 2: Pegfilgrastim/ Lipegfilgrastim 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 und Erreichen einer pathologischen Komplettremission bis Komplettierung von Gesamttherapie von 1 Jahr bzw. 18 Zyklen

CAVE: Pertuzumab adjuvant nur bei high-risk (cN+/pN+)

Therapiebeginn während der adjuvanten Radiotherapie möglich,

Beginn der endokrinen Therapie unter Trastuzumab +/- Pertuzumab sinnvoll

Dosierung:

Trastuzumab 6 mg/kg KG i.v. q21d

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

Nach einer > 4-wöchigen Therapieintervall bei Trastuzumab Monotherapie wird erneut mit der Loading-Dose (8 mg/kg) begonnen; bei gleichzeitiger Gabe von Pertuzumab ist eine Loading-dose beider Antikörper erst nach ≥ 6-wöchigen Therapieintervall erforderlich

alternativ **Herceptin® 600 mg s.c.** q21d

(Fixdosis, keine Gewichtsadaptation 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

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'

11. Trastuzumab Emtansin (T-DM1) postneoadjuvant

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, Komplettierung der Gesamttherapie von 14 Zyklen
Therapiebeginn während der adjuvanten Radiatio möglich, Beginn der endokrinen Therapie unter T-DM1 sinnvoll

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 <small>im PVC-freiem Infusionsbesteck mit 0,22 Mikron-In-lineFilter</small>	90'
-------	--	-----

ab Zyklus 2

Tag 1	Trastuzumab Emtansin 3,6 mg/kg KG i.v. in 250 ml 0,9% NaCl <small>im PVC-freiem Infusionsbesteck mit 0,22 Mikron-In-lineFilter</small>	30'
-------	--	-----

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung/Bemerkungen: _____

12. Capecitabin postneoadjuvant

Therapieverlauf

Patientin

- Indikation:** 8 Zyklen post-neoadjuvant bei high risk Situation nach NACT (histologisch relevanter Tumorest; non-pCR) in Analogie zu der CREATE-X Studie
Therapiebeginn während der adjuvanten Radiatio ggfs. mit Dosisreduktion 2 x 750 mg/m² KOF möglich (bei high-risk)
- Dosierung:** **Capecitabin 2x 1000 mg/m² p.o.** Tag 1-14 q21
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:** Vor Beginn der Therapie mit Capecitabin sollte eine DPYD-Testung durchgeführt werden (siehe Kapitel 18 Supportivmaßnahmen)
EKG bei klin. Indikation
wöchentlich Diff-BB
3-wöchentlich Bilirubin, GOT/GPT, Kreatinin
- 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 1000 mg/m² p.o**
Einnahme mit 200 ml Wasser ca. 30-60 Min. nach einer Mahlzeit

+ 12h **Capecitabin 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: _____

13. Trastuzumab und Pertuzumab (Fixdosiskombination)

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Als Alternative zur i.v. Therapie mit Trastuzumab und Pertuzumab

Dosierung: Phesgo 600 mg/600 mg s.c.; q3w (Applikation Oberschenkel)

Loading Dose zum Zyklus 1: Phesgo 1.200 mg/600 mg s.c.,
und wenn der Zeitraum zwischen zwei aufeinanderfolgenden Injektionen
≥ 6 Wochen beträgt, ist erneut eine loading Dose zu verabreichen.

Begleitmedikation: nur bei Bedarf
Bei Patienten, die ein Taxan erhalten, ist Phesgo vor dem Taxan zu
verabreichen

Therapieintervall: 21 Tage

Notwendige Untersuchungen: EKG/♥-Echo, vor Therapiebeginn sowie ♥-Echo alle 3 Monate während der
Therapie

Therapiedauer:

- Im neoadjuvanten Setting über 3 bis 6 Zyklen in Kombination mit Chemotherapie
- Im adjuvanten Setting für insgesamt ein Jahr
- In Kombination mit Docetaxel, bis zum Progress, oder dem Auftreten nicht beherrschbarer Toxizität

Zeit-(punkt)		Dauer
Zyklus 1	Phesgo 1.200 mg/600 mg sc.	8 min
Zyklus 2	Phesgo 600 mg/600 mg sc	5 min

CAVE:
Die Patienten müssen 15 Minuten auf injektionsbedingte Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen überwacht werden. Die Beobachtung sollte nach Verabreichung von Phesgo beginnen und vor jeder nachfolgenden Anwendung einer Chemotherapie abgeschlossen sein.

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung/Bemerkungen: _____

14. Pembrolizumab

Therapieverlauf

Patientin

Indikation:

Beim triple-negativen Mammakarzinom (cT2 und/oder cN+) in **Kombination mit der neoadjuvanten Chemotherapie** (anthrazyklin/taxanhaltig und Carboplatin). Unabhängig vom PD-L1-Status.
Adjuvante Fortführung von Pembrolizumab unabhängig vom Ansprechen für 6 Monate (9 Applikationen).

Dosierung:

Pembrolizumab 200 mg i.v. Tag 1

Begleitmedikation:

in der Regel keine Begleitmedikation

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, regelmässige Kontrolle der Schilddrüsenwerte + ACTH und Cortisol b.B.)

<u>Zeit-(punkt)</u>		<u>Dauer</u>
0	Pembrolizumab 200 mg in 100 ml NaCl 0,9% <u>+ Leitung mit inline-Filter 0,2 µm</u>	30'

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung/Bemerkungen: _____

15. Neratinib

Therapieverlauf

Patientin

Indikation:

Erweiterte adjuvante Therapie des HR-positiven, HER2-positiven Mammakarzinoms nach Abschluss der adjuvanten Therapie mit Trastuzumab. Therapiebeginn innerhalb des ersten Jahres nach Abschluss der Trastuzumabgaben.

Dosierung:

Neratinib **240 mg** Tabl. p.o. (6 x 40 mg) Tag 1-28, q28
(zum Essen einnehmen)

Dosiseskalation analog CONTROL-Studie:
1. Woche 120 mg/d, 2. Woche 160 mg/d, 3. Woche 240 mg/d

Begleitmedikation:

Diarrhoe-Prophylaxe mit Loperamid

Therapiedauer:

1 Jahr

16. Olaparib postneoadjuvant

Therapieverlauf

Patientin

Indikation für Tabletten: Beim triple-negativen oder HR-positiven Mammakarzinom mit non-pCR und Nachweis einer gBRCA1/2-Mutation

Indikation analog Olympia-Studie:

Nach neoadjuvanter Therapie:

TNBC mit non-pCR bzw. HR pos. mit CPS&EGScore ≥ 3

Nach adjuvanter Therapie:

TNBC cT2 oder nodal-pos. bzw. HR pos. mit ≥ 4 pos. axillären LK

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

Therapiedauer: für ein Jahr

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 Tabletten:

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

Reduktion: Olaparib 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**

17. Abemaciclib + endokrine Therapie

Therapieverlauf

Patientin

Indikation:

Adjuvant beim HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom mit hohem Rückfallrisiko: ≥ 4 positive Lymphknoten oder 1-3 positive Lymphknoten + T3 Tumor ($\geq 5\text{cm}$) und/oder G3

Dosierung:

Abemaciclib 150 mg 2x täglich per os d1-d28, q4w
(Dosisanpassung: 150 mg \rightarrow 100 mg \rightarrow 50 mg)

□ + AI d1-d28, q4w

GnRH-Agonisten zusätzlich für prä-/perimenopausale Patientinnen

Therapiedauer:

für 2 Jahre

Therapieintervall:

Abemaciclib täglich d1-d28, q4w;
täglich bei AI;

Notwendige Untersuchungen:

In den ersten 2 Zyklen 2-wöchentlich, danach 4-wöchentlich: Diff-BB, Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, Elektrolyte.

Diarrhoe wurde als die häufigste Nebenwirkung von Abemaciclib beschrieben. Die Inzidenz ist während des ersten Monats der Therapie am höchsten:

- frühzeitiges Einsetzen der supportiven Therapie mit Loperamid
- bei persistierender Diarrhoe Grad 2 nach Fortsetzung der Therapie mit gleicher Dosis oder Diarrhoe Grad 3 oder 4 \rightarrow Unterbrechung der Therapie bis zur Besserung auf Grad 1 und die Fortsetzung mit der nächstniedrigsten Dosis



B. Therapieregime bei metastasierter Erkrankung

1. Bevacizumab + Paclitaxel

Therapieverlauf

Patientin

<u>Indikation:</u>	Metastasiertes Mammakarzinom
<u>Dosierung:</u>	<input type="checkbox"/> Bevacizumab 10 mg/kg KG i.v. Tag 1,15; q28 oder (Nicht Zutreffendes streichen) <input type="checkbox"/> Bevacizumab 15 mg/kg KG i.v. Tag 1; q21 + Paclitaxel 80 mg/m² i.v. Tag 1; q7
<u>Begleitmedikation:</u>	4 mg Dexamethason + 2 mg Clemastin i.v. + 300 mg Cimetidin i.v. ggf. antipyretische Therapie mit Paracetamol und verlängerte Überwachung
<u>Therapieintervall:</u>	21 bzw. 28 Tage
<u>Therapiedauer:</u>	bei SD oder Response bis zu erneuter PD, nach Beendigung der Chemotherapie ggf. Bevacizumab mono <u>Responsebeurteilung:</u> Therapiebeginn und alle 6-9 Wochen bzw. bei V.a. Progression
<u>Notwendige Untersuchungen:</u>	wöchentlich Diff-BB; 3-wöchentlich: Bili, GOT/GPT, Kreatinin RR-Monitoring und Urinstix vor Bevacizumab

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

^{**} **bei guter Verträglichkeit** Laufzeit auf 60' → 30' Minuten reduzierbar

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

Begründung/Bemerkungen: _____

2. Bevacizumab + Capecitabin

Therapieverlauf

Patientin

- Indikation:** Metastasiertes Mammakarzinom
(Cave: Zulassung für Bevacizumab nur in der first line)
- 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 infusionsassoziiertes Reaktion ggf. antipyretische 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:** Vor Beginn der Therapie mit Capecitabin sollte eine DPYD-Testung durchgeführt werden (siehe Kapitel 18 Supportivmaßnahmen) 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%	90 Min.*

* 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

Dosierung: **Capecitabin 2x 1.250 mg/m² p.o.** Tag 1-14 q21

Maximaldosis: 5000 mg/d

Begleitmedikation: nur bei Bedarf
Beratung zur Hautpflege

Therapieintervall: **21 Tage**

Notwendige Untersuchungen: Vor Beginn der Therapie mit Capecitabin sollte eine DPYD-Testung durchgeführt werden (siehe Kapitel 18 Supportivmaßnahmen)
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 (Zostex[®]) bis 4 Wo. danach durch erhöhte Fluoropyrimidin-Toxizität

Zeit-(punkt) Dauer

Tag 1-14

0 **Capecitabin** **□ 1.250 mg/m² p.o.**
.....mg =Tbl. à 500 mg +Tbl. à 150 mg

Einnahme mit 200 ml Wasser ca. 30-60 Min. nach einer Mahlzeit

+ 12h **Capecitabin** **□ 1.250 mg/m² p.o.**
.....mg =Tbl. à 500 mg +Tbl. à 150 mg

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

Tag 15-21 **Therapiepause**

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung/Bemerkungen: _____

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 i.v.
- 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
<u>Tag 1 + 8</u>	250 ml Jonosteril im Doppellauf	
- 30'	8 mg Dexamethason + 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 analog 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 i.v.

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 + ggf. 1 mg Granisetron	10'
0	nab-Paclitaxel mit 20 ml NaCl 0,9 % rekonstituiert i.v. (mit integriertem 15-µm-Filter über Infusomat)	30'
+ 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: _____

6. Cyclophosphamid / Methotrexat als metronome Therapie

Therapieverlauf

Patientin

- Indikation:** Further-Line-Therapie beim metastasierendem Mammakarzinom
- Dosierung:** **Cyclophosphamid** 50 mg p.o. täglich
Methotrexat 2,5 mg p.o. d1 und 4, q7
Ggf. Hinzunahme von Folsäure 15 mg p.o. d2 und 5 (24h nach MTX)
- 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

Docetaxel 75 mg/m² i.v. Tag 1 q21

Begleitmedikation: 2x 8 mg Dexamethason p.o. am Vortag
8 mg Dexamethason i.v.

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. 500 ml Jonosteril im Doppellauf	10'
0	<input type="checkbox"/> Docetaxel 100 mg/m² in 250 ml NaCl 0,9%	60'
	<u>oder</u>	
	<input type="checkbox"/> Docetaxel 75 mg/m² in 250 ml NaCl 0,9%	60'
+ 8h	8 mg Dexamethason p.o.	
Tag 2/3/4:	Dexamethason 8 mg/ 4 mg/ 2 mg p.o. bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP p.o.	
Tag 2:	ggf. primäre GCSF Prophylaxe erwägen	

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung/Bemerkungen: _____

8. Docetaxel + Trastuzumab + Pertuzumab

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: 1st line beim metastasiertem 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.
 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 i.v.	10'
0	Docetaxel 75 mg/m² in 250 ml NaCl 0,9 %	60'
+ 8h	8 mg Dexamethason p.o.	
Tag 2/3/4:	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 bei einer Monotherapie, ≥ 6 Wochen bei Trastuzumab und Pertuzumab als Kombinationstherapie
 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/Pertuzumab

Therapieverlauf

Patientin

Indikation:

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

+ Pertuzumab **420 mg** i.v. Tag 1, q21
(Loading Dose von 840 mg bei 1. Gabe)

Begleitmedikation:

4 mg Dexamethason + 2 mg Clemastin i.v. + 300 mg Cimetidin i.v.

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)

Paclitaxel weekly (12-18 Zyklen) + Trastuzumab/Pertuzumab

Zeit-(punkt)		Dauer
	500 ml Jonosteril im Doppellauf	
- 30	4 mg Dexamethason* + 2 mg Clemastin i.v. + 300 mg Cimetidin i.v.	10'
0	Paclitaxel 80 mg/m ² in 500 ml NaCl 0,9% <u>mit PVC-freiem-Beutel + Leitung mit Filter</u> (Start mit Infusionsrate 50 ml/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 bei einer Monotherapie, ≥ 6 Wochen bei Trastuzumab und Pertuzumab als Kombinationstherapie

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

* Wenn Paclitaxel gut vertragen wird, kann Dexamethason nach dem 3. Zyklus ggfs. abgesetzt 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
(Dosisanpassung: 1,23 mg/m² → 0,97 mg/m² → 0,62 mg/m²)
- Begleitmedikation:** 8 mg Dexamethason i.v. + 1 mg Granisetron i.v.
Ggfs. Aprepitant 125 mg/80 mg/80 mg p.o. d1-3
- Therapieintervall:** 21 Tage, Fortführung bis 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:** kongeniales Long-QT-Syndrom
- Cave!** Eribulin enthält < 100 mg Ethanol (Alkohol) pro Einzelgabe.

Zeit-(punkt)		Dauer
Tag 1 + 7		
- 30'	500 ml Jonosteril im Doppellauf (b.B. 8 mg Dexamethason + 1 mg Granisetron)	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: _____

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 oder zwischen Mahlzeiten)
- Dosiseskalation von Everolimus (analog DESIREE):**
1. Woche: 2,5 mg/d,
2. Woche: 5 mg/d
3. Woche: 7,5 mg/d
ab 4. Woche: 10 mg/d
- Therapieintervall:** täglich
- Begleitmedikation:** Zur Prävention der Stomatitis kann eine Kortison-haltige Mundspüllösung prophylaktisch eingesetzt werden. Analog der SWISH-Studie von Rugo et al. ist eine Dexamethasonlösung 0,5 mg pro 5 ml 4x täglich für die ersten 8 Wochen geeignet. Dabei sollte mit der Lösung über 2 min der Mund gespült und nachfolgend die Lösung ausgespuckt werden. Als Mundspüllösung könnte die Infectodexakrupp® 2 mg/5 ml Lösung zum Einnehmen eingesetzt werden (CAVE: off label). Dabei sind 2 ml der Lösung pro Mundspüllung ausreichend.
- Notwendige Untersuchungen:** Zu Beginn 1x TSH. In den ersten 4 Wochen wöchentlich, danach 4-wöchentlich: Diff-BB, Kreatinin, Serumphosphat, Blutglukose+HbA1c, Cholesterin, Triglyzeride, Bilirubin, GOT / GPT,* Elektrolyte inkl. Ca²⁺, Mg
- Patienteninformation** Aufklärung über relevante Nebenwirkungen (z.B. Stomatitis, Hyperglykämie, Hypertriglyzeridämie, Hypophosphatämie, Fatigue, Übelkeit, nichtinfektiöse Pneumonitis, Infektionen, Hauttoxizität; ggf. Dosisreduktion (5 mg) oder Pausierung erforderlich)
- CAVE** Everolimus darf nur mit Vorsicht bei Patientinnen mit Störungen der Leber- oder Nierenfunktion angewendet werden, ggf. reduzierte Dosierung. 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
– bei ossären Metastasen kann eine Radiotherapie parallel zu CDK 4/6i Einnahme durchgeführt werden

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 250 mg i.m. (zusätzliche Loading Dose an d15 in Zyklus 1; Loading-Dose Wiederholung bei Therapieintervall > 50d)	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.

Diarrhoe wurde als die häufigste Nebenwirkung von Abemaciclib beschrieben. Die Inzidenz ist während des ersten Monats der Therapie am höchsten:
- frühzeitiges Einsetzen der supportiven Therapie mit Loperamid
- bei persistierender Diarrhoe Grad 2 nach Fortsetzung der Therapie mit gleicher Dosis oder Diarrhoe Grad 3 oder 4 → Unterbrechung der Therapie bis zur Besserung auf Grad 1 und die Fortsetzung mit der nächstniedrigsten Dosis

13. Lapatinib + Capecitabin

Therapieverlauf

Patientin

<u>Indikation:</u>	Metastasiertes Mammakarzinom (Her2 IHC 3+ oder FISH +)			
<u>Dosierung:</u>	Lapatinib	1250 mg	p.o. täglich	
	Capecitabin	2x 1000 mg/m²	p.o. Tag 1-14	q21
<u>Begleitmedikation:</u>	prophylaktisch Loperamid wegen Diarrhoe verschreiben Beratung zur Hautpflege			
<u>Therapieintervall:</u>	21 Tage			
<u>Therapiedauer:</u>	bei stabiler Erkrankung oder Response bis zu erneuter Progression			
<u>Notwendige Untersuchungen:</u>	Vor Beginn der Therapie mit Capecitabin sollte eine DPYD-Testung durchgeführt werden (siehe Kapitel 18 Supportivmaßnahmen) 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) <u>Responsebeurteilung</u> i. d. R. zu Therapiebeginn und nach Zyklus 3, 6 bzw. bei V.a. Progression oder Therapieende			
<u>Achtung:</u>	kein Grapefruitsaft! (↑Toxizität)			
<u>Kontraindikation:</u>	keine gleichzeitige Anwendung von Brivudin wegen möglicher letaler Folgen bis 4 Wochen danach durch erhöhte Fluoropyrimidin-Toxizität			
<u>Dosierung:</u>	Lapatinib	1x täglich	1250 mg = 5 Tbl.	(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%

Zeit-(punkt)		Dauer
<u>Zyklus 1</u>		
0'	Trastuzumab 8 mg/kg KG (Loading-Dose) in 250 ml NaCl 0,9 % i.v.	90'
<u>ab Zyklus 2</u>		
0'	Trastuzumab 6 mg/kg KG in 250 ml NaCl 0,9 % i.v.	30'

- Dosierung:** **Lapatinib** 1x täglich 1000 mg = 4 Tbl.
steigern auf 1500 mg = 6 Tabl. möglich
(Einnahme am besten nüchtern, mind. 1h vor dem Frühstück)

15. Lapatinib + Paclitaxel

Therapieverlauf

Patientin

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

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 + 300 mg Cimetidin i.v.
in 50 ml NaCl 0,9% vor Paclitaxel

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 + 2 mg Clemastin i.v. + 300 mg Cimetidin i.v.	10'
0	Paclitaxel 175 mg/m² in 500 ml NaCl 0,9% <u>PVC-freier Beutel + Leitung mit Filter (tropfenweiser Infusionsbeginn)</u>	3h

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

täglich **Lapatinib** 1500 mg p.o. 1x tgl. (6 Tbl.)
(Einnahme am besten nüchtern, mind. 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.
(Einnahme am besten nüchtern, mind. 1h vor dem Frühstück)

17. Peg.-liposomales Doxorubicin

Therapieverlauf

Patientin

- Indikation:** Metastasiertes Mammakarzinom
- Dosierung:** **peg.-liposomyles Doxorubicin 40 mg/m²** i.v. Tag 1 q28
oder
 peg.-liposomales Doxorubicin 50 mg/m² i.v. Tag 1 q28
- Begleitmedikation:** bei Bedarf 8 mg **Dexamethason**+ 2 mg **Clemastin** i.v.
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 + 2 mg Clemastin i.v.	10 ^{'*}
0	peg.-liposomales Doxorubicin 40 mg/m² in 250 ml G5%	60 ^{'#}
	oder	
0	peg.-liposomales Doxorubicin 50 mg/m² in 500 ml G5%	60 ^{'#}

bei erster Applikation Infusionsgeschwindigkeit nicht über 1 mg/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

<u>Indikation:</u>	Metastasiertes Mammakarzinom
<u>Dosierung:</u>	<p>☐ liposomales Doxorubicin 60 mg/m² i.v. Tag 1 q21</p> <p>oder</p> <p>☐ liposomales Doxorubicin 75 mg/m² i.v. Tag 1 q21</p>
<u>Begleitmedikation:</u>	8 mg Dexamethason i.v.
<u>Therapieintervall:</u>	21 Tage
<u>Notwendige Untersuchungen:</u>	<p>vorher: EKG/♥-Echo, ggf. im Verlauf (insbesondere bei Z. n. Anthrazyklin mit kumulativer Dosis von 550 mg/m², bei V. a. Kardiomyopathie)</p> <p>wöchentlich Diff-BB,</p> <p>3-wöchentlich: Kreatinin, Bilirubin, GPT / GOT</p> <p><u>Responsebeurteilung</u> i. d. R. zu Therapiebeginn, nach Zyklus 3, 6 etc. bzw. nach Therapieende</p>
<u>Achtung:</u>	Dosisanpassung bei ↑ Bilirubin!

Zeit-(punkt)		Dauer
- 30'	500 ml Jonosteril im Doppellauf 8 mg Dexamethason p.o. oder i.v.	10'
0	liposomales Doxorubicin 60 mg/m² in NaCl oder G 5%	60' [#]
	oder	
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: _____

19. Liposomales Doxorubicin + Cyclophosphamid

Therapieverlauf

Patientin

Indikation:	Metastasiertes Mammakarzinom
Dosierung:	<p>❑ nicht- peg. liposomales Doxorubicin 60 mg/m² i.v. Tag 1 q21 + Cyclophosphamid 600 mg/m² i.v. Tag 1 q21</p> <p>oder</p> <p>❑ nicht- peg. liposomales Doxorubicin 75 mg/m² i.v. Tag 1 q21 + Cyclophosphamid 600 mg/m² i.v. Tag 1 q21</p>
Therapieintervall:	21 Tage
Notwendige Untersuchungen:	<p>vorher: EKG/♥-Echo, ggf. im Verlauf (insbesondere bei Z.n. Anthrazyklin mit kumulativer Dosis von 550 mg/m², bei V.a. Kardiomyopathie)</p> <p>wöchentlich Diff-BB, (falls präexistente patholog. Werte/Organproblematik vorliegend, wöchentlich auch Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, E'lyte; ansonsten immer vor jedem Zyklus)</p> <p><u>Responsebeurteilung</u> i. d. R. zu Therapiebeginn, nach Zyklus 3, 6 etc. bzw. nach Therapieende</p> <p>Achtung: Dosisanpassung bei ↑ Bilirubin (Ausscheidung hepatobiliär)!</p>

Zeit-(punkt)		Dauer
- 60'	Netupitant/Palonosetron 300 mg/0,5 mg p.o. 500 ml Jonosteril im Doppellauf	
- 30'	8 mg Dexamethason i.v.	10'
- 5'	Uromitexan*	
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'
+ 30'	nicht-peg. liposomales Doxorubicin (Myocet®) 75 mg/m² in NaCl oder G 5% (langsame Infusionsgeschwindigkeit für die ersten 15 Min. (Infusionsreaktion), dann steigern)	60'
+ 4/8h	Uromitexan*	

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

Zeitpunkt 0h: 20% i.v.; 4h: 40% oral; 8h: 40% oral

Indikation bei Cyclophosphamid-Dosierung über 10 mg/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) Uromitexan-Applikation erforderlich (auf-/abgerundet auf 200/300/400/500 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.

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

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

Begründung/Bemerkungen: _____



20. nab-Paclitaxel

Therapieverlauf

Patientin

Indikation:

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

21. Paclitaxel

Therapieverlauf

Patientin

- Indikation:** Metastasiertes Mammakarzinom
- Dosierung:** **Paclitaxel 80 mg/m²** i.v. Tag 1, q7
- Begleitmedikation:** 4 mg Dexamethason + 2 mg Clemastin i.v. + 300 mg Cimetidin i.v.
- 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
- 30'	500 ml Jonosteril im Doppellauf (4 mg Dexamethason i.v.)* + 2 mg Clemastin i.v. + 300 mg Cimetidin i.v.	10'
0	Paclitaxel 80 mg/m² in 250 ml NaCl 0,9 % <u>PVC-freies System mit Filter</u> , (Start mit Infusionsrate 50 ml/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 i.v. + 300 mg Cimetidin i.v.
 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 + 2 mg Clemastin i.v. + 300 mg Cimetidin i.v.	10'
0	Paclitaxel 175 mg/m² in 500 ml NaCl 0,9 % <u>PVC-freies System mit Filter</u> (tropfenweiser Beginn)	3h
+ 3h	Gemcitabin 1250 mg/m² in 250 ml 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 100 ml 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: _____

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 $\geq 2^{\text{nd}}$ -line Therapie)

Dosierung: **Trastuzumab Emtansin 3,6 mg/kg KG i.v. q21d**
Dosisanpassung: 3,6 mg/kg KG \rightarrow 3,0 mg/kg KG \rightarrow 2,4 mg/kg KG

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 Chemotherapie

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** 2 x 1.250 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)

<u>Begleitmedikation:</u>	entsprechend den Anforderungen des jeweiligen Chemotherapieprotokolls, ggf. Antipyretika bei infusionsbedingter (grippeartiger) Reaktion
<u>Therapiedauer:</u>	Bei stabiler Erkrankung oder Response nach Abschluss der Chemotherapie Fortführung der Trastuzumab-Therapie bis zu erneuter Progression.
<u>Notwendige Untersuchungen:</u>	Vor Beginn der Therapie mit Capecitabin sollte eine DPYD-Testung durchgeführt werden (siehe Kapitel 18 Supportivmaßnahmen) EKG, ♥-Echo, unter Trastuzumab alle 3 Monate bzw. zusätzlich nach klin. Indikation Laborkontrollen nach Anforderungen des jeweiligen Chemotherapieprotokolls <u>Responsebeurteilung</u> i.d.R. zu Therapiebeginn, nach 8-12 Wochen, bzw. bei V.a. Progression
<u>Achtung:</u>	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 Therapiebeginn, 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 <u>unter</u> 10 min betragen)	

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

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung: _____

Bemerkungen: _____

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: Vor Beginn der Therapie mit Capecitabin sollte eine DPYD-Testung durchgeführt werden (siehe Kapitel 18 Supportivmaßnahmen)
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 <u>unter</u> 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 PDL-1 positiven Mammakarzinom (PD-L1-Expression $\geq 1\%$)

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 aufgetreten sind 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 oder Toxizität

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, regelmässige Kontrolle der Schilddrüsenwerte, sowie Cortisol + ACTH b.B.)

Zeit-(punkt) _____ Dauer _____

Tag 1

0	Atezolizumab 840 mg in 250 ml NaCl 0,9%	60 [*]
	+ Leitung mit inline-Filter 0,2µm	
60'	nab-Paclitaxel 100 mg/m² mit 20 ml NaCl 0,9 % rekonstituiert i.v. (mit integriertem 15-µm-Filter über Infusomat)	30'

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

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung: _____

Bemerkungen: _____

28. Olaparib

Therapieverlauf

Patientin

Indikation:

Metastasiertes oder lokal fortgeschrittenes HER2-negatives Mammakarzinom mit nachgewiesener BRCA-Keimbahnmutation, nach vorangegangener anthrazyclin- und taxanhaltiger Chemotherapie in der (neo-)adjuvanten oder metastasierten Situation oder bei Patientinnen ungeeignet für Chemotherapie

Metastasiertes oder lokal fortgeschrittenes HER2-negatives, HR-positives Mammakarzinom mit nachgewiesener BRCA-Keimbahnmutation und Progress während oder nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie oder Patientinnen ungeeignet für eine endokrine Therapie

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 in den ersten 4 Wochen wöchentlich, dann alle 4 Wochen. Bei hämatologischer Toxizität Therapiepause und wöchentliche Kontrollen bis zur Erholung empfohlen.
Responsebeurteilung i.d.R. zu Therapiebeginn, nach Zyklus 3, 6, etc. bzw. nach Therapieende

29. Talazoparib

Therapieverlauf

Patientin

Indikation:

Metastasiertes oder lokal fortgeschrittenes HER2-negatives Mammakarzinom mit nachgewiesener BRCA-Keimbahnmutation, nach vorangegangener anthrazyclin- und/oder taxanhaltiger Chemotherapie in der (neo-)adjuvanten oder metastasierten Situation oder bei Patientinnen ungeeignet für Chemotherapie

Metastasiertes oder lokal fortgeschrittenes HER2-negatives, HR-positives Mammakarzinom mit nachgewiesener BRCA-Keimbahnmutation nach vorangegangener anthrazyclin- und/oder taxanhaltiger Chemotherapie in der (neo-)adjuvanten oder metastasierten Situation oder bei Patientinnen ungeeignet für Chemotherapie sowie nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie oder Patientinnen ungeeignet für eine endokrine Therapie

Dosierung:

Talazoparib 1 mg Tabl. p.o. (1x täglich) Tag 1-28, q28

Dosisanpassung:

1. Dosisreduktion 0,75 mg (3x 0,25 mg Tabl.) p.o. (1x täglich)
2. Dosisreduktion 0,50 mg (2x 0,25 mg Tabl.) p.o. (1x täglich)
3. Dosisreduktion 0,25 mg (1x 0,25 mg Tabl.) p.o. (1x täglich)

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 hämatologischer Toxizität Therapiepause und wöchentliche Kontrollen bis zur Erholung empfohlen.

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

30. Vinorelbin + 5-FU + Folinsäure

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Metastasiertes Mammakarzinom (ab 2nd line)
(CAVE: Zulassungsstatus!)

Dosierung:

Vinorelbin	25 mg/m²	i.v.	Tag 1+8	q21
5-FU	375 mg/m²	i.v.	Tag 1-3	q21
Folinsäure	100 mg/m²	i.v.	Tag 1-3	q21

Begleitmedikation: Dexamethason 8 mg i.v.

Therapieintervall: 21 Tage

Notwendige Untersuchungen:

Vor Beginn der Therapie mit 5-FU sollte eine DPYD-Testung durchgeführt werden (siehe Kapitel 18 Supportivmaßnahmen)
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

	500 ml Jonosteril im Doppellauf (250 ml zum Nachlauf!)	
- 30'	Aprepitant 125 mg	
- 30'	8 mg Dexamethason i.v.	10'
0	Vinorelbin 25 mg/m² i.v. (die Infusionsdauer sollte in jedem Fall <u>unter</u> 10 min betragen)	5'
+ 15'	Folinsäure 100 mg/m² i.v. in 100 ml NaCl 0,9%	120'
+ 135'	5-FU 375 mg/m² i.v.	30'

Tag 2,3

0	Folinsäure 100 mg/m² i.v. in 100 ml NaCl 0,9%	120'
+ 120'	5-FU 375 mg/m² i.v.	30'

Tag 8

	500 ml Jonosteril im Doppellauf (250 ml zum Nachlauf!)	
- 30'	Aprepitant 125 mg	
- 30'	8 mg Dexamethason in 50 ml NaCl 0,9%	10'
0	Vinorelbin 25 mg/m² i.v. (die Infusionsdauer sollte in jedem Fall <u>unter</u> 10 min betragen)	5'

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

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

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung: _____

Bemerkungen: _____

31. 5-FU + Folinsäure

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Metastasiertes Mammakarzinom

Dosierung:

5-FU	2600 mg/m²	i.v.	Tag 1	q7
Folinsäure	500 mg/m²	i.v.	Tag 1	q7

Begleitmedikation: Dexamethason 8 mg i.v.
Granisetron 1 mg i.v.

Therapieintervall: 7 Tage oder 14 Tage, je nach Verträglichkeit

Notwendige Untersuchungen:

Vor Beginn der Therapie mit 5-FU sollte eine DPYD-Testung durchgeführt werden (siehe Kapitel 18 Supportivmaßnahmen)
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 6, 12 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	500 ml Jonosteril im Doppellauf	
- 10'	1 mg Granisetron i.v.	
- 10'	8 mg Dexamethason i.v.	10'
0	Folinsäure 500 mg/m² i.v. in 100 ml NaCl 0,9%	120'
+ 130'	5-FU 2600 mg/m² i.v.	24 h'

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

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung: _____

Bemerkungen: _____

32. Trastuzumab Deruxtecan

Therapieverlauf

Patientin

Indikation:

Progredientes **inoperables, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes** HER2-positives Mammakarzinom nach mindestens einer vorherigen gegen HER2-gerichteten Therapie

Bei Her2 low Kostenübernahmeantrag analog Destiny Breast 04 erwägen

Dosierung:

Trastuzumab Deruxtecan 5,4 mg/kg KG i.v. q21d

Begleitmedikation:

Dexamethason 8 mg i.v.
 Granisetron 1 mg i.v.
 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:

Dosisreduktion bei Toxizität:
5,4 mg/kg KG → 4,4 mg/kg KG → 3,2 mg/kg KG

Zeit-(punkt)

Dauer

Zyklus 1

	500 ml Glucose 5% im Doppellauf	
- 10'	1 mg Granisetron i.v.	
- 10'	8 mg Dexamethason i.v.	10'
0'	Trastuzumab Deruxtecan 5,4 mg/kg KG i.v. in 100 ml Glucose 5% im PVC-freiem Infusionsbesteck mit 0,22 Mikron-In-lineFilter und lichtgeschütztem Beutel	90'*

* bei guter Verträglichkeit ab dem 2. Zyklus 30' Infusion.

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung/Bemerkungen: _____



33. Sacituzumab Govitecan

Therapieverlauf

Patientin

- Indikation:** Metastasiertes triple-negatives Mammakarzinom nach mindestens 2 Vortherapien, davon eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung
- Dosierung:** **Sacituzumab Govitecan 10 mg/kg KG** i.v. d1, 8 q21d
- Begleitmedikation:** Dexamethason 8 mg i.v.
- Novaminsulfon 1000 mg i.v.
 Granisetron 1mg i.v.
 p.o.Clemastin 2 mg i.v.
 Cimetidin 200 mg i.v.
 Loperamid b.B. falls Diarrhoen
- 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).
 Je nach Toxizität ggf. UGT1A1-Testung und Dosisanpassung erwägen
- Achtung:** Ggf. primäre G-CSF Prophylaxe erwägen
 Dosisreduktion bei Toxizität:
10 mg/kg KG → 7,5 mg/kg KG → 5 mg/kg KG

Zeit-(punkt) Dauer

Zyklus 1

Tag 1 und 8

- 30'	1 mg Granisetron i.v. 500 ml Jonosteril im Doppellauf 2 mg Clemastin i.v. 200 mg Cimetidin i.v. 1000 mg Paracetamol, oder Novaminsulfon	10'
- 10'	8 mg Dexamethason i.v.	10'
0'	Sacituzumab Govitecan 10 mg/kg KG i.v. in 500 ml NaCl 0,9% <small>im lichtgeschütztem Beutel</small>	180'

Nach Ende der Infusion sollten die Patienten über 30 Minuten nachbeobachtet werden.

Bei guter Verträglichkeit Applikation der 2. Gabe über 120 Min. und ab der 3. Gabe über 60 Min.

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung/Bemerkungen: _____

34. Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Progredientes **inoperables, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes** HER2-positives Mammakarzinom nach mindestens 2 gegen HER2-gerichteten Therapien

Dosierung:

Tucatinib	2x 300 mg	p.o. täglich	
Trastuzumab	6 mg/kg	i.v. Tag 1	q21
(Loading Dose von 8 mg/kg bei 1. Gabe oder Pause > 4 Wochen)			
Capecitabin	2x 1000 mg/m²	p.o. Tag 1-14	q21

Begleitmedikation: prophylaktisch Loperamid wegen Diarrhoe verschreiben
Beratung zur Hautpflege

Therapieintervall:

Tucatinib	täglich
Trastuzumab	21 Tage
Capecitabin	21 Tage

Therapiedauer: bei stabiler Erkrankung oder Response bis zu erneuter Progression

Notwendige Untersuchungen:

Vor Beginn der Therapie mit Capecitabin sollte eine DPYD-Testung durchgeführt werden (siehe Kapitel 18 Supportivmaßnahmen).
vorher EKG, ♥-Echo, Verlaufskontrolle alle 3 Monaten
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: Interaktionen mit CYP3A Inhibitoren und P-gp Substrate

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

Dosisanpassung:

Tucatinib	300 mg 1-0-1 (300 mg = 2 Tbl. 150 mg)
	250 mg 1-0-1 (250 mg = 1 Tbl. 150 mg + 2 Tbl. 50 mg)
	200 mg 1-0-1 (200 mg = 1 Tbl. 150 mg + 1 Tbl. 50 mg)
	150 mg 1-0-1 (150 mg = 1 Tbl. 150 mg)

35. Alpelisib + Fulvestrant

Therapieverlauf

Patientin

Indikation:

In Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von postmenopausalen Frauen/Männern mit einem **HR-positiven, HER2-negativen** lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit einer nachgewiesenen PIK3CA-Mutation bei Progress der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie (Krankenkassenantrag erwägen)

Dosierung:

Alpelisib	300 mg 1x täglich p.o. (300 mg = 2x Tbl. 150 mg) (nach dem Essen einnehmen)	d1-d28, q4w
Fulvestrant	2x 250 mg i.m. (zusätzliche Loading Dose an d15 in Zyklus 1; Loading-Dose Wiederholung bei Pause > 50d)	d1, q4w

Therapieintervall:

Alpelisib täglich d1-d28, q4w
Fulvestrant d1 q4w

Notwendige

Untersuchungen:

In den ersten 2 Zyklen 2-wöchentlich, danach 4-wöchentlich: Diff-BB, Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, Elektrolyte.

CAVE - Hyperglykämie:

Überwachung:

Nüchternplasmaglukose (NPG):

vor Therapiebeginn, in Woche 1, 2, 4, 6, 8 und danach monatlich

Nüchternglukose:

Regelmäßige Selbstkontrollen besonders in den ersten 4 Wochen

HbA1c:

vor Therapiebeginn, in Woche 4 und danach 3-monatlich

Management:

siehe KEM-Algorithmus Kapitel 19 Supportivmaßnahmen.

Bei bekanntem Diabetes mellitus ist eine diabetologische Mitbetreuung notwendig.

Dosisanpassung:

Alpelisib	300 mg 1x täglich	(300 mg = 2 Tbl. 150 mg)
	250 mg 1x täglich	(200 mg = 1 Tbl. 200 mg + 1 Tbl. 50 mg)
	200 mg 1x täglich	(200 mg = 1 Tbl. 200 mg)



36. Pembrolizumab

Therapieverlauf

Patientin

Indikation:

In Kombination mit einer Chemotherapie zur Behandlung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden triple-negativen Mammakarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS-Score > 10), wenn noch keine Chemotherapie in der metastasierten Situation durchgeführt wurde

Dosierung:

Pembrolizumab 200 mg i.v. Tag 1

Begleitmedikation:

in der Regel keine Begleitmedikation

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, regelmässige Kontrolle der Schilddrüsenwerte + ACTH und Cortisol b.B.)

Zeit-(punkt) _____ Dauer

0 **Pembrolizumab 200 mg** in 100 ml NaCl 0,9% **30'**
+ Leitung mit inline-Filter 0,2 µm

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung/Bemerkungen: _____

37. Elektrochemotherapie mit Bleomycin

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Bei inoperablen kutanen Metastasen zur Verbesserung der lokalen Tumor- und Symptomkontrolle, wenn diese durch andere Verfahren nicht erreicht werden kann

Dosierung: **Bleomycin** **15 mg/m² i.v.** Tag 1

Therapieintervall: In Abhängigkeit der Lokalisation und Beschwerden Wiederholung nach ca. 28 Tagen möglich

Untersuchungen: Diff-BB, Kreatinin, Bilirubin, GOT / GPT, E'lyte

Zeit-(punkt)		Dauer
0	Bleomycin 15 mg/m² i.v. unverdünnt	1'
Ca. 8 Minuten nach der intravenösen Gabe Beginn mit der Elektroporation		
<i>(Maximaldosis von Bleomycin 30 mg)</i>		

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung/Bemerkungen: _____





3. Chemotherapie beim Vulva-, Zervix- und Endometriumkarzinom



1. Primäre Radio-Chemotherapie mit Cisplatin – 5-FU

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
Alternativ: 5-FU 5000mg/m² in 5d -Pumpe Tag 1-5

Begleitmedikation: Netupitant/Palonosetron 300 mg/0,5 mg p.o.
Dexamethason 1x 12 mg d1-5, 1x 8/4/2 mg d6/7/8

Prä- und Post- Hydratation (insg. 2500 ml) d1
bei Bedarf zusätzlich MCP 3x 40 mg d6-8

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

Notwendige Untersuchungen: Vor Beginn der Therapie mit 5-FU sollte eine DPYD-Testung durchgeführt werden (siehe Kapitel 18 Supportivmaßnahmen)
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
-1,5 h	1000 ml Jonosteril	90'
-1 h	Netupitant/Palonosetron 300 mg/0,5 mg p.o.	
-30'	12 mg Dexamethason i.v.(ab Tag 5 ggf. Reduktion auf 10mg Dexametason i.v.)	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 6/7/8 (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: 1.0 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: _____

2. 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:

Vor Beginn der Therapie mit 5-FU sollte eine DPYD-Testung durchgeführt werden (siehe Kapitel 18 Supportivmaßnahmen);

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 i.v.	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/m ² 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: _____



3. 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 i.v.

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 i.v.	10'
+ 0'	500 ml NaCl 0,9% mit Doppellauf Cisplatin 40 mg/m² in 500 ml NaCl 0,9%	60' 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: _____

4. 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)	1250 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 i.v.

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 i.v.	10'
+ 0	500 ml NaCl 0,9% mit Doppellauf	
	Cisplatin 50 mg/m ² in 500 ml NaCl 0,9%	60'
+ 60'	Gemcitabin 1000 mg/m ² 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: _____

5. Dostarlimab

Patientin

Indikation: Rezidiv des metastasierten MSI high/ MMR defizienten Endometriumkarzinoms /Rezidivs, nach Platinvortherapie

Dosierung: Dostarlimab 500 mg x 4; q3w → 1000 mg; q6w

Therapiedauer: Die ersten 4 Applikationen 500mg; q3w, alle weiteren 1000mg; q6w

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
0'	Dostarlimab 500 mg/ 1000 mg in 100 ml NaCl 0,9%	30'

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung/Bemerkungen: _____

6. Cisplatin + Paclitaxel + Bevacizumab +/- Pembrolizumab

Therapieverlauf

Patientin

Indikation:

1st-line Therapie des metastasierten Zervixkarzinoms /Rezidivs Pembrolizumab bei PD-L1-exprimierenden Tumoren (Bei Kontraindikation bzw. Vortherapie mit Cisplatin Ersatz durch Carboplatin AUC 5)

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
Pembrolizumab	200 mg	i.v.	Tag 1

Begleitmedikation:

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

12 mg Dexamethason + 2 mg Clemastin i.v + 300 mg Cimetidin i.v.

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 + 2 mg Clemastin i.v + 300 mg Cimetidin i.v.	10'
0'	Pembrolizumab 200 mg in 100 ml NaCl 0,9% + Leitung mit inline-Filter 0,2 µm	30'
+ 30'	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 in-line Filter 0,2)	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: Dexamethason 8 mg i.v. + 2 mg Granisetron i.v. + 2 mg Clemastin i.v. + 300 mg Cimetidin i.v.

Therapieintervall: Tag 1,8,15 q3w 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
- 30'	1000 ml Jonosteril im Doppellauf	
- 30'	8 mg Dexamethason* i.v. + 2 mg Granisetron i.v. + 2 mg Clemastin i.v. + 300 mg Cimetidin i.v.	10'
0	Paclitaxel 60 mg/m² in 250 ml NaCl 0,9% <u>mit PVC-freiem Beutel + Leitung mit inline Filter 0,2µm</u> <u>Infusionsgeschwindigkeit mit 50 ml/h beginnen!</u>	1h
+ 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.

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

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung/Bemerkungen: _____

8. Cemiplimab

Patientin

Indikation: Zervixkarzinomrezidiv, nach Platinvortherapie

Dosierung: **Cemiplimab 350 mg; q3w**

Therapiedauer: 21 Tage bis zum Progress

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
0'	Cemiplimab 350 mg in 100 ml NaCl 0,9% <u>+ Leitung mit inline-Filter 0,2 µm</u>	30'

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung/Bemerkungen: _____



9. Tisotumab Vedotin

Patientin

Indikation: Zervixkarzinomrezidiv, nach Platinvortherapie

Dosierung: Tisotumab Vedotin 2 mg/kg KG (max. 200mg); q3w

Therapiedauer: 21 Tage bis zum Progress

Untersuchungen: Augenkonsil vor Therapiebeginn und danach vor jeder Applikation
Während der Infusion: Coolpacks für Augen, Anwendung der cortisonhaltigen Augentropfen vor Infusion und in regelmäßigen Abständen (4 x Tag) während der 72h nach der Infusion.
 Regelmäßige Anwendung von Tränenersatzmittel (z.B. Hylocomod) während der gesamten Therapie und innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Infusion.
Keine Kontaktlinsen während der Therapie

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

	500 ml Jonosteril	
-10'	8 mg Dexamethason* i.v. + 2 mg Granisetron i.v.	10'
0'	Tisotumab Vedotin 2 mg/kg KG in 100 ml NaCl 0,9% + <u>Leitung mit inline-Filter 0,2 µm</u>	30-60'

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung/Bemerkungen: _____

Dosismodifikation:

Startdosis	2 mg/kg KG
3. Dosisreduktion	1,3 mg/kg KG
4. Dosiserduktion	0,9 mg/kg KG

10. 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 i.v.
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.	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;
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**) 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. + eventuell weitere Infusion

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung/Bemerkungen: _____



11. Carboplatin + Paclitaxel (ggfs. + Bevacizumab/Trastuzumab)

Therapieverlauf

Patientin

Indikation:

Rezidivtherapie Endometriumkarzinom
Ggfs. mit Hinzunahme von Bevacizumab 15 mg/kgKG q3w
oder bei Her2-positivem serösem Subtyp Hinzunahme von
Trastuzumab 6 mg/kgKG i.v. q3w oder 600 mg s.c. q3w
(CAVE: Kostenübernahmeantrag)

Dosierung:

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

Begleitmedikation:

Netupitant/Palonosetron 300 mg/0,5 mg p.o.
Dexamethason 12 mg + Clemastin 2 mg i.v. + 300 mg Cimetidin i.v.

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)
Vor jeder Bevacizumabapplikation RR und U-Stix
Echokardiographie vor Trastuzumab, 3 monatlich Kontrollen unter laufender Therapie

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 + 2 mg Clemastin i.v. + 300 mg Cimetidin i.v.	10'
0	Paclitaxel 175 mg/m² in 500 ml NaCl 0,9% <u>mit PVC-freiem Beutel + Leitung mit Filter</u> <u>Infusionsgeschwindigkeit mit 50 ml/h beginnen!</u>	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/Bemerkungen: _____

12. Pembrolizumab

Therapieverlauf

Patientin

Indikation:

1. Rezidivtherapie des MMR-defizienten Endometriumkarzinom
2. PD-L1 überexprimierendes, metastasiertes Zervixkarzinom
3. Nicht-resektable, oder metastasierte, solide Tumoren mit TMB ≥ 10 mut/Mb (CAVE: Nicht in Deutschland zugelassen; Kostenübernahmeantrag)

Dosierung:

Pembrolizumab 200 mg i.v. Tag 1

Begleitmedikation:

in der Regel keine Begleitmedikation

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, regelmässige Kontrolle der Schilddrüsenwerte + ACTH und Cortisol b.B.)

Zeit-(punkt)		Dauer
0	Pembrolizumab 200 mg in 100 ml NaCl 0,9% + <u>Leitung mit inline-Filter 0,2μm</u>	30'

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung/Bemerkungen: _____



13. Pembrolizumab + Lenvatinib

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Rezidivtherapie Endometriumkarzinom, nach platin-basierter Vortherapie

Dosierung: **Pembrolizumab 200 mg i.v. .** Tag 1
Lenvatinib 20 mg p.o. 1x täglich
(Einnahme von Lenvatinib unabhängig von Mahlzeiten)

Begleitmedikation: in der Regel keine Begleitmedikation

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)
Regelmäßige RR Kontrollen, U Stix + TSH (in den ersten 2 Monaten alle 2 Wochen, danach alle 4 Wochen+ ACTH und Cortisol b.B.); EKG vor Beginn der Therapie, danach alle 3 Monate; Echokardiographie vor Therapiestart, danach bei Bedarf.

Zeit-(punkt)		Dauer
0	Pembrolizumab 200 mg in 100 ml NaCl 0,9% <u>+ Leitung mit inline-Filter 0,2µm</u>	30'

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _

Dosisreduktion Lenvatinib: ___

1. Dosisreduktion 14 mg oral, 1x tägl.
2. Dosisreduktion 10 mg oral. 1x tägl.

Begründung/Bemerkungen: _____

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/m² i.v.	Tag 1 - 5
Cisplatin	20 mg/m² i.v.	Tag 1 - 5

Cave: kumulative Höchstdosis Bleomycin 400 mg

Begleitmedikation:

Aprepitant p.o.
Granisetron 1 mg + Dexamethason 8 mg i.v.
modifizierte Prä- und Posthydratation
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 β -HCG, AFP, LDH) vor Therapiebeginn, in erster
Woche Zyklus 1 alle 2 Tage, dann wöchentlich!
CT-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.

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 i.v.	10'
0'	500 ml NaCl 0,9 % mit Doppellauf Bleomycin 15 mg als Bolus	
+ 5'	Cisplatin 20 mg/m² in 500 ml NaCl 0,9%	1h
+ 1h 5'	Etoposid 100 mg/m² 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 i.v.	10'
0'	500 ml NaCl 0,9% im Doppellauf Cisplatin 20 mg/m² in 500 ml NaCl 0,9%	30' 1h
+ 1h	Etoposid 100 mg/m² in 500 ml NaCl 0,9%	2h

Tag 6/7/8: (1-0-0) Dexamethason 8 mg/ 4 mg/ 2 mg p.o. + 80 mg Aprepitant (Tag 6 + 7) + 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**) 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. + 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/m ² i.v.	Tag 1
Actinomycin D	350 µg/m ² i.v.	Tag 1 - 5
Cyclophosphamid	150 mg/m ² 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 i.v.

Pegfilgrastim/ Lipegfilgrastim 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 β-HCG, AFP, LDH) vor Therapiebeginn und bei
jedem Zyklus

Responsebeurteilung zu Therapiebeginn, nach Zyklus 2 und nach
Therapieende

Zeit-(punkt)		Dauer
<u>Tag 1</u>		
- 60'	Netupitant/Palonosetron 300 mg/0,5 mg p.o.	
- 30'	12 mg Dexamethason i.v.	10'
0'	500 ml NaCl 0,9 % mit Doppellauf Vincristin 1,5 mg/m² als Bolus i.v.	30'
+ 5'	Actinomycin D 350 µg/m² in 100 ml NaCl 0,9%	15'
+ 20'	Cyclophosphamid 150 mg/m² als Bolus i.v	
<u>Tag 2 - 5</u>		
- 60'		
- 30'	8 mg Dexamethason i.v.	10'
0'	500 ml NaCl 0,9% im Doppellauf Actinomycin D 350 µg/m² in 100 ml NaCl 0,9%	30'
+ 15'	Cyclophosphamid 150 mg/m² als Bolus i.v.	15'

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

Tag 6 Pegfilgrastim/ Lipegfilgrastim 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 Misch tumor des Uterus

Dosierung: **Ifosfamid** 1,5 g/m² i.v. 1h-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 i.v.
250 ml Natriumbicarbonat 8,4%
Uromitexan 0,3 g/m² (i.v. Bolus)
gefolgt von jeweils 0,6 g/m² (2h, 6h nach Ende) per os
Dexamethason 4 mg p.o. abends Olanzapin 10 mg/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 i.d.R. zu Therapiebeginn sowie nach Ende der Therapie

Responseevaluation:

Zeit-(punkt) Dauer

Tag 1 - 4

- 1,5h	1000 ml Jonosteril	90'
- 30'	12 mg Dexamethason (d2-4 8 mg) + 1 mg Granisetron i.v.	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.	60'
+ 60'	250 ml Natriumbicarbonat 8,4%	8h
+ 5'	Uromitexan 0,3 g/m ² i.v. Bolus	
+ 3h/+7h	Uromitexan 0,6 g/m ² per os	

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: _____

122



4. Ifosfamid – Paclitaxel

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Rezidivtherapie bei Müllerschem Misch tumor des Uterus (Karzinosarkom)

Dosierung:

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

Begleitmedikation Tag 1-4 (Tag 2 + 3 ohne Clemastin und Cimetidin):
 Dexamethason 20 mg (bzw. 8 mg an d2 + 3) +
 Granisetron 1 mg i.v. + Clemastin 2 mg i.v. + 300 mg Cimetidin i.v.
 250 ml Natriumbicarbonat 8,4%
 Uromitexan 0,4 g/m² (i.v. Bolus)
 gefolgt von jeweils 0,6 g/m² (2h, 6h nach Ende) per os
 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
- 30'	500 ml Jonosteril	
- 30'	20 mg Dexamethason	
- 20'	+ 1 mg Granisetron i.v.	10'
- 20'	2 mg Clemastin + 300 mg Cimetidin i.v. (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.	1h
+ 3h	250 ml Natriumbicarbonat 8,4%	8h
+ 3h 05'	Uromitexan 0,4 g/m ² i.v. Bolus	
+ 6h/+10h	Uromitexan 0,6 g/m ² per os	

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: Pegfilgrastim/ Lipegfilgrastim

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung/Bemerkungen: _____



5. Ifosfamid

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Rezidivtherapie bei Müllerschem Misch tumor (Karzinosarkom) oder Zervixkarzinom

Dosierung: **Ifosfamid 1,5 g/m² i.v. 1h Infusion Tag 1 - 5**
Alternativ bei Karzinosarkom: Ifosfamid 2,0 g/m² i.v., Tag 1-3, q21 (Anpassung UROMITEXAN-Dosierung!)

Begleitmedikation Tag 1 - 5

Dexamethason 8 mg +
Granisetron 1 mg i.v.
250 ml Natriumbicarbonat 8,4%
Uromitexan 0,3 g/m² (i.v. Bolus),
gefolgt von jeweils 0,6 g/m² (2h, 6h nach Ende) per os
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 i.v.	10'
0	Ifosfamid 1,5 g/m² i.v.	1h
0	Natriumbicarbonat 8,4% in 250 ml	8h
+ 5'	Uromitexan 0,3 g/m ² i.v. Bolus	
+ 3h/+7h	Uromitexan 0,6 g/m ² per os	

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: _____

6. Doxorubicin

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Rezidivtherapie bei Leiomyosarkom des Uterus

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

Begleitmedikation Tag Netupitant/Palonosetron 300 mg/0,5 mg p.o.
Dexamethason 8 mg +
Granisetron 1 mg i.v.

Pegfilgrastim/ Lipegfilgrastim 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
- 60'	Netupitant/Palonosetron 300 mg/0,5 mg p.o. 500 ml Jonosteril im Doppellauf	
- 30'	8 mg Dexamethason + 1 mg Granisetron i.v.	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: Pegfilgrastim/Lipegfilgrastim

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

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung: _____

Bemerkungen: _____



7. Doxorubicin – Trabectedin

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: 1st-line Behandlung für nicht-operable, oder metastasierte Leiomyosarkome.

Dosierung: Doxorubicin 60 mg/m² i.v. Tag 1 -
Trabectedin 1,1 mg/m² i.v. 3h Infusion Tag 1

Begleitmedikation: Dexamethason 4 mg p.o. am Vorabend
Palonosetron 0,5 mg p.o.
Dexamethason 8 mg +
Granisetron 1 mg i.v. +
Dexamethason 8 mg p.o. abends
Pegfilgrastim/ Lipegfilgrastim Tag 2
21 Tage

Therapieintervall:

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:	Dexamethason 4 mg p.o.	
<u>Tag 1:</u>		
- 60'	Palonosetron 0,5 mg p.o. 500 ml Jonosteril im Doppellauf	
- 30'	8 mg Dexamethason + 1 mg Granisetron i.v.	10'
0	Doxorubicin 60 mg/m² i.v.	20'
+ 20'	Trabectedin 1,1 mg/m² i.v.	3h

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. + ggfs. Hinzunahme von Olanzapin 5 mg

Tag 2: Pegfilgrastim/ Lipegfilgrastim

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung/Bemerkungen: _____

8. Doxorubicin – Ifosfamid

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Primärtherapie bei Müllerschem Misch tumor (Karzinosarkom)

Dosierung: **Doxorubicin 25 mg/m² i.v.** Tag 1 - 4
Ifosfamid 2,5 g/m² i.v. 4h Infusion Tag 1 - 4

Begleitmedikation Tag 1 - 4

Dexamethason 8 mg +
 Granisetron 1 mg i.v. +
 250 ml Natriumbicarbonat 8,4%
 Uromitexan 0,5 g/m² (i.v. Bolus)
 gefolgt von jeweils 1 g/m² (2h, 6h nach Ende) per os
 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 – 4:

	500 ml Jonosteril im Doppellauf	
- 30'	8 mg Dexamethason + 1 mg Granisetron i.v.	10'
- 20'	Doxorubicin 25 mg/m² i.v.	20'
0	Ifosfamid 2,5 g/m² i.v.	4h
0	Natriumbicarbonat 8,4% in 250 ml	8h
+ 5'	Uromitexan 0,5 g/m ² i.v. Bolus	
+ 8h/+12h	Uromitexan 1,0 g/m ² per os	

Tag 5/6/7

(1-0-0) Dexamethason 8 mg/ 4 mg/ 2 mg p.o.
 bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP p.o. + ggfs. Hinzunahme von Olanzapin 5 mg

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung: _____

Bemerkungen: _____



9. Gemcitabin – Docetaxel

Therapieverlauf

Patientin

- Indikation:** Rezidivtherapie bei Leiomyosarkom
- Dosierung:** **Gemcitabin 900 mg/m² d 1 + 8 q21**
Docetaxel 100 mg/m² d 8 q21
- Cave:** bei vorheriger Beckenradiatio - Dosisreduktion um 25% auf **Gemcitabin 625 mg/m² und Docetaxel 75 mg/m²**
- Begleitmedikation:** Dexamethason 8 mg p.o. abends
Pegfilgrastim/ Lipegfilgrastim 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
<u>Tag 1:</u>		
0	500 ml Jonosteril im Doppellauf Gemcitabin 900 mg/m² in 250 ml NaCl 0,9%	90'
<u>Tag 7:</u> 1-0-1	8 mg Dexamethason p.o.	
<u>Tag 8:</u>		
0	8 mg Dexamethason p.o. morgens 250 ml Jonosteril im Doppellauf Gemcitabin 900 mg/m² in 250 ml NaCl 0,9%	90'
+ 90'	Docetaxel 100 mg/m² in 250 ml NaCl 0,9%	60'
+ 8h	8 mg Dexamethason p.o.	
<u>Tag 9/10/11:</u>	Dexamethason (1-0-0) 8 mg/ 4 mg/ 2 mg p.o.; bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP p.o.	
<u>Tag 9:</u>	Pegfilgrastim/ Lipegfilgrastim s.c.	

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung: _____

Bemerkungen: _____

10. Gemcitabin – Docetaxel → Doxorubicin

Therapieverlauf

Patientin

Indikation: Adjuvante Therapie bei Leiomyosarkom

Dosierung: 4 Zyklen
Gemcitabin 900 mg/m² d 1 + 8 q21
Docetaxel 75 mg/m² d 8 q21
 anschließend CT-Diagnostik (Thorax/Abdomen/Becken)
 → Falls NED 4 Zyklen
Doxorubicin 60 mg/m² d 1 q21

Begleitmedikation: Dexamethason 8 mg + p.o. abends
 Pegfilgrastim/ Lipegfilgrastim 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/m² in 250 ml NaCl 0,9%	90'
Tag 7:		
1-0-1	8 mg Dexamethason p.o.	
Tag 8:	8 mg Dexamethason p.o. morgens 500 ml Jonosteril im Doppellauf	
0	Gemcitabin 900 mg/m² in 250 ml NaCl 0,9%	90'
90'	Docetaxel 75 mg/m² 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:	Pegfilgrastim/Lipegfilgrastim 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: Aprepitant 125 mg
 Dexamethason 8 mg +
 Granisetron 1 mg i.v.
 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
- 60'	Aprepitant 125 mg 500 ml Jonosteril im Doppellauf	
- 10'	8 mg Dexamethason + 1 mg Granisetron i.v.	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.

Tag 2/3: 80 mg Aprepitant p.o.
 bei Bedarf zusätzlich 3x 40 mg MCP p.o.

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung: _____

Bemerkungen: _____

11. Trabectedin

Therapieverlauf

Patientin

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

Dosierung: **Trabectedin 1,5 mg/m² i.v. Tag 1 über 24 h**

Therapie nur über zentralvenösen Zugang

Begleitmedikation 20 mg Dexamethason +
Palonosetron 0,5 mg i.v.

Therapieintervall: **21 Tage**

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

Zeit-(punkt)		Dauer
<u>Tag 1:</u>	1x 8 mg Dexamethason p.o.	
	500 ml Jonosteril im Doppellauf	
-30'	20 mg Dexamethason + 1 mg Granisetron i.v.	10'
0	Trabectedin 1,5 mg/m² 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: _____



12. 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 i.v.
Dexamethason in 8 mg p.o. abends

Therapieintervall:

14 Tage

Therapiedauer:

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

Untersuchungen:

im Intervall wöchentlich Diff-BB, Kreatinin, β -HCG

CAVE:

Portanlage nach Venenverhältnissen

Zeit-(punkt)

Dauer

	500 ml Jonosteril im Doppellauf	
- 30'	8 mg Dexamethason + 1 mg Granisetron i.v.	10'
0	Actinomycin D 1,25 mg/m ² i.v. als Bolus (Maximaldosis 2 mg)	

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung: _____

Bemerkungen: _____

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

Notwendige Untersuchungen: im Intervall wöchentlich Diff-BB, Kreatinin, β -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: _____



14. 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
	<i>(Maximale Dosis pro Zyklus 2,0 mg)</i>	
Cyclophosphamid	600 mg/m² i.v.	Tag 8

bei Hirnmetastasen

Dosiserhöhung MTX*	1000 mg/m ² 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 i.v.

Tag 8

Dexamethason 8 mg p.o. abends

Tag 9

Uromitexan 400 mg, falls Cyclophosphamid > 1000 mg
Pegfilgrastim/ Lipegfilgrastim s.c.

Therapieintervall:

14 Tage

Therapiedauer:

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

Notwendige

Untersuchungen:

im Intervall 1x wöchentlich Diff-BB, β -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 Hydratation (3000 ml/m²/d von - 12 h bis + 36 h nach MTX) und
- balanzierter Diurese (> 80 ml/h) mit Urin pH-Messung (jede Probe)
- mit Urinalkalisierung (NaHCO₃ 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 μ mol/l (Cave WE / Feiertage!)
- Folinat-Rescue mit 15 mg alle 6h p.o. (bei Erbr. i.v.) über 72h bzw. bis MTX-Spiegel < 0,05 mmol/l;

Zeit-(punkt)		Dauer
<u>Tag 1</u>		
- 30'	8 mg Dexamethason i.v. + 1 mg Granisetron i.v.	10'
0	Etoposid 100 mg/m² in 500 NaCl 0,9% i.v.	30 (-60')
+ 30'	Actinomycin D 0,5 mg i.v. Bolus	< 5'
+ 35'	Methotrexat 100 mg/m² i.v. Bolus	< 5'
+ 40'	Methotrexat 200 mg/m² in 50 ml NaCl 0,9% i.v. (über Perfusor) *	12h
+ 8h	8 mg Dexamethason p.o.	
<u>Tag 2</u>		
- 30'	8 mg Dexamethason i.v. + 1 mg Granisetron i.v.	10'
0'	Etoposid 100 mg/m² 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.) <u>nach Ende MTX-Infusion</u>	
<u>Tag 3 - 4</u> 2x 8 mg Dexamethason p.o. bei Bedarf MCP (bis 3x 40 mg/d)		
<u>Tag 8</u>		
-30'	8 mg Dexamethason i.v. + 1 mg Granisetron i.v.	10'
0	ggf. Uromitexan 400 mg i.v. Bolus	
+ 5'	Vincristin 1 mg/m² i.v. Bolus	30 - 60'
+ 10'	Cyclophosphamid 600 mg/m² 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: _____



15. 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	Tag 1
	200 mg/m² 12h Infusion	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 i.v.
Dexamethason 8 mg p.o. abends

Therapieintervall:

21 Tage

Therapiedauer:

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

Notwendige

Untersuchungen:

im Intervall wöchentlich Diff-BB, β -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

Zeit-(punkt) Dauer

Tag 1

- 30'	8 mg Dexamethason i.v. + 1 mg Granisetron i.v.	10'
0	Etoposid 100 mg/m² in 500 NaCl 0,9% i.v.	0 (-60')
+ 30'	Dactinomycin 0,5 mg i.v. Bolus	
+ 35'	Methotrexat 100 mg/m² i.v. Bolus	
+ 40'	Methotrexat 200 mg/m² 12-h Infusion	12h
+ 8h	8 mg Dexamethason p.o.	

Tag 2

- 30'	8 mg Dexamethason i.v. + 1 mg Granisetron i.v.	10'
0'	Etoposid 100 mg/m² 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 i.v.	10'
0	Etoposid 100 mg/m² in 500 ml NaCL 0,9%	30 - 60'
+ 30'	Cisplatin 50 mg/m² 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: _____

16. Methotrexat bei EUG

Therapieverlauf

Patientin

<u>Indikation:</u>	Primärtherapie der Extrauterin gravidität oder EUG mit β -HCG - Persistenz nach operativer Therapie
<u>Dosierung:</u>	Methotrexat 1 mg/kg KG i.v. Tag 1
<u>Begleitmedikation:</u>	nur bei Bedarf
<u>Therapieintervall:</u>	7 Tage
<u>Therapiedauer:</u>	Einmalgabe, wenn β -HCG zwischen Tag 4 und 7 um > 15% abfällt Zweiter Zyklus, falls β -HCG zwischen Tag 4 und 7 nur um \leq 15% abfällt
<u>Notwendige Untersuchungen:</u>	<u>Zu Therapiebeginn:</u> β -HCG: < 5000 mU/ml (Therapie bei höheren Werten nur auf dringenden Pat.- Wunsch und nach entsprechender Aufklärung über „Versagerquote“, BB, Kreatinin, Vaginalsonographie <u>Tag 1, 4:</u> β -HCG <u>Tag 7:</u> β -HCG, BB <u>nach Therapieende:</u> wöchentlich β -HCG und regelmäßig Vaginalsonographie bis HCG < 5 mU/ml

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

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

Änderung des Therapieablaufs ab Zyklus _____

Begründung: _____

Bemerkungen: _____

17. 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: _____





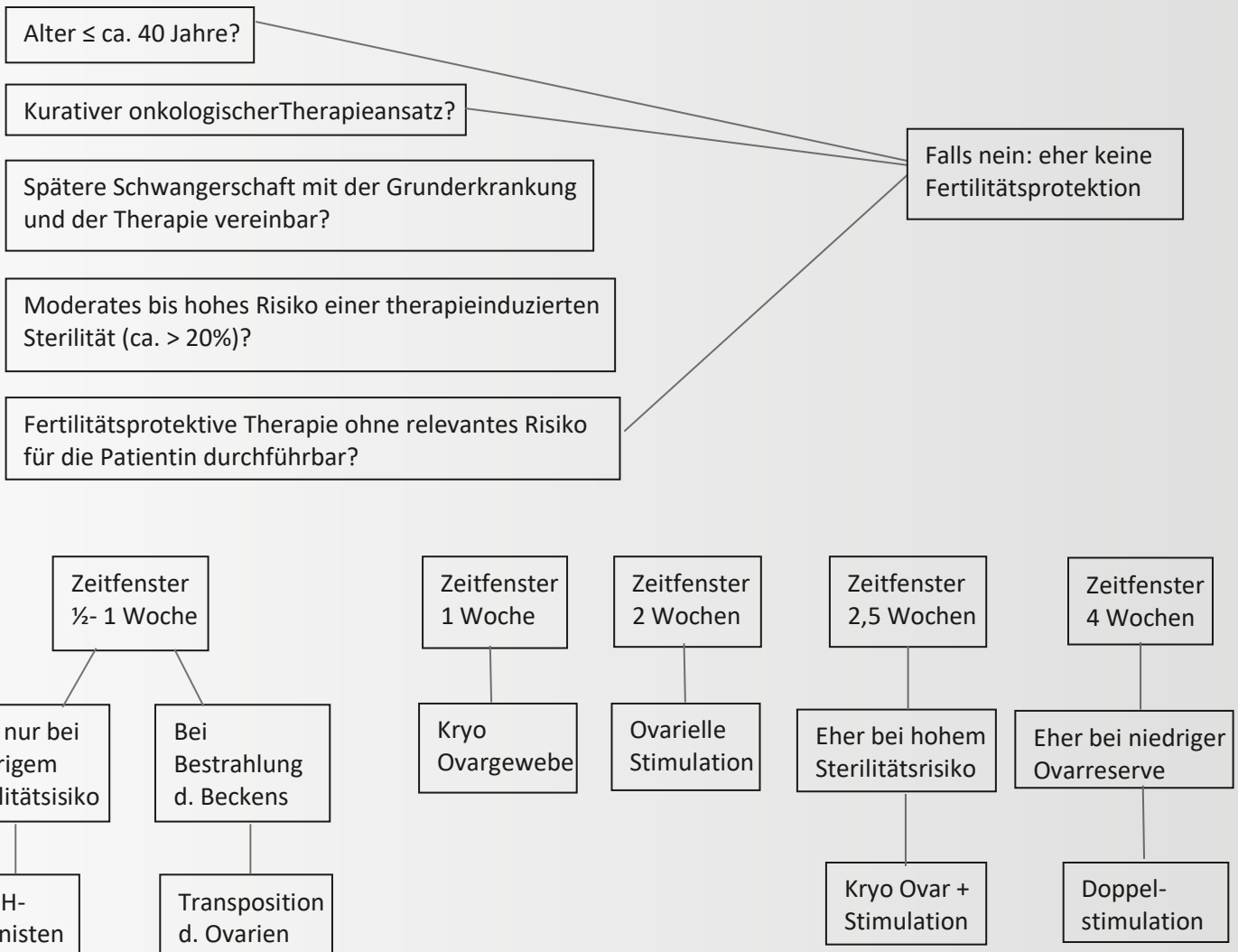
5. Supportivmaßnahmen



1. Fertilitätserhalt prämenopausaler Patientinnen

Das FertiPROTEKT- Netzwerk stellt unter folgendem Link ein kostenloses, regelmäßig aktualisiertes Handbuch zur Fertilitätsprotektion zu Verfügung: <https://fertiprotekt.com/fachbuch>

Wem biete ich fertilitätsprotektive Maßnahmen an?



Nach Abb. 2 aus 2. Auflage Indikation und Durchführung fertilitätsprotektiver Maßnahme bei onkologischen und nicht-onkologischen Erkrankungen. Von Wolff et al.

- Alle verfügbaren Methoden sollten in der Beratung berücksichtigt werden.
- Das Risiko für eine Chemotherapie induzierte Amenorrhoe steigt mit dem Alter.
- Auch Frauen ohne Chemotherapie-induzierte Amenorrhoe können in jüngerem Alter in die Menopause eintreten, als Frauen, die keine Chemotherapie erhalten haben.
- Chemotherapie-induzierte Amenorrhoe ist nicht gleichzusetzen mit Fertilitätsverlust.
- Wiederauftreten der Menses nach Chemotherapie ist nicht gleichzusetzen mit Fertilität.
- Die Maßnahmen der Fertilitätsprotektion sollen die Effektivität onkologischer Therapien nicht¹⁴²beeinflussen bzw. diese nicht über Gebühr verzögern, daher ist eine umgehende Vorstellung



der Patientin zur Beratung nach Diagnosestellung angeraten, die Vorstellung in einem „FertiPROTEKT“- Netzwerk angehörigen Zentrum erscheint sinnvoll.

- Alle Beratungen, durchgeführten Maßnahmen der Fertilitätsprotektion inklusive etwaiger Komplikationen, sollen dokumentiert werden.

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

Tabelle 7: Möglichkeiten des Fertilitätserhaltes in Abhängigkeit zur Tumorbiologie

Möglichkeiten der Fertilitätsprotektion

1. Ovarielle Stimulation zur Entnahme und Kryokonservierung von unfertilisierten oder fertilisierten Oozyten

Vorteile:

- etabliertes Verfahren – Stimulationsstart an jedem Zyklustag möglich
- Relativ gut kalkulierbare Erfolgchancen in Abhängigkeit vom Alter und der Oozytenzahl
- Verfahren auch bei niedriger Ovarreserve anwendbar

Nachteile:

- Zeitbedarf ca. 2 Wochen
- Erfolgchance abhängig von der Ovarreserve
- Hormonexposition
- Relativ hohe Kosten
- Vaginale Sonographie und vaginale Follikelpunktion erforderlich
- Fertilisierte Oozyten dürfen nur nach Zustimmung beider Partner transferiert werden – daher Empfehlung von Konservierung von unfertilisierten und fertilisierten Oozyten

Wann immer möglich, Therapie der Wahl

- Kombination der Methode mit der einer Teilovarektomie zwecks Kryokonservierung und späterer Replantation (s.u.) möglich, individuelle Beratung durch Reproduktions-mediziner in Abstimmung mit behandelndem Onkologen erforderlich

Voraussetzungen:

- Ovarialreserve wird als ausreichend eingeschätzt (abhängig vom Alter der Frau, Einschätzung erfolgt durch Reproduktionsmediziner (gemäß FertiPROTEKT- Register ca. 12 Eizellen bei Frauen < 36 Jahren und 8 Eizellen bei 36-40 jährigen))

Besondere Aufklärung/Maßnahmen bei hormonrezeptor-positiven Tumoren:

- Theoretisch mögliche Induktion von Tumorwachstum durch Stimulation insbes. in der Neoadjuvanz bei HR pos. Mammakarzinom
- Bei HR pos. Mammakarzinom ggfs zusätzlich Letrozol 2 x 2,5 mg/d (Reduktion der Östrogenserumkonzentration um 50%)
- 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, die Befruchtungsraten bzw Schwangerschaftsraten sind nur geringfügig niedriger als bei fertilisierten Oozyten

Kosten: sollen entsprechend der G-BA Richtlinie zur Kryokonservierung von Ei- oder Samenzellen oder Keimzellgewebe sowie entsprechende medizinische Maßnahmen wegen keimzellschädigender Therapie übernommen werden (noch nicht in Kraft getreten)

- https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4393/2020-07-16_2020-12-17_Kryo-RL_Erstfassung_konsolidiert.pdf
- Kostenübernahmeantrag notwendig

2. Kryokonservierung von Ovargewebe zum Zwecke der Retransplantation

Voraussetzungen:

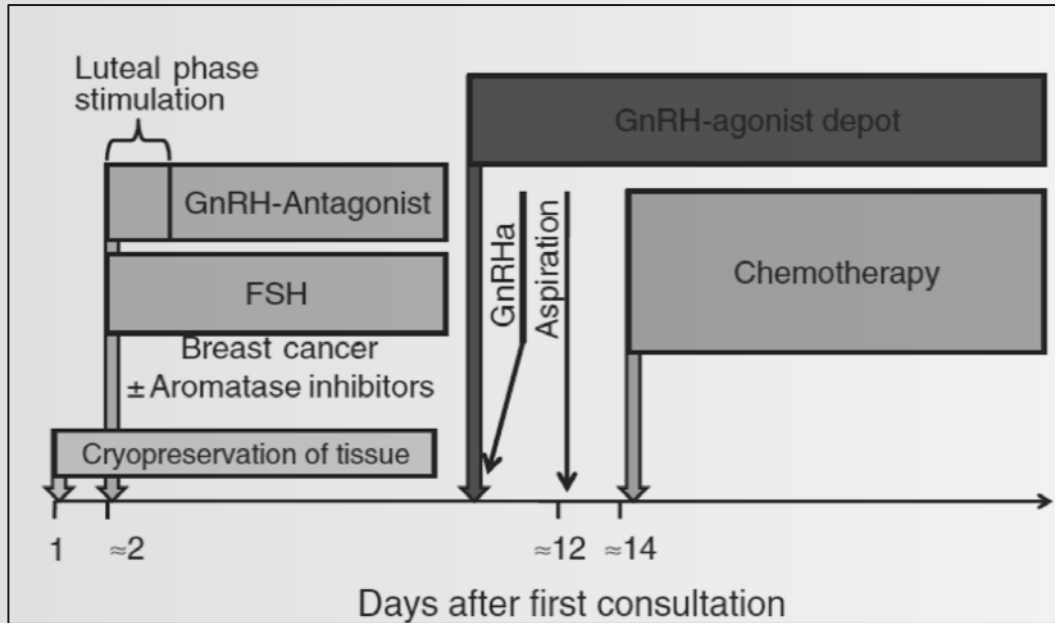
- Ausschluss bei bekannter/bildgebender ovarieller Metastasierung (bei Entnahme, histologische Aufarbeitung einer Probe obligat)
- Ausschluss Entitäten mit hohem Risiko für ovarielle Metastasierung
- Mit Start der Chemotherapie kann mindestens 3 Tage gewartet werden – Entnahme zu jedem Zeitpunkt des Zyklus möglich
- Erfolgchancen abhängig von vorhandener Eizellreserve. Altersobergrenze etwa 35- 38 Jahre.
- Individuelles niedriges OP- Risiko (Risiko/Nutzen-Abwägung)
- Vorgehen bei der Entnahme nach prädefinierten Standard Operating Procedures durch kundigen Operateur
- Exstirpation eines ganzen Ovars (a.e. bei Kindern) oder ca. 50% eines Ovars.
- 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 zwar eine zunehmend häufig angewandte, jedoch nach wie vor keine Standardmethode
- Risiken: – OP Risiken
– Theoretisches Risiko für Metastasentransfer durch Retransplantation
– CAVE: BRCA 1/2 oder andere Mutationen
- Kostenübernahmeantrag erforderlich!
(https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4393/2020-07-16_2020-12-17_Kryo-RL_Erstfassung_konsolidiert.pdf)

3. Fertilitätsprotektion/Ovarprotektion mit GnRH-Agonisten

- Reduktion der Ovarialinsuffizienzrate, höhere Schwangerschaftsrate
- Verabreichung 5- 7 Tage vor Chemostart – auch früherer Beginn der Chemo nach Expertenmeinung möglich. Dauer bis 2 Wochen nach letztem Chemotherapie Zyklus
- Risiken: – Reduzierung Knochendichte bei Anwendung > 6 Monate
– Menopausenbeschwerden

4. Kombination der Modalitäten

- LSK Entnahme Ovargewebe zur Kryokonservierung danach Beginn der Stimulation



Therapieablauf bei Fertilitätserhalt durch Kryokonservierung

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
Gemcitabin				(+)		
Capecitabin				+	+	2
5-FU				(+)	+	2
Etoposid	+			(+)	+	
Bleomycin					+	4, 9
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
Lenvatinib	Hypertonie, Proteinurie; GI Symptome, Hypothyreose					

1: Kardiotoxizität 2: Hand-Fuß-Syndrom 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. Management von Chemotherapie-induzierten Übelkeit und Erbrechen (CINV)

Hoch emetogene Chemotherapie (HEC): Kombination aus 4 Präparaten:

Tag 1: NK₁-Rezeptor Antagonist, Serotonin (5-HT₃)-Rezeptor Antagonist, Dexametason, Olanzapin

Tag 2 - 4: Dexamethason und Olanzapin

Moderat emetogene Chemotherapie (MEC), inklusive Carboplatin AUC ≥ 4: Kombination aus 3 Präparaten:

Tag 1: NK₁-Rezeptor Antagonist, Serotonin (5-HT₃)-Rezeptor Antagonist, Dexametason

Moderat emetogene Chemotherapie (MEC), inklusive Carboplatin AUC ≤ 4: Kombination aus 2 Präparaten:

Tag 1: Serotonin (5-HT₃)-Rezeptor Antagonist, Dexametason

Bei verzögerter Übelkeit und Erbrechen nach der Chemotherapie mit moderatem emetogenen Potential (z.B. Cyclophosphamid, Doxorubicin etc):

Tag 2 - 3: Dexamethason

Niedrig emetogene Chemotherapie (LEC):

Tag 1: Serotonin (5-HT₃)-Rezeptor Antagonist oder Dexametason 8 mg

Minimal emetogene Chemotherapie (MiniEC): Keine Antiemese

Kombinationstherapien: Entscheidend ist das Zytostatikum mit dem höchsten emetischen Potential

		HEC	MEC	LEC	MiniEC
NK₁-Rezeptor-Antagonist	Netupitant-Palonosetron	300mg/0,5mg po	-	-	-
	Aprepitant	Tag 1: 125mg po oder 130mg iv Tag 2-3: 80 mg p.o.	-	-	-
5-HT₃-Rezeptor-Antagonist	Granisetron	2 mg po oder 1mg/0,01 mg/kg iv	2 mg po oder 1mg/0,01 mg/kg iv	2 mg po oder 1mg/0,01 mg/kg iv	-
	Ondansetron	8mg po oder 8mg/0,15 mg/kg iv	8mg 2 x Tag po oder 8mg/0,15 mg/kg iv	8mg po oder 8mg/0,15 mg/kg iv	-
	Palonosetron	0,50mg po oder 0,25mg iv	0,50mg po oder 0,25mg iv	0,50mg po oder 0,25mg iv	-
	Dexamethason	Tag 1: 12mg po oder iv Tag 2-4: 8mg po oder iv	Tag 1: 8mg po oder iv Tag 2-3: 8mg po oder iv	8 mg po oder iv	-
	Olanzapin	Tag 1: 5-10 mg po Tag 2-4: 5-10 mg po	-	-	-

Entitäten von CINV:

- Akute CINV: innerhalb der ersten 24h nach der Chemotherapie
- Verzögerte CINV: 1-5 Tage nach dem Therapiebeginn
- Antizipatorische CINV: Konditionierung nach einer negativen Erfahrung
- Refraktäre CINV: Auftreten von CINV trotz antiemetischer Prophylaxe
- Durchbruchnausea/-emesis: Auftreten von CINV trotz fest angesetzter antiemetischer Therapie



Antizipatorische Nausea und Emesis:

- korreliert mit der Anzahl erhaltener Chemotherapiezyklen
- Therapie: Benzodiazepine und Verhaltenstherapien

Refraktäre Nausea/Emesis:

- Eine weitere Substanzgruppe zur Prophylaxe/nächsthöhere Prophylaxestufe bei dem nächsten Zyklus

Durchbruchsnausea/-emesis:

- Re-Evaluation des aktuellen Erkrankungsstatus, Vorerkrankungen/Nebendiagnosen
- CINV trotz optimaler Prophylaxe ohne Olanzapin – Olanzapin zusätzlich zur Prophylaxe
- CINV trotz optimaler Prophylaxe mit Olanzapin: andere Präparate zusätzlich zur Prophylaxe: z.B. NK1-Rezeptor Antagonist, Lorazepam, Dopaminrezeptor-Antagonist, Dronabinol, Nabilon.
- Dopaminantagonisten, Neuroleptika und Benzodiazepine werden als Reservemedikation bei Durchbrucherbrechen eingesetzt.

Erste Wahl:

Dopaminantagonist (verzögerte Nausea/Emesis)		
Metoclopramid	10-40 mg p.o./i.v.	4-6 x Tag
Domperidon	10-20 mg p.o.	3-4 x Tag
Steroid (verzögerte Nausea/Emesis)		
Dexamethason	12 mg p.o./i.v.	
Neuroleptikum (akute und verzögerte Nausea/Emesis)		
Haloperidol	1-2 mg p.o.	4-6 x Tag
Olanzapin	5-10 mg p.o.	2 x Tag
Benzodiazepin (antizipatorische Nausea/Emesis)		
Lorazepam	0,5-2 mg p.o.	Am Vorabend und 2h vor Therapiebeginn

Zweite Wahl:

Benzodiazepin (akute Nausea/Emesis)		
Midazolam	0,04 mg/kg	Während Chemotherapie (~4 h)
Neuroleptikum (akute und verzögerte Nausea/Emesis)		
Levomepromazin	1-10 mg p.o.	2-3 x Tag
Cannabinoid (akute Nausea/Emesis)		
Nabilon	1-2 mg p.o.	2 x Tag
Dronabinol	5-10 mg Kps. p.o. 2,1-4,2 mg/m ² Trpf. p.o.	3-4 x Tag
5-HT₃-Rezeptor-Antagonist (verzögerte Nausea/Emesis)		
Granisetron	1-2 mg p.o. oder 0,01 mg/kg i.v.	1-2 x Tag
Ondansetron	8 mg p.o. oder 8-16 mg i.v.	3-4 x Tag

Klassifikation ausgewählter Antineoplastika nach emetogenem Potential (nach Hesketh et al, 2021; ASCO Guidelines):

Intravenöse Präparate:

HEC (> 90%)	Aktinomycin D, Cisplatin, Cyclophosphamid $\geq 1500 \text{ mg/m}^2$, Kombination Anthrazyklin/Cyclophosphamid
MEC (30-90%)	Carboplatin, Cyclophosphamid $\leq 1500 \text{ mg/m}^2$, Doxorubicin, Epirubicin, Trastuzumab deruxtecan, Ifosfamid, Trabectedin, Treosulfan
LEC (10-30%)	Docetaxel, Eribulin, Etoposid, Fluorouracil, Gemcitabin, Methotrexat, Mitoxantron, nab-Paclitaxel, Paclitaxel, peg.-lip. Doxorubicin, Pertuzumab, Sacituzumab-Govitecan, Topotecan, Trastuzumab-Emtansin
MiniEC (< 10%)	Atezolizumab, Bevacizumab, Bleomycin, Cemiplimab, Durvalumab, Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Trastuzumab, Vinblastin, Vincristin, Vinorelbin

Orale Präparate:

Moderat bis hoch ($\geq 30\%$)	Abemaciclib, Cyclophosphamid, Lenvatinib, Niraparib, Ribociclib, Rucaparib, Vinorelbin
Minimal bis niedrig (30%)	Alpelisib, Capecitabin, Etoposid, Everolimus, Lapatinib, Methotrexat, Olaparib, Palbociclib, Pazopanib, Talazoparib, Topotecan, Trametinib, Tucatinib



4. 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.

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

CIPN: funktionelles Defizit, welches verschiedene Qualitäten beinhaltet: Sensibilität, Motorik und Schmerz

- CIPN kann Langzeiteffekte auf die Lebensqualität ausüben; Dosisabhängige, eher distale Symptome, CAVE Dissimulation: Herunterspielen der Symptome durch die Patientin aus Angst vor herabgesetzter Therapieeffektivität durch mögliche Therapieverschiebung oder Dosisreduktion; Abwägung Therapiesituation: kurativ vs. palliativ; CAVE „Coasting“: weitere Verschlechterung der Symptome auch 2-6 Monate nach Therapieende möglich, insbesondere bei platinhaltigen Chemotherapeutika; Paclitaxel induzierte akute Neuropathie möglich: akute Schmerzereignisse 1-3 Tage nach Therapie, Dauer < 1 Woche; erhöhtes Risiko für chronische, periphere Neuropathie
- Sorgfältige Evaluation von Risikofaktoren vor Therapiebeginn, z.B.: Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, Hypothyreose, nutritiv toxische Substanzen insbesondere Alkohol, Nikotinabusus, Kollagenosen/Vaskulitiden, Vitaminmangel (z.B. B1, B6, B12), HIV-Infektion; Alter fraglich, es ist aber von einer erhöhten Vulnerabilität > 75 Lebensjahr auszugehen
- Stuserhebung vor Therapiebeginn (vor allem bei präexistenter CIPN)
- regelmäßige Evaluation und Dokumentation von Beschwerden

Prävention/Prophylaxe

Extermitätenkühlung bei Taxan-Applikation Aufgrund mangelnder, inkonsistenter und qualitativ hochwertiger Daten kann keine generelle Empfehlung für den Einsatz einer medikamentösen Prophylaxe gegen CIPN gegeben werden.

Zu Beginn der Tumortherapie: Anleitung zum regelmäßigen Funktionstraining

Behandlung

1. Nicht medikamentös:

- Bewegungstherapie, wie z.B.: sensomotorisches Training, Koordinationstraining (Konsensus basierte Empfehlung), Akupunktur

2. Medikamentöse Therapie:

• Sollte Empfehlung:

Duloxetine (off label use): Beginn mit 30mg/d, nach einer Woche 60mg/d; besserer Effekt bei Platin induzierter CIPN als bei Taxan induzierter CIPN; CAVE Medikamenten Interaktion: z.B. Interaktion mit Tamoxifen, Wirkspiegel kann beeinflusst werden.

• Kann Empfehlung:

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 mit folgenden Substanzen angeboten werden: **Venlafaxin** (off label use), Trizyklische Antidepressiva: **Amitriptylin** (CAVE: mögliche Interaktionen und Risiko des Auftretens von Arrhythmien), **Gabapentin/Pregabalin**, in fortgeschrittener Linie **Opiode** als Mono- oder Kombinationstherapie mit anderen Substanzgruppen (Vorteile für Oxycodon, Tramadol und vermutlich auch Tapentadol)

3. Topische Therapie:

- Pflastertherapie mit Capsaicin 8%: aufgrund einzelner positiven nicht randomisierten Studien und des günstigen Nebenwirkungsprofils kann ein Therapieversuch mit topischem Capsaicin angeboten werden; CAVE: Tragen von Nitrilhandschuhen; oder Pflastertherapie mit Lidocain 5% (off label use); Baclofen/Amitriptylin/Ketamin; 1% Menthol



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

Definitionen:

- Fieber: einmalige orale Temperatur > 38,5° C oder Temperatur ≥ 38,0° 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 0,45 g, Kamillin-Robugenkonzentrat 49,5 g, Panthenol-Lsg 5% 49,5 g)
- 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 (875 mg/125 mg) 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®)

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

- Antibiose mit Amoxicillin/Clavulansäure (875 mg/125 mg) 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 Stuhlkulturen 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 abdominalen 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

→ Punkte addieren → Score > 20 = low risk



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
 - Einzelfallentscheidung 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)

Antibiotische Therapie der febrilen Neutropenie bei low-risk:

- **Amoxicillin/Clavulansäure (875 mg/125 mg- 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 Symptommfreiheit
 - bis Kulturen steril sind
 - bis ANC > 500 / μ l

Negativer Infekt- und Keimnachweis

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

- bei V.a. pulmonale Infektion, internische Vorstellung → Bronchoskopie
BAL (Sputumkulturen haben wenig Aussagekraft) Wdhl. Abstriche von (potentiell) infektiösen Arealen
- Erneute Chef / OA Vorstellung

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 400 mg/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 ausgetestetes 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 ≥ 48 h und Infekt- und Symptombefreiheit
 - Kulturen steril sind
 - ANC $> 500/\mu\text{l}$

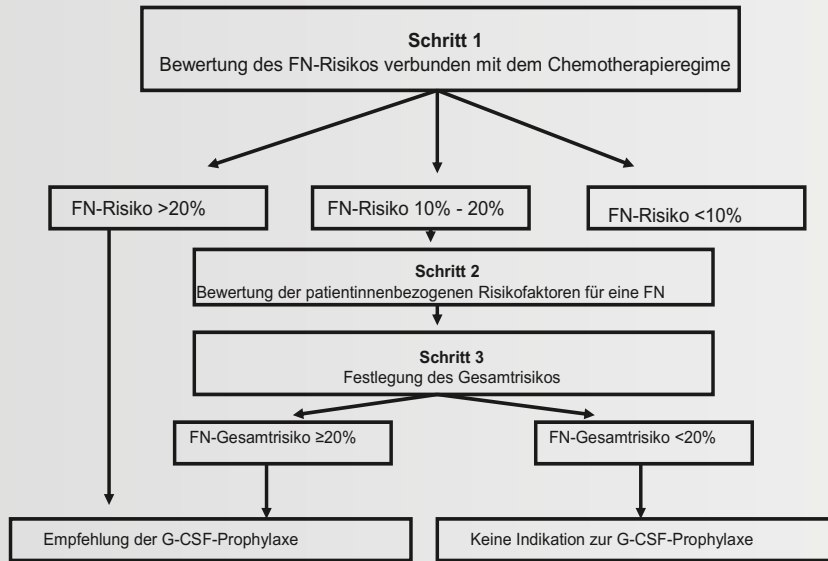
Empfehlung zum prophylaktischen Einsatz von Wachstumsfaktoren im Rahmen systemischer Chemotherapien

Einsatz von G-CSF

Chemotherapien beinhalten aufgrund der myelosuppressiven Wirkung der meisten Zytostatika das Risiko 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

7. Maßnahmen bei Therapie-induzierter Thrombozytopenie

Einteilung (nach CTCAE 5.0)

	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 Kontrolle 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 geringem Blutungsrisiko 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)
- andere Ursachen für Thrombozytopenie ausschließen (Immunthrombozytopenie, HIT, andere Medikamente etc.)
- bei Thrombozytopenie IV° oder prolongierter Thrombozytopenie: Dosisreduktion bei nächstem Zyklus
- limitierte Daten bzgl. der Anwendung von rhTPO (rekombinantes humanes TPO) oder TPO-RA (TPO Rezeptor Antagonist)

8. Therapiebedingte Anämie bei Tumorpatientinnen

Allg. Diagnostik bei Anämie

- Anamnese: Ausschluss 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 Protoporphyrin (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 Akutphasereaktion 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
- 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 < 100 ng/ml (Bei sonst Gesunden: Serum-Ferritinwert < 30 ng/ml)

Therapie:

CAVE: Die oraler Eisensubstitution ist bei Tumorpatientinnen nicht wirksam!

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

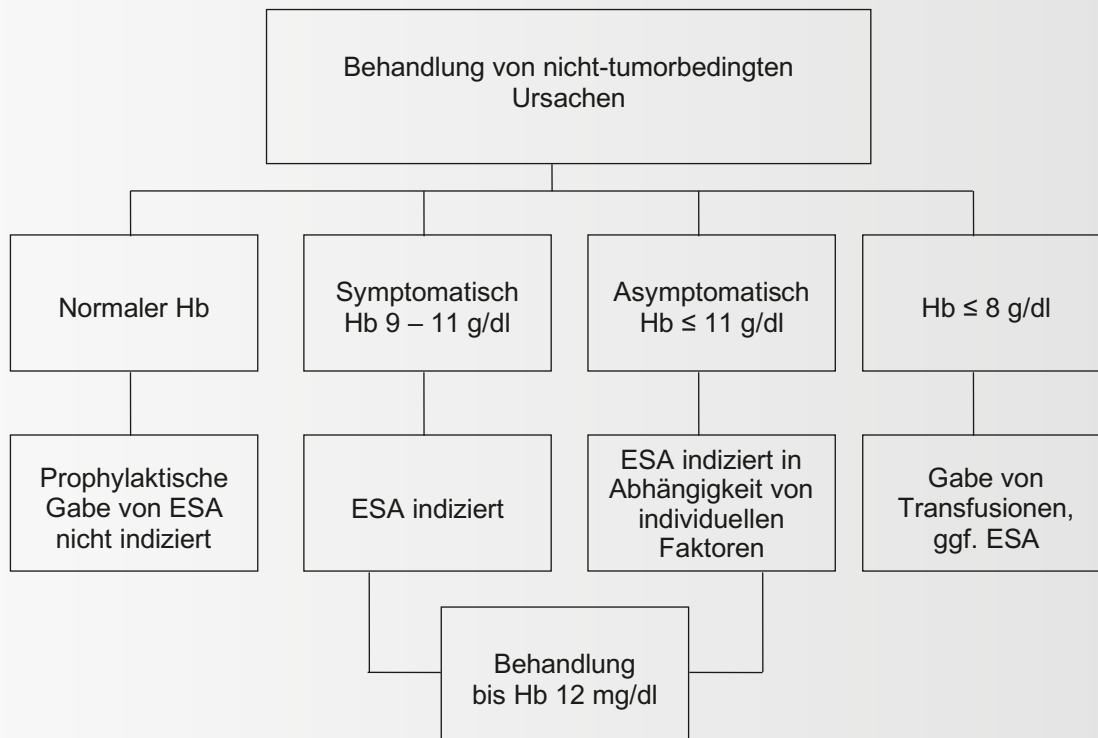
2) Einsatz von Erythropoetinstimulierenden Substanzen (ESA) +/- intravenöse Eisensubstitution

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 und bei Patientinnen in der nicht-kurativen/palliativen Situation; zurückhaltende Indikationsstellung in der kurativen Situation
- Beachtung des Eisenstoffwechsels
- Aufklärung über Risiken: thrombembolische Ereignisse, arterielle 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®) 200 mg i.v. oder Eisengluconat (z.B. Ferlecit®) 40/62,5 mg i.v. Lösung in 200 ml NaCl 0,9%, Infusionsdauer mind. 30 min, ggfs. Wiederholung
- 2) Eisencarboxymaltose (z.B. Ferinject®) dosiert nach der produkteigenen Tabelle

Medikamente/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/ μ l, Hb Anstieg < 1-2 g/dl) sollten die ESA Therapie abgebrochen und andere Ursachen reevaluiert werden (unter anderem Ausschluss einer KM Infiltration).

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>).

9. 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®)
 - Cimetidin 300 mg i.v. (z.B. Tagamet®)

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.= 0,5-1 ml
- 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 (\cong 0,5 ml der Originallösung) auf 500 ml in 30 min i.v., wenn gut vertragen
- 1/100 der Gesamtdosis (\cong 5 ml der Originallösung) auf 100 ml in 30 min i.v., wenn gut vertragen
- 1/10 der Gesamtdosis (\cong 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

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 LiterZeitdauer
- 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



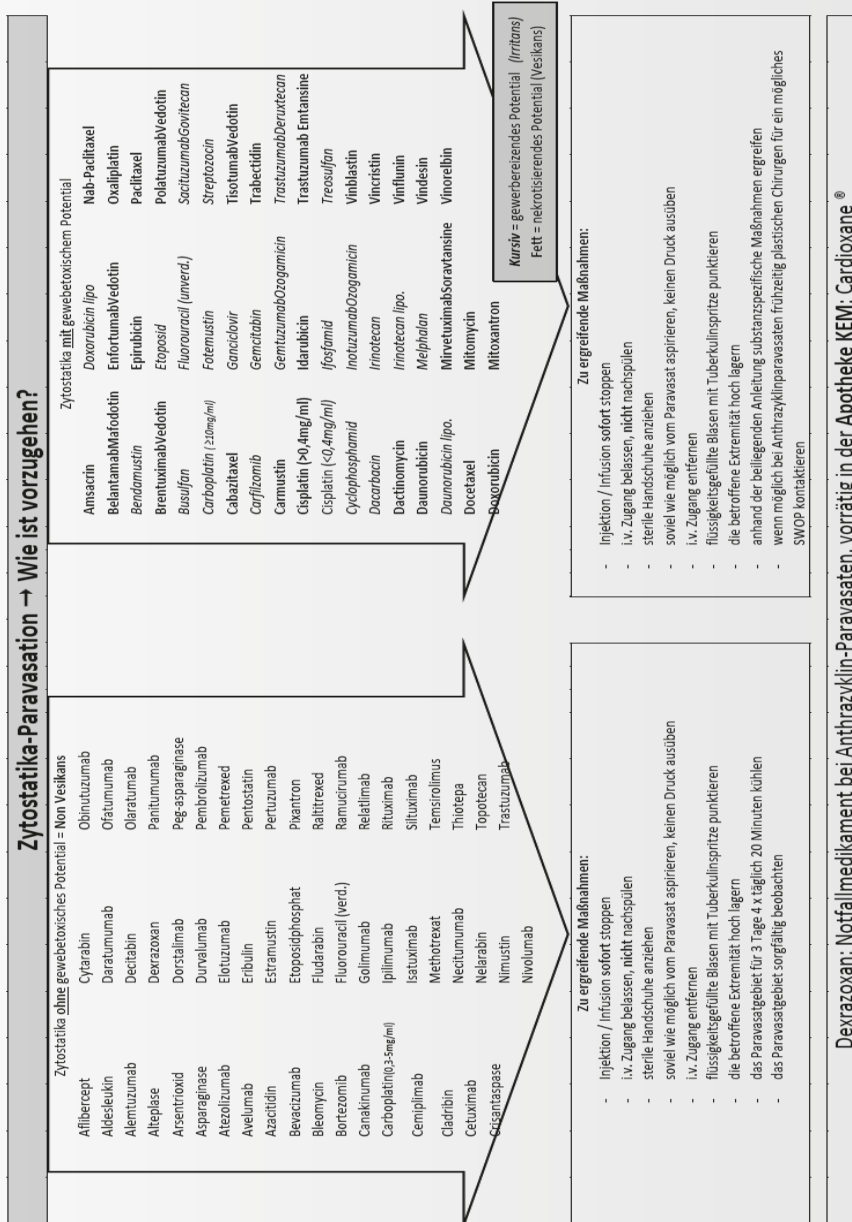
10. Paravasat

Paravasate kommen im Therapiealltag 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)



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 vorangegangenen 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 umliegende 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 \geq 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
- Komplette asymptomatische Verläufe können vorkommen
- Symptome können schon während der laufenden Infusion, aber auch erst mit deutlicher Verzögerung eintreten

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rötung ▪ Schwellung ▪ Schmerz (brennend, stechend) oder ▪ Missempfindungen am Venenzugang <p>→ Sofortige Info Pflegepersonal</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schmerz ▪ Blasenbildung ▪ Induration / Braunverfärbung ▪ Atrophie der Haut ▪ Exulzeration / u.U. tiefe Nekrosen ohne Spontanheilungstendenz ▪ 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

Zytostatikum	Sofortmaßnahme	Vorgehensweise
Anthracycline: Aclarubicin, Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin	- DMSO 99 % topisch oder Dexrazoxane i.v. - trockene Kälte, topisch, 15 min vor Dexrazoxane absetzen und erst nach Infusionsende wieder starten	- DMSO mit Hilfe eines Steriltupfers alle 6h (4 Tr. / 10 cm ²) über mind. 14 Tage - zur Schmerzlinderung 4xtgl.20min. 3-4d mit einer Gelkompressen kühlen, alternierend zu DMSO
Amsacrin, Dactinomycin, Mitomycin / Mitoxantron	- DMSO 99 % topisch oder Dexrazoxane i.v. - alternierend dazu trockene Kälte, topisch	
Carboplatin	- trockene Kälte, topisch	- mit Hilfe einer Gelkompressen 4x tgl. 20 min. 3-4d kühlen
Carmustin	- NaHCO ₃ 8,4% (im Haus vorhanden) - trockene Kälte	Nur bei Hautkontakt als Antidot, Substanz selber nicht vesikant
Dacarbacin	keine Kälte oder Wärme	Keine UV-Exposition !!
Doxorubicin liposomal, Cyclophosphamid, Irinotecan, Ifosfamid, Melphalan, Streptozocin	- trockene Kälte, topisch initial 1h, danach mehrmals tgl. 15min - keinen Druck ausüben - auf keinen Fall DMSO oder Dexrazoxane bei liposomalen Wirkstoffen!	- zur Schmerzlinderung 4x tgl. 20 min. 3-4d mit einer Gelkompressen kühlen
Etoposid	- 150 I.E. Hyaluronidase s.c. - Wärme, topisch	- 150 I.E.=1 Amp. Hylase® 150 I.E. gelöst in 1 ml NaCl 0,9 % - sternförmiges Unterspritzen des Paravasates (schmerzhaft ↔ lokale Analgesie mit Mecain 1% 2-5 ml vorab)
Eribulin	Symptomatische Behandlung	
Irinotecan liposomal	- mit NaCl 0,9 % und/oder Aqua ad. inj. spülen - trockene Kälte, topisch	
Oxaliplatin	- Cave: keine lokale Kühlung!!!	- Spülung mit Glucose 5 %, evtl. Gabe von systemischen Glucokortikoiden
Platinderivate: Cisplatin unverdünnt	- DMSO 99 % topisch - trockene Kälte, topisch	- DMSO mit Hilfe eines Steriltupfers alle 6h (4 Tr. / 10 cm ²) über 3-14 Tage
Cisplatin Konz. < 0,4mg/ml	- Kälte allein ausreichend	- zur Schmerzlinderung 4xtgl.20min. 3-4d mit einer Gelkompressen kühlen
Taxane: Docetaxel, Cabazitaxel	- trockene Kälte, topisch - lokale Entzündungshemmung	- mit Hilfe einer Gelkompressen 4x tgl. 20 min. 3-4d kühlen
Taxan: Paclitaxel	- trockene Kälte, topisch - 150 I.E. Hyaluronidase s.c.	- 150 I.E.=1 Amp. Hylase® 150 I.E. gelöst in 1 ml NaCl 0,9 % - sternförmiges Unterspritzen des Paravasates (schmerzhaft ↔ lokale Analgesie mit Mecain 1 % 2-5 ml vorab) - mit Hilfe einer Gelkompressen 4x tgl. 20 min. 3-4d kühlen
Antikörper-Wirkstoff-Konjugat I: Trastuzumab Emtansine, Brentuximab Vedotin, Enfortumab Vedotin, Tisotumab Vedotin, Mirvetuximab Soravtansine, Belantamab Mafodotin	- Symptomatische Behandlung (Erythem, Temperatur, Schmerz für 2-7 Tage, Sekundäre Cellulitis) - 300 I.E. Hyaluronidase s.c. (je nach Größe des Gebietes bis zu 1500 I.E.)	- Behandlung mit Hyaluronidase analog Vincaalkaloide - Schmerzbehandlung - Erythembehandlung - Behandlung der Hautreaktion
Antikörper-Wirkstoff-Konjugat II: Sacituzumab Govitecan, Trastuzumab Deruxtecan, Gemtuzumab Ozogamicin, Inotuzumab Ozogamicin	- trockene Kälte, topisch	- mit Hilfe einer Gelkompressen 4x tgl. 20 min. 3-4d kühlen
Bortezomib	- trockene Kälte, topisch	- mit Hilfe einer Gelkompressen 4x tgl. 20 min. 3-4d kühlen
Vincaalkaloide: Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Vinflunin, Vinorelbin	- 300 I.E. Hyaluronidase s.c. (je nach Größe des Gebietes bis zu 1500 I.E.) - trockene Wärme, topisch	- 300 I.E.=2 Amp. Hylase® 150 I.E. gelöst in 1ml NaCl 0,9 % - sternförmiges Unterspritzen des Paravasates (schmerzhaft↔lokale Analgesie mit Mecain 1% 2-5 ml) - das Gebiet 4x tgl. 20 min. mit milder trockener Wärme versorgen

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)



PARAVASAT - DOKUMENTATIONSBOGEN

PATIENT:

PAT.-DATEN:

Alter:

DIAGNOSE(N):

VORTHERAPIE (Chemotherapie):

THERAPIESCHEMA AKTUELL:

BEGLEITMEDIKATION:

Zyklus:

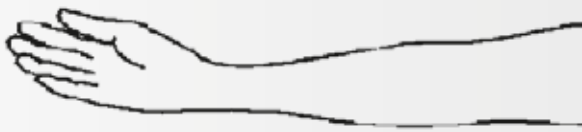
PARAVASAT:

mutmaßliche(s) Zytostatika(um):

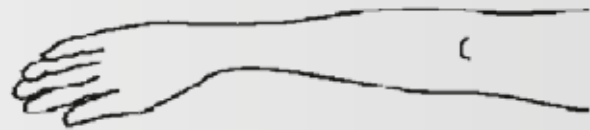
PARAVASATVOLUMEN: (ml) WANN:

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

11. Umgang mit Portsystemen

Definition und Indikation:

Bei der Portimplantation 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. 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.

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

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

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



12. 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) und dem entsprechenden Hinzuziehen anderer Disziplinen (z.B. Psychoonkologie, Seelsorge)!
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 Dosis titration 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	Einzel-dosis	Wirkdauer	Besonderheiten
Metamizol	0,5 – 1 g	4 h	gute spasmolytische Wirkung
Paracetamol	0,5 – 1 g	4 h	leichte Schmerzen, Hepatotoxizität
Ibuprofen ret.	600 – 800 mg	8 – 12 h	Nephrotoxizität! Ulkusprophylaxe erforderlich Kardiotoxizität, „Analgetika-Asthma“
Diclofenac ret.*	50 – 100 mg		

Stufe II: niedrigpotente Opioide

- Tilidin /Naloxon p.o.: **cave!** bei Leberinsuffizienz fehlender Abbau des Naloxons; Entzugssymptome mgl.
- Tramadol: **cave!** Racemat ist nur 50% als Opioid, sonst serotonerg und noradrenerg wirksam (u. U. vorteilhaft bei neuropathischem Schmerz), Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz erforderlich. Keine gleichzeitige

Tapentadol ret: Anwendung mit SSRI (Gefahr des akuten Serotoninsyndrom)
BtMVV-pflichtig! Sowohl als Opioid wie auch als Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer wirksam, ähnlich Tramadol, Einordnung von Tapentadol ins WHO Stufenschema nicht eindeutig

Memo: Bei onkologischen Patienten wegen besseren Nebenwirkungspotential eher niedrig dosierte Stufe III-Opioide anstelle von WHO II verwenden.

Stufe III: hochpotente Opioide

stark wirksam (der BtMVV 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 fortführen. Die Kombination von niedrig potenten und hochpotenten Opioiden (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 Opioidtherapie (1. Wahl: 2-3x tgl. 0.5 mg Haloperidol oder 2-3x tgl. 10 mg Metoclopramid; i. d. R. keine 5-HT₃-Agonisten wg. Obstipation)
 - Dauerhafte Laxantiengabe:
 - möglichst Osmolaxantien (z. B. Macrogol oder Lactulose)
 - auch bei fixen Opioid-Naloxon Kombinationen empfehlenswert
 - Kombinationen mit Stimulantien (z.B. Bisacodyl oder Na- Picosulfat) sinnvoll.
 - Gleitmittel (z. B. Parafin oder Obstinol) bei Entleerungsstörung
 - Bei therapierefraktärer Obstipation ggf. manuelle Ausräumung und/oder Hebe-/Senk-Einlauf
- **Opioidrotation:**

Indikation: therapeutisch nicht oder schwer beherrschbare Nebenwirkungen von Opioiden (Halluzinationen, Alpträume, Nausea, Juckreiz, Myoklonien)
Keine Indikation: 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 (zumeist bewegungsabhängig) liegt unter 10 Minuten: d.h., normal freisetzende orale Zubereitungen sind nur bedingt geeignet zur ihrer Palliation. Die mukosal resorbierbaren Fentanylzubereitungen sind (ausschließlich) für die Therapie des Durchbruchschmerzes bei Tumorpatienten zugelassen. Sie eignen sich nicht zur Dosisfindung!! Nachteil: individuelle Dosistitration erforderlich, bei disponierten Menschen deutliche 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 daher 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.
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 = Oxycodontagesdosis)

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	Max. Serumkonzentration nach ca. 12 h
Fentanyl	s.c. oder i.v. (zumeist nur auf Intensiv/ Intermediate Care Station)	Ca 1 h	Nach wenigen Minuten
Fentanyl	Transmukosal (nur für den Durchbruchschmerz 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 sinnvoll (keine Titration mgl.; Resorption bei Zentralisation nicht gewährleistet)

Hinweise zu schnell freisetzenden Fentanylzubereitungen (s.l./buccal/ Tabletten/ Nasensprays):

5. Sie haben einen schnellen Wirkeintritt (innerhalb von 5 Minuten) und eine kurze Wirkdauer (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 mit hoher μ -Rezeptor-Affinität sollte es 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

L-Methadon (L-Polamidon®)

ist ein Reserveopioide. Aufgrund der pharmakologischen Wirkung nicht nur auf Opioid-, sondern auch auf NMDA-Rezeptoren, ist es besonders zur Behandlung neuropathischer Schmerzen geeignet

Einsatz von Ko- Analgetika in Abhängigkeit vom Schmerztyp

Neuropathische Schmerzen

Pregabalin

- Langsam eindosieren, Start mit 2x 25 mg, 12 stdl. Steigerung bis zu 300 mg/d möglich
- Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz erforderlich
- Zentralnervöses Nebenwirkungspotential v.a. bei älteren Menschen beachten: u.a. Schwindel, Müdigkeit, Konzentrationsstörung

Gabapentin

- Langsam dosieren, Start mit 100 mg, 8 stdl, Steigerung bis zu 2 g /d möglich
- Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz erforderlich
- Nebenwirkungen s. Pregabalin

trizyklische Antidepressiva

- bei dysästhetischer hyperpathischer Komponente ggf. einsetzen (z. B. Amitriptylin) (Start mit 10-25 mg, bis max. 70 mg/d; CAVE: QT-Verlängerung)
- 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, Tizanidin) sind bei Muskelspastik indiziert
- Muskelrelaxantien (z. B. Clonazepam) sollten nicht verwendet werden, allenfalls sehr kurzfristig _bei Muskelhartspann da sie allesamt Benzodiazepinderivate sind.

Koliken bei Obstruktion der Hohlorgane

Metamizol s.o.

N-Butylscopolamin: **oral 10%**, rektal 30% Resorption, i.v. kurze Wirkdauer

13. Einsatz von osteoonkologischen Substanzen (Bisphosphonate / Denosumab)

Indikation

Therapie von Knochenmetastasen

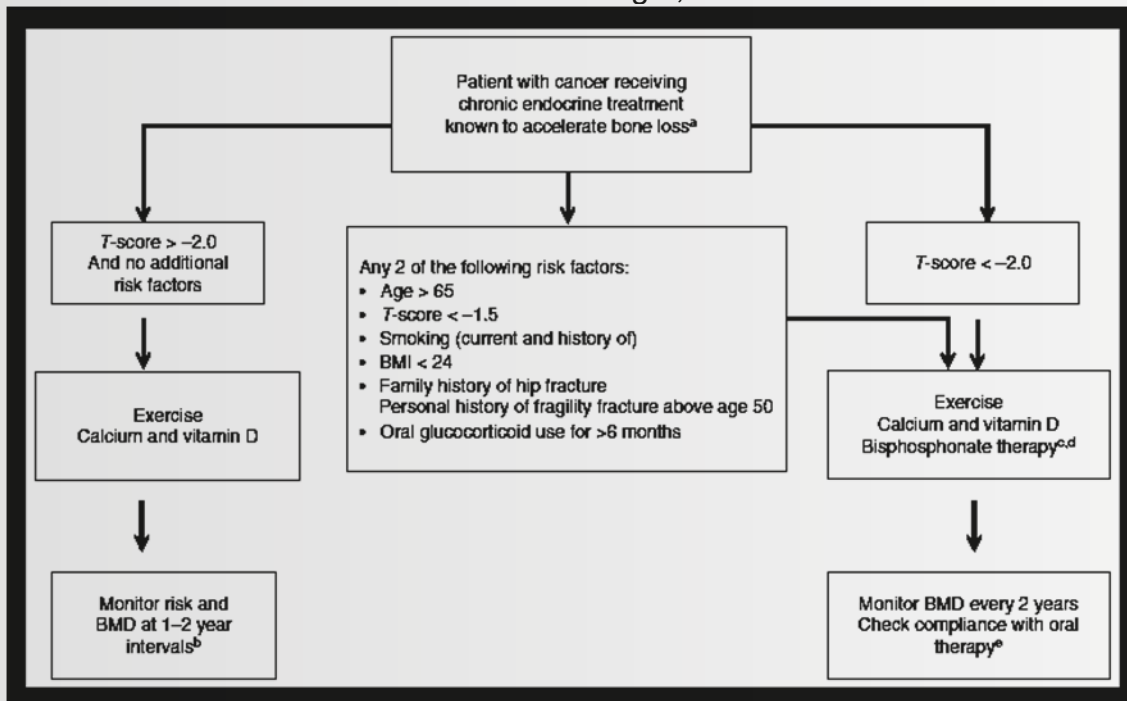
- zur Prophylaxe skelettbezogener Ereignisse bei ossären Metastasen (Erfordernis der Radiatio, Frakturen), Reduktion von Knochenschmerzen
- z.B. Denosumab 120 mg s.c. alle 4 Wochen, Zoledronat 4 mg i.v. alle 4 bzw. 12 Wochen
- tumorassoziierte Hyperkalzämie
 - immer intravenöse Therapie, falls nach 5-7 Tagen kein ausreichender Abfall des Serumkalziums, ggf. Wiederholung der Gabe nach Effekt

Adjuvante osteoprotektive Therapie

- bei postmenopausalen Patientinnen unabhängig der Tumorbiologie bzw. bei prämenopausalen Patientinnen unter GnRH. (s.a. Therapiestandards Mammakarzinom)
- CAVE: off-label-use (DXA-Scan bzw. Kostenübernahme bei fehlender Zusatzindikation durch Osteoporose-Risikofaktoren)
 - z.B. Zoledronat 4 mg i.v. alle 6 Monate, Ibandronat 50 mg p.o. täglich, Clodronat 1600 mg p.o. täglich, Risedronat 35 mg p.o. wöchentlich, Alendronat 70 mg p.o. wöchentlich

Therapie und Prävention der Osteoporose/ des Knochenmasseverlusts durch Tumortherapie

- z.B. bei Aromataseinhibitoren gemäß unten stehenden Algorithmus:
 - Osteoporoseprophylaxe und -therapie, Behandlungsempfehlungen der DVO beachten
 - Basis-DXA-Scan-Messung und im Verlauf
 - z.B. Denosumab 60 mg s.c. alle 6 Monate, Alendronat 70 mg p.o. wöchentlich, Ibandronat 150 mg p.o. monatlich, Risedronat 35 mg p.o. wöchentlich, Zoledronat 5 mg i.v. jährlich
 - Substitution von Calcium 500-1000 mg/d, Vitamin D3 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 / Ovariectomie bei Mammakarzinompatientinnen und die Androgensuppressionstherapie beim Prostatakarzinom
- Empfehlung bei jährlichem T-Score-Abfall von $\geq 10\%$ oder $\geq 4-5\%$ 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

Bisphosphonate

Oral:

- Ibandronat (50 mg tgl.)
- Clodronat (1600 mg tgl.)

Intravenös:

- Zoledronat (4 mg 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)
- Clodronat (1500 mg 3-4 wöchentlich)

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 Einnahme 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:

- **Akut-Phase-Reaktion:** Knochenschmerzen / 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



- **Kiefer-Osteonekrose (ONJ)**

- Sanierung des Zahnstatus / elektive kieferchirurg. Eingriffe vor Beginn der 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). Falls keine Therapiepause möglich, prophylaktischer Einsatz von Antibiotika während 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.

Indikation bei Osteoporose:

- 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:

- CAVE: Rebound Effekt nach Absetzen von Prolia beachten!
Einmalige Gabe von Bisphosphonaten (z.B. Zolendronsäure 4 mg i.v.) ca. 7 Monaten nach der letzten Gabe von Prolia erwägen
- **häufig** ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Harnwegsinfektion, Infektion der oberen Atemwege, Ischiassyndrom, Katarakte, Obstipation, Hautausschlag, Gliederschmerzen
- **gelegentlich** ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): 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 (Knochenschmerzen, pathologische Fraktur, Bestrahlung des Knochens, Rückenmarkskompression oder operative Eingriffe)
- Beginn unmittelbar bei Diagnosestellung unabhängig von Symptomen

Regime:

- alle 4 Wochen 120 mg Denosumab (Xgeva®) s.c.

Toxizitäten und Besonderheiten:

- **sehr häufig** ($\geq 1/10$): Dyspnoe, Diarrhoe
- **häufig** ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Hypokalzämie, Hypophosphatämie, Zahnextraktion, Kieferosteonekrose, Hyperhidrose
- **gelegentlich** ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): 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 500-1000 mg 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.



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 < 2 g/24h zeigen kann die weitere Therapie nach vorherigem Urinstix durchgeführt 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/24h sein, kann die Therapie unter Durchführung eines erneuten Sammelurins (bis kleiner < 1 g/24h) vor jeder weiteren Therapie durchgeführt werden. Ist in der zweiten Kontrolle eine anhaltende Proteinurie > 2 g/24h festzustellen, sind weitere Sammelurinkontrollen 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 sehr zurückhaltend eingesetzt werden.

Tyrosinkinaseinhibitoren (Lapatinib, Pazopanib, Tucatinib, Neratinib)

Diarrhoe:

Bei Neratinib ist Loperamid prophylaktisch vorgesehen.

Maßnahmen bei Diarrhoe Grad 1 und 2:

- ausreichende Flüssigkeitzufuhr, laktosehaltige Produkte vermeiden, 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 mehr auftritt.
 - bei Persistenz d. Diarrhoe Fortsetzung der Therapie mit 2 mg alle 2 h, ggf. Gabe von oralem Antibiotikum

Bei Diarrhoe \geq 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 \rightarrow 1000 mg/Tag

Akne:

Inzidenz: \sim 28%. Diese Form 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 \geq 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 / Capecitabin kann es in ca. 40% zu einer Hepatotoxizität kommen. Die Leberwerte (Transaminasen, Gesamt-Bilirubin und AP) sollten vor Beginn der Behandlung und danach monatlich kontrolliert werden. Vor Beginn der Therapie mit Capecitabin sollte eine DPYD-Testung durchgeführt werden (siehe Kapitel 18 Supportivmaßnahmen)

Maßnahmen bei schweren Leberfunktionsstörungen (Grad 2, 3 und 4):

- Therapie sollte abgesetzt werden
 - Ausschluss anderer Ursachen: Leberultraschall, 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)

Kardiotoxizität:

Eine in 90% asymptomatische Verringerung der LVEF kommt in 1-2,5% der Patientinnen, die mit Lapatinib behandelt werden, vor. Vor Therapiebeginn ist eine LVEF-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 dem unteren Grenzwert 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!)



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 Nüchtern glukose
- Überwachung der Leberfunktion; bei mäßig eingeschränkter Leberfunktion Dosisreduktion; stark eingeschränkte Leberfunktion ist eine Kontraindikation für diese Therapie
- Der Einsatz von Lebendimpfstoffen 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, Tucatinib, Neratinib oder Everolimus mit starken CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren sollte vermieden werden.

Gruppe	Substanz	Wash-out
CYP3A4 Inducers		
Antibiotika	Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin	2 Wochen
Antiepileptika	Phenytoin, Carbamezepin, Barbiturate (z.B. Phenobarbital)	
Virostatika	Efavirenz, Nevirapine, Tipranivir, Etravirine	
Glukortioide (nur orale)	Kortison (> 50 mg), Hydrokortison (> 40 mg), Prednison oder Prednisolon (> 10 mg), Methylprednisolon oder Triamkinolon (> 8 mg), Betamethason oder Dexamethason (> 1,5 mg)	
anderes	Modafinil	
CYP3A4 Inhibitors		
Antibiotika	Clarithromycin, Erythromycin, Troleandomycin	1 Woche
Antimykotika	Itraconazol, Ketoconazol, Fluconazol (> 150 mg/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), art. Hypertonie (Niraparib), 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 $< 180 \times 10^9/l \rightarrow 76 \%$ 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 \rightarrow 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 \rightarrow einige Fälle verliefen tödlich. Kein konsistentes klinisches Vorgehen. Wenn Patientinnen neue oder sich verschlechternde Atemwegssymptome wie Dyspnoe, Husten und Fieber entwickeln oder wenn eine radiologische Anomalie auftritt \rightarrow Olaparib Pause

Myelodysplastisches Syndrom/Akute myeloische Leukämie: Kleine Anzahl (0,5-2,0%) von Patientinnen unter Olaparib/ Niraparib \rightarrow 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
- In den ersten 4 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)
- Blutdruck muss vor der Therapie gut eingestellt sein; wöchentliche RR-Kontrollen für 2 Monate nach Beginn Niraparib, danach monatlich.

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.



Antikörper-Wirkstoff-Konjugate / Antibody-Drug Conjugates (Trastuzumab-Deruxtecan, Sacituzumab-Govitecan, Trastuzumab-Emtansin, Tisotumab-Vedotin, Mirvetuximab-Soravtansin)

Antibody-Drug Conjugates (ADCs) setzen sich aus drei Elementen zusammen: einem Zytostatikum, einem monoklonalen Antikörper, der gegen ein bestimmtes Tumorantigen gerichtet ist und einem Linker, der beide Komponenten miteinander verbindet.

Nach zielgerichteter Bindung an das Oberflächenantigen der Tumorzelle wird das ADC von der Tumorzelle internalisiert und gelangt in Endosomen und Lysosomen. Der Linker, der Chemotherapeutikum und AK verbindet, wird dann gespalten und der zytostatische Wirkstoff wird ins Zytoplasma freigesetzt.

ADC	Ziel	Antikörper	Linker	Wirkung
Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd)	Her2	IgG1	nicht spaltbar	DXd:Topoisomerase1-Inhibitor
Trastuzumab-Emtansin (T-DM1)	Her2	IgG1	spaltbar	Emtansin/MCC-DM1: Mikrotubuli-Inhibitor
Sacituzumab-Govitecan	Trop2	IgG1-kappa	spaltbar	Govitecan/SN-38 (aktiver Metabolit von Irinotecan): DNA-Topoisomerase1-Inhibitor
Tisotumab-Vedotin	Tissue factor	IgG1-kappa	spaltbar	Vedotin/MMAE (monomethyl auristatine E): Tubulin-Inhibitor
Mirvetuximab-Soravtansin	FR α	IgG1-kappa	spaltbar	Maytansinoid/DM4: Tubulin-Inhibitor

Spezifische und häufigste Nebenwirkungen unter der Therapie mit ADCs:

Trastuzumab-Deruxtecan: Interstitielle Lungenerkrankung (ILD), gastrointestinale Beschwerden/Übelkeit, (febrile) Neutropenie, Alopezie, Abnahme der LVEF

Trastuzumab-Emtansin (T-DM1): Thrombozytopenie, Abnahme der LVEF, erhöhte Transaminasen, periphere Neuropathie, Pneumonitis

Sacituzumab-Govitecan: (febrile) Neutropenie, Leukopenie, Diarrhoe, Nausea, Alopezie

Tisotumab-Vedotin:

Okulär: Sehstörungen, Konjunktivitis, Keratitis, trockenes Auge

Gastrointestinal: Diarrhoe, Übelkeit

Hämatotoxizität: Leukopenie, Neutropenie, Anämie

Laborveränderungen: erhöhte Kreatinwerte, erhöhte INR, aPTT

Allgemein: Pneumonitis, Periphere Neuropathie, Fatigue, Hämorrhagie, Epistaxis, Alopezie, Rash

Management okulärer Nebenwirkungen:

Augenkonsil **vor Therapiebeginn** und nach Symptomatik

Während der Infusion: Coolpacks für Augen, Anwendung der cortisonhaltigen Augentropfen vor Infusion und in regelmäßigen Abständen (4 x Tag) während der 72h nach der Infusion.

Regelmäßige Anwendung von Tränenersatzmittel (z.B. Hylocomod) während der gesamten Therapie und innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Infusion.

Keine Kontaktlinsen während der Therapie

Management der allgemeinen Nebenwirkungen:

CTCAE I°/ II°-III°: Pause (je nach Nebenwirkung, s. Fachinfo), CAVE: Pneumonitis, okuläre Nebenwirkungen

Nach Rückbildung der Symptome bis CTCAE ≤I°: Fortführung der Therapie in reduzierter Dosierung (Level 0: 2 mg/kg KG; Level -1: 1,3 mg/kg KG; Level -2: 0,9 mg/kg KG).

Bei Persistenz oder 2. oder 3. Auftreten der Symptomatik CTCAE ≥II° (je nach Nebenwirkung) nach Dosismodifikationen: Abbruch der Therapie

CTCAE III-IV°: Abbruch der Therapie (je nach Nebenwirkung)

Mirvetuximab-Soravtansin:

Okulär: Sehstörungen, Keratopathie, Uveitis, Photophobie, Trockenes Auge

Gastrointestinal: Übelkeit, Diarrhoe, Obstipation, Bauchschmerzen

Hämatotoxizität: Leukopenie, Neutropenie, Anämie

Laborveränderungen: erhöhte GOT/GTP, erhöhte AP, verringertes Albumin, Magnesium

Allgemein: Pneumonitis, Periphere Neuropathie, Fatigue

Management okulärer Nebenwirkungen:

Augenkonsil **vor Therapiebeginn und zu jedem Zyklus während der ersten 8 Zyklen**, danach nach Symptomatik

Anwendung der cortisonhaltigen Augentropfen: Beginn am Vortag mit Applikation 6 x Tag, Fortführen an d1-d4: 6 x Tag; Fortführen an d5-d8: 4 x Tag.

Während der Infusion: Coolpacks für Augen

Regelmäßige Anwendung von Tränenersatzmittel (z.B. Hylocomod) während der gesamten Therapie, mindestens 4 x Tag.

Keine Kontaktlinsen während der Therapie

Management der allgemeinen Nebenwirkungen:

CTCAE ≥ II°: Pause (je nach Nebenwirkung, s. Fachinfo)

Nach Rückbildung der Symptome bis CTCAE ≤I°: Fortführung der Therapie in reduzierter Dosierung (Level 0: 6mg/kg KG; Level -1: 5 mg/kg KG; Level -2: 4 mg/kg KG).

Bei Persistenz oder erneutem Auftreten der Symptomatik CTCAE ≥II° nach Dosismodifikationen: Abbruch der Therapie

CTCAE III-IV°: Abbruch der Therapie (je nach Nebenwirkung)



Immun-Checkpoint Inhibitoren (ICPi/CPI):

Die Immuncheckpoint-Proteine 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 unterschieden werden und entgehen so dem Immunsystem. ICPi können die Interaktion von PD-1 und PD-L1 unterbrechen und so eine Immunantwort auf die Tumorzellen auslösen. Ein weiterer Angriffspunkt der ICPis ist ein Immunregulatorprotein an der Oberfläche der T-Zellen CTLA-4, "cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4".

Die Immuncheckpoint-Inhibitoren sind monoklonale Antikörper. Folgende werden in der Gynäkologie und Senologie verwendet:

- CTLA-4-Inhibitoren: Ipilimumab
- PD-1-Inhibitoren: Cemiplimab, Dostarlimab, Nivolumab, Pembrolizumab
- PD-L1-Inhibitoren: Atezolizumab, Durvalumab

Allerdings können ICPi ein diverses Spektrum von Nebenwirkungen auslösen, welche mit den Nebenwirkungen 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 Hirnanhangsdrüse. Darüber hinaus werden muskuloskelettale, renale, hämatologische, kardiovaskuläre und ophthalmologische Nebenwirkungen berichtet.

Wichtig ist ein hohes Maß an Aufmerksamkeit, Immuntherapie-bedingte Veränderungen (irAE) wahr zu nehmen.

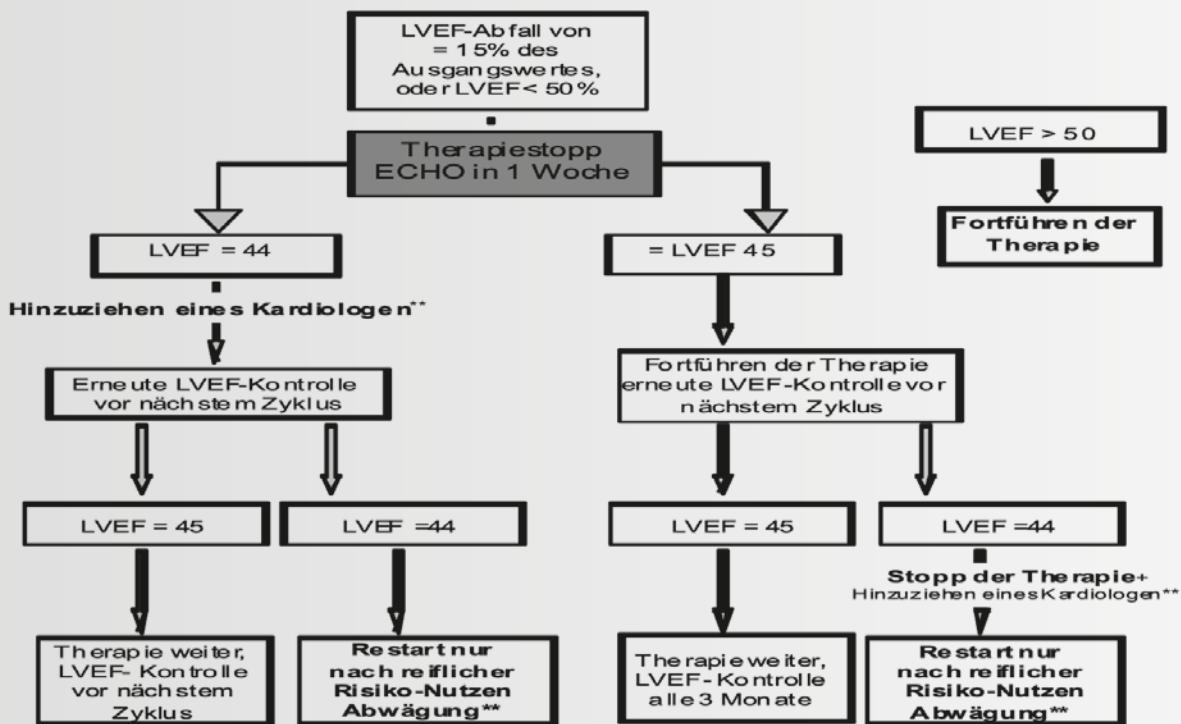
Die folgenden, generellen Empfehlungen sollten eingehalten werden, unabhängig des betroffenen Organsystems:

- Patientinnen und Angehörige sollten über die Funktionsweise von ICPi und mögliche irAEs aufgeklärt werden, v.a. auch darüber, dass Nebenwirkungen noch lange Zeit nach Beendigung der ICPi Therapie auftreten können.
- Neuen, auch leichtgradigen Symptomen sollte eine erhöhte Aufmerksamkeit gewidmet werden, da diese auch therapiebedingt auftreten können.
- **Grad I:** die ICPi-Therapie kann unter engmaschiger Kontrolle fortgeführt werden, ausser es handelt sich um neurologische, hämatologische oder kardiale Nebenwirkungen.
- **Grad II:** ICPi Therapien sollten in der Regel pausiert werden, bis diese auf Grad I rückläufig sind. Kortikosteroide (Initialdosis von 0,5-1,0 mg/kg KG/d Prednisolon) können gegeben werden. Wenn die Nebenwirkungen wieder Grad I erreicht haben und die Prednisolon Dosis < 10 mg/Tag beträgt, kann eine Wiederaufnahme der Therapie mit ICPi erwogen werden, allerdings unter strenger Überwachung, insbesondere bei Patientinnen, mit frühem Einsetzen von Nebenwirkungen nach Therapiebeginn.
- **Grad III:** Therapie mit hoch dosierten Kortikosteroiden (1-2 mg/kg/KG/d Prednison oder 1-2 mg/kg/KG/d Methylprednisolon; i.v. Kortikosteroide im Verlauf über mindestens 4-6 Wochen ausschleichen).
- Wenn die Symptome nicht innerhalb von 48-72 Stunden unter der hochdosis Kortikoidtherapie sistieren, sollte die Behandlung je nach Entität der Nebenwirkung mit anderen immunsupprimierenden Substanzen in Erwägung gezogen werden: Infliximab (CAVE nicht bei Hepatotoxizität), Mycophenolat Mofetil, Vedolizumab, Rituximab etc.
- Dosisanpassungen sind nicht vorgesehen.
- **Grad IV:** Abbruch der ICPi Therapie. Eine Ausnahme stellen endokrine Nebenwirkungen dar, 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: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.21.01440>; ESMO: <https://www.esmo.org/content/download/151567/2718664/1/Clinical-Practice-Guidelines-Slideset-Toxicities-Immunotherapy.pdf>; NCCN: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1486>



Management des asymptomatischen LVEF-Abfalls unter Therapien mit Trastuzumab, Pertuzumab, T-DM1 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/m² Doxorubicin, 450 mg/m² Epirubicin, Mitoxantron 60 mg/m² > 60J ab Doxorubicin 240 mg/m², Epirubicin 360 mg/m²
 - 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/m² (z. B. TAC) oder Epirubicin > 360 mg/m² (z. B. FEC) erneut nach 4 und 10 Jahren)



16. Monitoring der Therapie mit Checkpoint Inhibitoren

KEM-Algorithmus

Infektions-Screening vor Therapiebeginn & bei klinischer Indikation:

HIV-Serologie
Hepatitis B und C-Serologie

Kardiales Screening vor Therapiebeginn & bei klinischer Indikation:

EKG
Herzfrequenz
Blutdruck

Hämatologie vor Therapiebeginn & vor jedem Zyklus:

Diff. Blutbild

Hormone vor Therapiebeginn & danach alle 4 Wochen:

TSH, fT3, fT4
Cortisol

Klinische Chemie vor Therapiebeginn & vor jedem Zyklus:

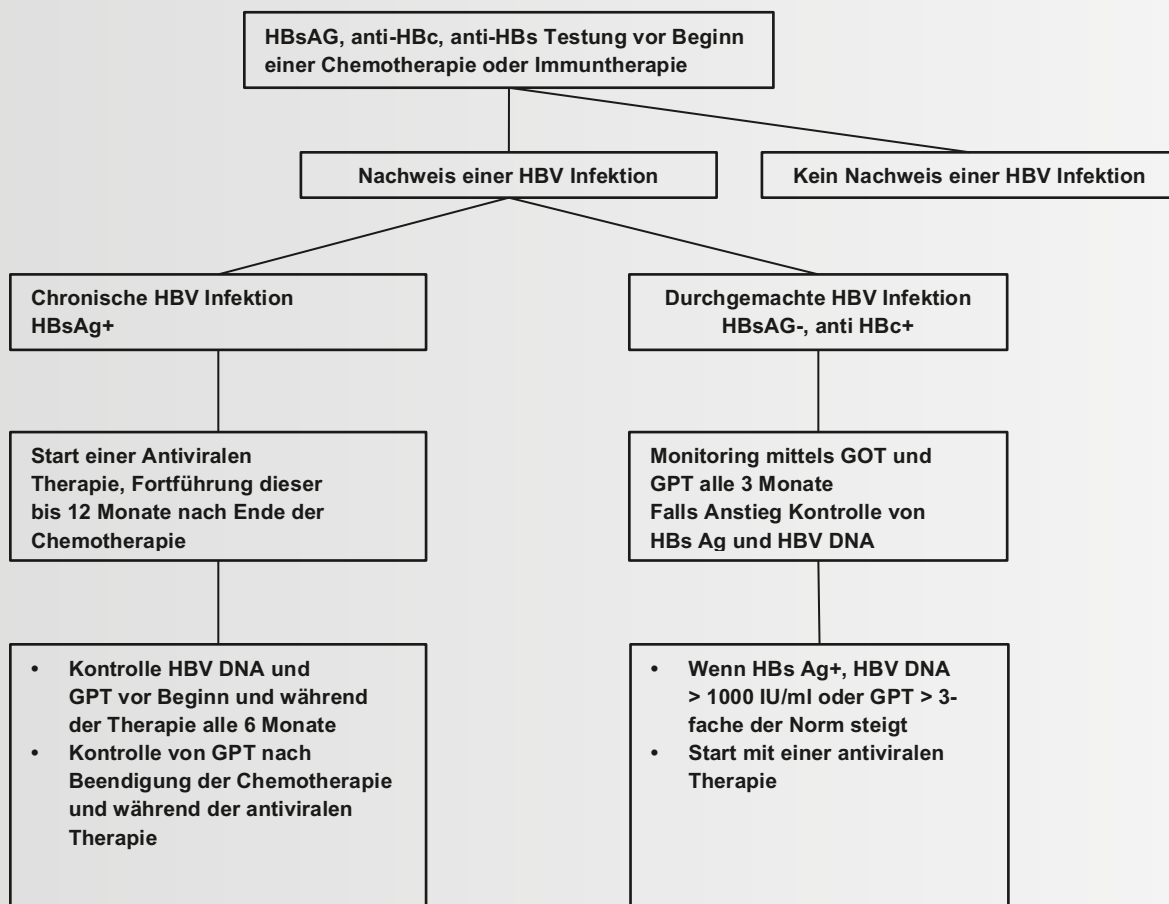
Elektrolyte (Ca²⁺, K⁺, Na⁺, Cl⁻)
Kreatinin, GFR
GOT
GPT
GGT
ALP*
Bilirubin
Amylase
Lipase
Glucose

Urin-Stix vor Therapiebeginn & bei klinischer Indikation

17. Hepatitis-B Screening

Vor Beginn einer Chemotherapie oder einer Immuntherapie sollte ein Hepatitis-B Screening durchgeführt werden. Die zu bestimmenden Werte sind HbsAg, AntiHBc und Anti-HBs. Die Beurteilung der Befunde erfolgt analog der Tabelle.

HBV Status	HBsAg	Anti-HBc	Anti-HBs
Z.n. Impfung	-	-	+
Beginn HBV	+	-	-
Chronische HBV Infektion	+	+	-
Durchgemachte HBV	-	+	+



Eine Mitbetreuung durch einen Hepatologen ist anzuraten.

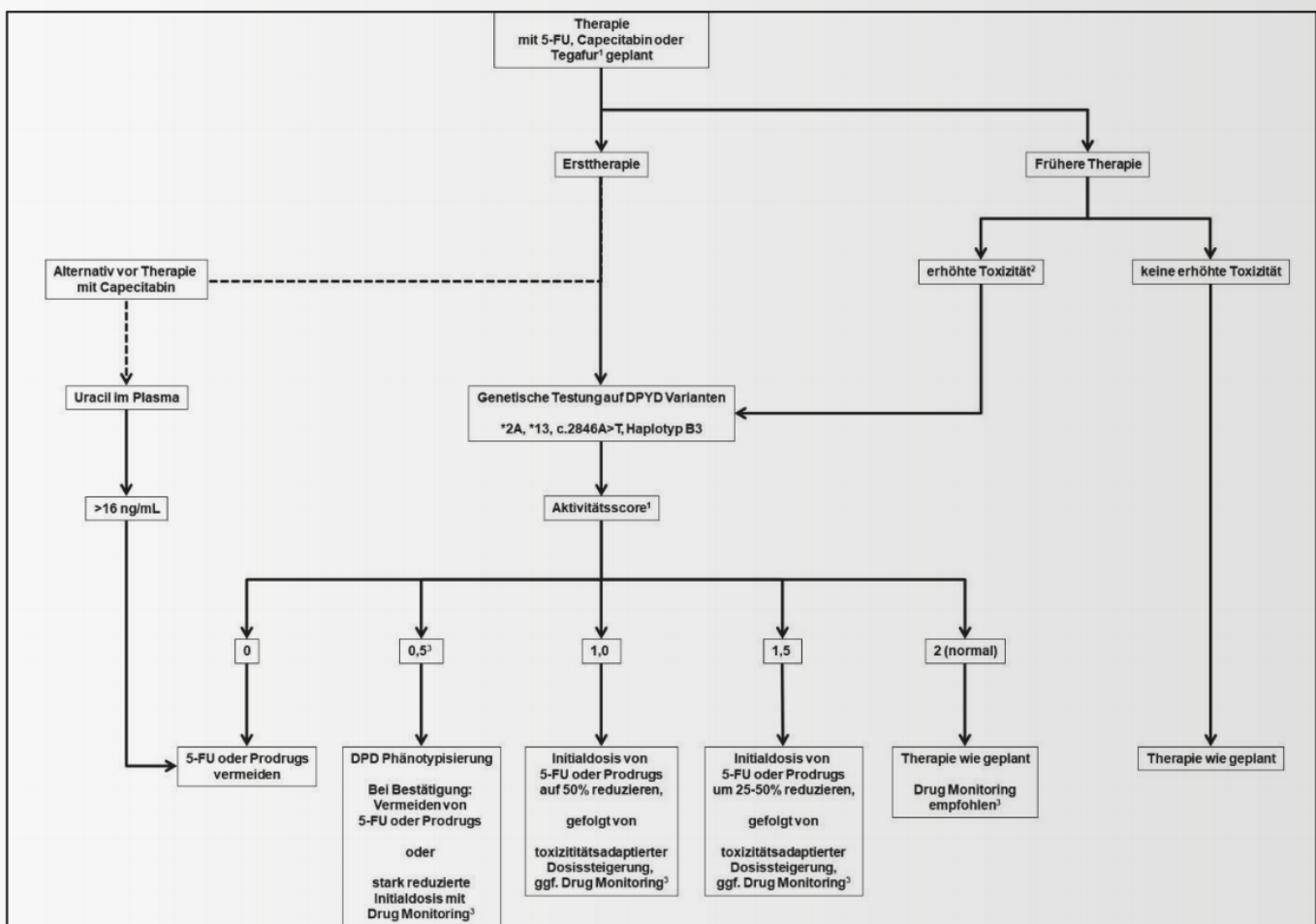


18. DPYD-Testung vor der Therapie mit Capecitabin oder 5-FU

DPYD (Dihydropyrimidin-Dehydrogenase) & DPD-Mangel

Die Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) ist das Schlüsselenzym für die Fluoropyrimidin (Capecitabine, 5-FU)-Toxizität. Bei 9% der Menschen in Europa gibt es genetische Mutationen im DPYD-Gen. Das Enzym DPD ist nur eingeschränkt oder gar nicht funktionsfähig. Bei etwa 0,5% der Menschen in Europa besteht ein vollständiger DPD-Mangel. Varianten im Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-Gen (DPYD) sind für 20-60% der Nebenwirkungen verantwortlich, die in seltenen Fällen bis zu Multiorganversagen und Tod führen könnten.

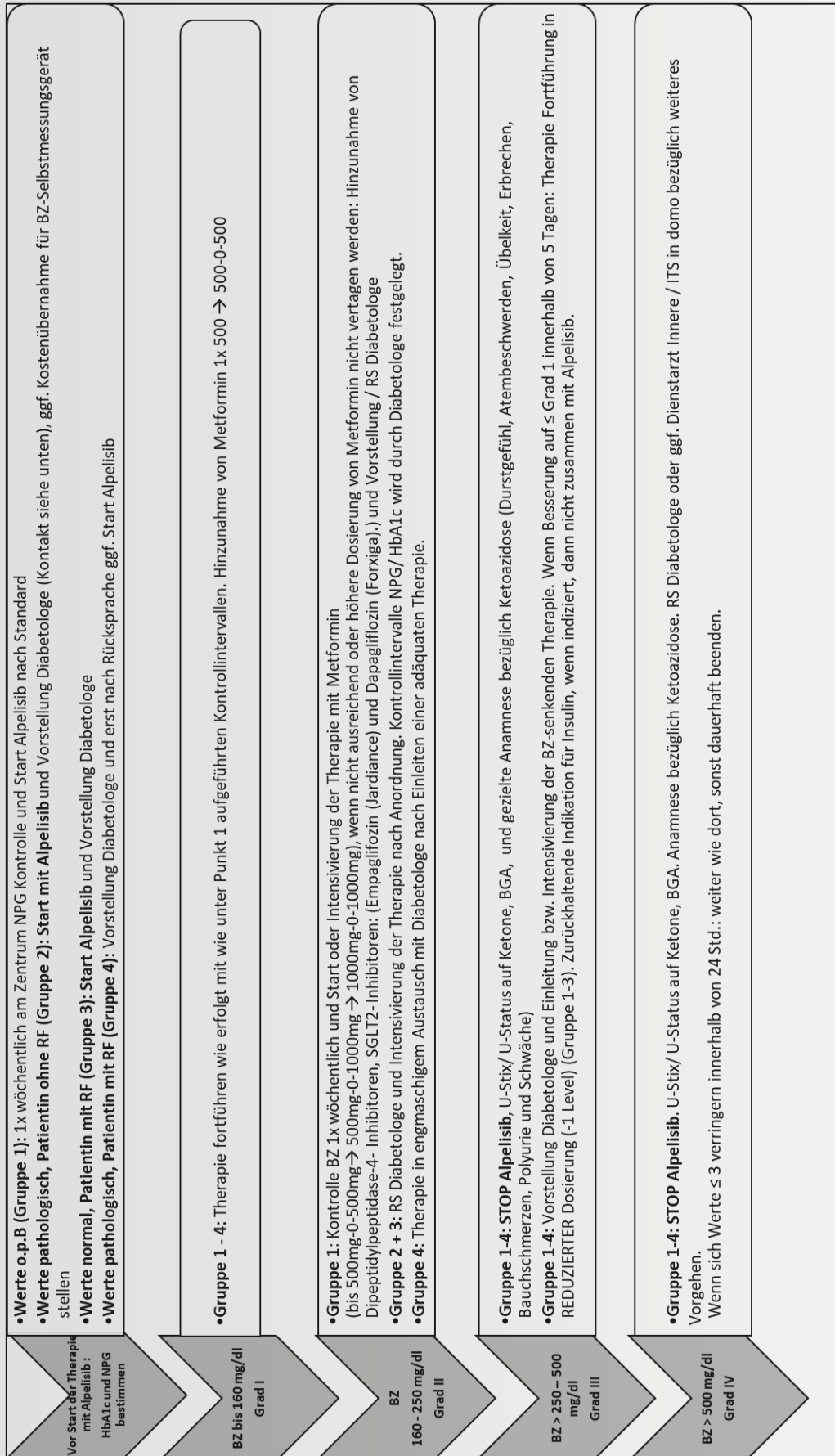
Es wird empfohlen, dass vor Beginn der Behandlung auf einen DPD-Mangel getestet wird. Ein negatives Untersuchungsergebnis in Bezug auf einen DPD-Mangel, kann trotzdem mögliche schwerwiegende und lebensbedrohliche Nebenwirkungen durch die Chemotherapie nicht ausschließen.



- 1 Die Empfehlungen zum Aktivitätsscore-gesteuerten Einsatz von Tegafur erfolgen in Analogie zu 5-FU und Capecitabin, ohne eigene Evidenz zu diesem Arzneimittel;
- 2 falls auch nach letzter Dosisreduktion noch Toxizitäten aufgetreten sind oder ein Therapiebeginn mit voller Dosis erwogen wird.
- 3 Drug Monitoring ist nur bei 5-FU sinnvoll.

Quelle: Positionspapier Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPYD) -Testung vor Einsatz von 5-Fluorouracil, Capecitabin und Tegafur, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V., Juni 2020.

19. Management der Hyperglykämie unter Alpelisib





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		Mäßig eingeschränkte körperliche Aktivität und Arbeitsfähigkeit, nicht bettlägrig
Normale Aktivität nur mit Anstrengung, deutlich verringerte Aktivität	80	1	
Unfähig zu normaler Aktivität, versorgt sich selbstständig	70		Arbeitsunfähig, meist selbständige Lebensführung, wachsendes Ausmaß an Pflege und Unterstützung notwendig, weniger als 50% bettlägrig
Gelegentlich Hilfe, versorgt sich noch weitgehend selbst	60	2	
Ständige Unterstützung und Pflege, häufige ärztliche Hilfe erforderlich	50		Unfähig, sich selbst zu versorgen, kontinuierliche Pflege oder Hospitalisierung notwendig, rasche Progredienz des Leidens, mehr als 50% bettlägrig
Überwiegend bettlägrig, geschulte Pflegekraft notwendig	40	3	
Dauernd bettlägrig, geschulte Pflegekraft notwendig	30		100% bettlägrig, krankheitsbedingt
Schwerkrank, Hospitalisierung, aktiv supportive Therapie	20	4	
Moribund	10		
Tod	0	5	



2. Alters-adjustierter Charlson Comorbidity 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 National Cancer 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 Ansprechrates“ nicht das einzige oder das Hauptzielkriterium sein. Die Studie sollte so umfangreich sein, dass Unterschiede bei den Ansprechrates 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 Schichtdicke 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 Brust-erkrankungen, 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 Weichgewebekomponente 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.

Genauere 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 Größe 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 allein 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 einen 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 Ausgangstermin. Alle messbaren Läsionen bis zu maximal zwei Läsionen pro Organ und insgesamt 5 Läsionen, die repräsentativ für alle betroffenen Organe sind, sollten beim Ausgangstermin als Zielläsionen bestimmt, dokumentiert und gemessen werden. Zielläsionen sollten anhand ihrer Größe (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 Tumormarkerspiegel 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 so weit 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 Tumoraussprechens 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.

(Anmerkung: Wiederholte Untersuchungen zur Bestätigung von Änderungen der Tumorgöße 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, Zykluschema 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 Tumorerkrankungen. Hier müssen im Studienprotokoll explizit die Befunde beschrieben 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, welches 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 Rezidivtherapie 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) <i>Zeitpunkt der PD:</i> Datum der ersten Dokumentation von Zunahme bzw. Neuauftreten		
Und / oder*			
	A	B	C
CA 125	CA 125 $\geq 2 \times$ UNL bei zwei Bestimmungen ** <i>Datum der PD:</i> Datum der ersten Bestimmung mit Erhöhung über $\geq 2x$ UNL	CA 125 $\geq 2x$ Nadir bei zwei Bestimmungen** <i>Datum der PD:</i> Datum der ersten Bestimmung CA 125 mit Erhöhung über $\geq 2x$ Nadir	Wie bei A

UNL = upper normal limit (obere Grenze des Normalwerts);
 PD = progressive disease

- 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 Tumormarkern

(**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:

- epitheliales Ovarialkarzinom CA-125 (wenn initial erhöht)
- Granulosazelltumore Inhibin A und B, AMH
- Chorionkarzinom β -HCG
- Dysgerminom ggf. β -HCG, LDH, CA-125 (wenn initial erhöht)
- Immatures Teratom AFP
- Gemischter Keimzelltumor AFP, β -HCG
- Endodermaler Sinustumor AFP
- Embryonales Karzinom AFP, β -HCG
- Polyembryoma AFP, β -HCG

Plattenepithelkarzinom ggf. SCC (wenn initial erhöht)

Mammakarzinom ggf. CA-15-3, CEA (in Einzelfällen*)

Endometriumkarzinom ggf. CEA / CA 125 (in Einzelfällen)

Gestationsbedingte
Trophoblasterkrankungen (GTN) β -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

6. Dosierung endokriner Therapien

Indikation: Mammakarzinom

In klinischen Untersuchungen auch bei Ovarial- und Endometriumkarzinom

Wirkstoffgruppe	Generic	Dosierung
SERMs selective estrogene Rezeptor modulators	Tamoxifen	20 mg/d 40 mg/d bei OC
	Toremifen	60 mg/d
	Raloxifen	60 mg/d
Antiöstrogene	Fulvestrant	500 mg/4w Start d1-14-28
Aromatasehemmer nicht-steroidal	Anastrozol	1 mg/d
	Letrozol	2,5 mg/d
Aromatasehemmer steroidal	Exemestan	25 mg/d
Gestagene	Medroxyprogesteron- acetat	250 mg/d 250 mg/d
	Megestrolacetat	160 mg/d
GnRH Analoga	Goserelin	3,6 mg/4w s.c.
	Leuprorelinacetat	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. 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). Zur Auswahl des korrekten Handschuhes empfiehlt sich das Einholen von Permeationsdaten gängiger Zytostatika beim Hersteller.
- Vor dem Anstechen einer Infusionslösung das Infusionsbesteck mit der Trägerlösung (meist isotonische Kochsalzlösung) füllen. Bevorzugt Zytostatikasicherheitsinfusionssysteme verwenden, bei denen das Anstechen und Vorfluten bereits in der Apotheke vorgenommen wurde.
- Beim Anstechen einer zubereiteten Lösung Tupfer verwenden
- Das Infusionsbesteck immer in die stehende Flasche oder liegenden 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. Zur Reduktion von Unterdosierungen sind auch Zytostatikasicherheitsinfusionssysteme zu bevorzugen, da hier, durch Nachspülen mit Trägerlösung im Hauptast des Besteckes, der Wirkstoff nahezu vollständig appliziert werden kann.

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).
- Die Matratze des Patientenbettes mit einer abwaschbaren Hülle überziehen. Sofern keine gesetzlichen Bestimmungen dagegensprechen, Patientenaus-scheidung über die Kanalisation, nicht als Sondermüll gesammelt entsorgen.
- Beim Umgang mit Patientenausscheidung flüssigkeitsdichte 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 von kontaminierten Flächen nach Unfällen

- Es wird empfohlen mit einem sogenannten Spill-Kit zu arbeiten. Dieses enthält neben einer Arbeitsanweisung zur Dekontamination alle hierfür benötigten Materialien.
- 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% Isopropanol und alkalischer Lösung (z.B. 0,1N-Natronlauge) und zuletzt Wasser, dabei Schutzkleidung tragen
- Fachgerechte Entsorgung des Abfalls und der kontaminierten Kleidung

Dokumentation des Unfalles und Information des Betriebsarztes, sofern Kontakt zum Zytostatikum stattgefunden hat.



8. 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!

Entgeltfreie Interaktionsdatenbanken:

https://www.drugs.com/drug_interactions.html

<https://www.mskcc.org/cancer-care/diagnosis-treatment/symptom-management/integrative-medicine/herbs>

www.kokon.pharmazie.uni-greifswald.de

Von folgenden Phytopharmaka sind Wechselwirkungen mit Chemotherapeutika bekannt:

Johanniskraut: Starker CYP3A4/2C9-Induktor / p-Glykoprotein-Transporter-Induktor
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: Irreversible Inhibition (Abbau) 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: Moderater CYP 3A4-Induktor und Hemmung von CYP Enzymen (widersprüchliche Datenlage!);

Wegen der Wirkung auf das Immunsystem wird davon abgeraten, Echinacea gemeinsam mit Immunsuppressiva einzusetzen

Ingwer: antiemetische Wirkung bei 500 bis 1000 mg/Tag, wichtig zu beachten:

- scheint antiemetische Wirkung von Aprepitant (Emend®) zu reduzieren
- inhibiert die Plättchenaggregation und Thromboxanformation (erhöhtes Blutungsrisiko)

206



Kurkuma: enthält Curcumin, CYP3A4-Induktion (Fallberichte zu reduzierten Plasmaspiegeln von Everolimus)

- problematisch sind die hochdosierten Nahrungsergänzungsmittel!

Phytoöstrogene Bei Brustkrebs (insbesondere bei rezeptorpositivem Tumor) ist wegen der östrogenen Wirkung eine Einnahme von Präparaten kritisch zu diskutieren, die u.a. folgende Inhaltsstoffe 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. Cimicifuga racemosa kann zur Linderung von therapieassoziierten menopausalen Symptomen bei Mammakarzinom Patientinnen angewendet werden.

9. Sonstige Vitamine und Nahrungsergänzungstoffe

Von der Einnahme von Antioxidantien (Selen, Zink, β -Carotin, Vitamin A, C und E) während Chemo- und / oder Strahlentherapie sollte nach neuen Erkenntnissen auf Grund von möglicher prognostischer Nachteile abgeraten werden (Anthrazykline wirken über einen Radikalmechanismus!). Die natürliche Zufuhr über die Ernährung ist unbedenklich. Empfohlen wird eine abwechslungsreiche, ballaststoffreiche, mediterrane Vollwertkost unter Beachtung von Verträglichkeit und Kontraindikationen!

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. 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 D800-2.000 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. Calcium sollte (mögliche Komplexbildung!) 2 Stunden zeitversetzt zu z.B. Bisphosphonaten eingenommen werden.



Multivitaminpräparate

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. Die Bioverfügbarkeit von Tamoxifen wird verlängert und auch die HWZ von Irinotecan. Der Plasmaspiegel von Everolimus steigt unter Grünem Tee. 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 (Komplexbildung mit Borsäurestruktur) 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. Positive Effekte von grünem Tee sind in einigen Tumorarten beschrieben. 1 Tasse Grüner Tee/Tag ist wahrscheinlich unbedenklich.

Selen

Die Einnahme von Selen zeigt widersprüchliche Ergebnisse. Eine hochdosierte Einnahme kann nicht empfohlen werden und von einer Einnahme während Chemo- und / oder Strahlentherapie sollte abgeraten werden. Bei hochdosierter Einnahme wird möglicherweise die Vitamin C-Aufnahme beeinträchtigt.

11. Informationsblatt Hormon(ersatz)therapie

Kliniken Essen Mitte

**KLINIK FÜR GYNÄKOLOGIE &
GYNÄKOLOGISCHE ONKOLOGIE**

Informationsblatt
zu Fragen der Hormontherapie
in und nach den Wechseljahren

**KLINIK FÜR SENOLOGIE/
BRUSTZENTRUM**

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 Hormontherapie darstellen.

Die Entscheidung für oder gegen eine Hormontherapie muss immer individuell nach entsprechender Beratung durch den/die Frauenarzt/-ärztin 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.

	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 Wechseljahrsbeschwerden (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 – 174 003	ambulanz-sea1@kem-med.com senologie@kem-med.com
-------------------------------	--

Für Anmeldung zur OP / stationären Behandlung / GKV-Sprechstunden /
Privatsprechstunde / Notfall / plastisch-rekonstruktive-Sprechstunde / humangenetische Beratung
/ Sprechstunde für metastasierte Patienten / Zweitmeinungen

Sekretariat Prof. Kümmel

Fr. N. Brodeßer, Fr. U. Comfere

Sekretariat

Fr. K. Bismarck, Fr. D. Noll

Ärzte-Team

Hr. Prof. Dr. med. S. Kümmel

Direktor der Klinik

Fr. PD Dr. med. M. Reinisch

OÄ, stellv. Klinikdirektorin

Prof. Dr. med. B. Behr

Leitender Arzt, plastisch-rekonstruktive Chirurgie

Hr. Dr. med. V. Dreesmann (Ltd. OA)

Hr. Dr. med. H. Rotthaus (OA)

Fr. Dr. med. C. Dittmer-Grabowski (OÄ)

Fr. R. Skoblinow (OÄ)

Fr. Dr. med. A. Kümmel (OÄ)

Fr. H. Harrach (OÄ)

Fr. Dr. med. O. Chiari (OÄ)

Fr. S. Bruzas (OÄ)

Fr. E. Cremer (FOÄ)

Fr. J. Spönlein (OÄ)

Fr. Dr. med. A. Vesper (OÄ)

Fr. Dr. med. M-R. Stylopoulou (OÄ)

Hr. Dr. med. V. Bluni (FA)

Fr. Dr. C. Freimuth (FÄ)

Fr. Dr. med. A. Bertsch (FÄ)

Fr. Dr. med. A. Fischer (FÄ)

Fr. Dr. med. J. Moser (FÄ)

Fr. K. Dyck (FÄ)

Hr. P. Panidis (FA)

Fr. J. Frindte (FÄ)

Fr. H. de Mulder (FÄ)

Fr. Dr. med. E. Trapp (FÄ)

212

Tel.: 0201 – 174 33 001

senologie@kem-med.com

Tel. 0201-174 33 091 /33 071

senologie@kem-med.com

s.kuemmel@kem-med.com

m.reinisch@kem-med.com

b.behr@kem-med.com

v.dreesmann@kem-med.com

h.rotthaus@kem-med.com

c.dittmer-grabowski@kem-med.com

r.skoblinow@kem-med.com

a.kuemmel@kem-med.com

h.harrach@kem-med.com

o.chiari@kem-med.com

s.bruzas@kem-med.com

e.cremer@kem-med.com

j.spoenlein@kem-med.com

a.vesper@kem-med.com

m.stylopoulou@kem-med.com

v.bluni@kem-med.com

c.freimuth@kem-med.com

a.bertsch@kem-med.com

al.fischer@kem-med.com

j.moser@kem-med.com

k.dyck@kem-med.com

p.panidis@kem-med.com

j.frindte@kem-med.com

h.demulder@kem-med.com

e.trapp@kem-med.com



Fr. Dr. med. A. Rüländ (FÄ)

Fr. A. Rohland (AÄ)

a.rueland@kem-med.com

a.rohland@kem-med.com

Senologie-Pflege-Team

Fr. S. Hebel

(Leitung Station Folkwang,

Hr. T. Brunswig (Leitung: Station SE1)

Tel: 0201 – 174 43201

s.hebel@kem-med.com

Tel.: 0201 – 174 24 201/ 211

t.brunswig@kem-med.com

Leitung senologische Ambulanz

Fr. A. Horst

Fr. J. Voitel / Fr. Sudikatus

Tel.: 0201 – 174 33 003

ambulanz-sea1@kem-med.com

Breast Care Nurse

Fr. S. Kuhlmann

Fr. M. Sosna

Fr. I. Faber

Fr. J. Mollenhauer

Tel.: 0201 – 174 33 033

s.kuhlmann@kem-med.com

m.sosna@kem-med.com

i.faber@kem-med.com

j.mollenhauer@kem-med.com

Case Management

Fr. A. Slupski, Hr. A. Balbekin

Fr. I. Radek-Lubanski, Fr. G. Rautenstrauch

Fr. K. Breitenstein-Häring, Fr. E. Fuhrmann

Tel.: 0201 – 174 33 052

a.slupski@kem-med.com

Netzwerk

Tel.: 0201 – 174 33 001

n.brodesser@kem-med.com

Studienzentrale/ Studiennetzwerk

Fr. D. Schindowski (Leitung)

Tel.: 0201 – 174 33 005/ 007

d.schindowski@kem-med.com

Fr. N. Heinki

Fr. Dr. rer. nat. T. Völker

Hr. O. Halfmann

Fr. S. Peter

Fr. V. Müller

Fr. M. Vosslick

Fr. A. Engel

Fr. S. Riefers

n.heinki@kem-med.com

t.voelker@kem-med.com

o.halfmann@kem-med.com

s.peter@kem-med.com

v.mueller@kem-med.com

m.vosslick@kem-med.com

a.engel@kem-med.com

s.riefers@kem-med.com

Homepage:

www.kem-med.com/kompetenz-in-kliniken/fachkliniken/senologie-brustzentrum/

Ambulanz für systematische Therapie (ZAT)

Im Frauenkrebszentrum:

Tel.: 0201 – 174 34 521

Frau J. Spönlein (OÄ)

j.spoenlein@kem-med.com

Fr. Dr. med. J. Welz (OÄ)

j.welz@kem-med.com

Hr. PD Dr. med. F. Heitz (OA)

f.heitz@kem-med.com

Team der Naturheilkunde und Integrativen Onkologie

Hotline für Anmeldung zu naturheilkundlichen Sprechstunden:

Tel.: 0201 – 174 25 536

Fax: 0201 – 174 25 540

Hr. Dr. med. M. Werner (Direktor der Klinik)

m.werner@kem-med.com

Sekretariat: Ann-Kathrin Knappmeier

a.knappmeier@kem-med.com

Tel.: 0201 – 174 25 001

OÄ Fr. Dr. med. P. Voiß (Leitung)

p.voiss@kem-med.com

(FÄ f. Innere Medizin, Ärztin für Naturheilverfahren)

OÄ Fr. D. Sprengnetter (Leitung)

d.sprengnetter@kem-med.com

(FÄ f. Gynäkologie, Ärztin für Naturheilverfahren)

Fr. Dr. rer. medic. A. Paul

a.paul@kem-med.com

(Leitung Mind-Body-Medizin)

Psychoonkologie im Brustzentrum:

Fr. Dr. S. Kohaus, Fr. U. Bange

Wissenschafts-Team Naturheilkunde:

Fr. H. Haller, Fr. S. Lange,

Fr. Dr. phil. P. Klose,

Fr. M. Höxtermann

Fr. Dr. med. P. Voiß

Team der Palliativmedizin

Hotline für Anmeldung zu palliativmedizinischen Sprechstunden:

Tel.: 0201 – 174 24 351

Fax: 0201 – 174 25 350

Hr. Dr. W. Niesert, Direktor der Klinik

Sekretariat: Frau Bugla

w.niesert@kem-med.com

Tel: 0201-174 24 302

Fr. OÄ A. Dickmann

Fr. OÄ M. Voswinkel

Hr. OA Dr. M. Dreyhaupt

Fr. OÄ Dr. E Reumkens

a.dickmann@kem-med.com

m.voswinkel@kem-med.com

m.dreyhaupt@kem-med.com

e.reumkens@kem-med.com

Netzwerk Palliativmedizin Essen

www.netzwerk-palliativmedizin-essen.de



Team der Klinik für Gynäkologie & gynäkologische Onkologie

Hotline: Tel.: 0201 – 174 344 44, Fax: 0201 – 174 34 050

Ärzte Team: Prof. Dr. Philipp Harter (Klinikdirektor) p.harter@kem-med.com
Sekretariat Angelika Backhaus-Lubs, Frau Köhler gynaekologie@kem-med.com **Tel.: 0201 – 174 34 003**
PD Dr. Beyhan Ataseven (Ltd Oberärztin) b.ataseven@kem-med.com
PD Dr. Florian Heitz, OA f.heitz@kem-med.com
Dr. Mareike Bommert, OÄ m.bommert@kem-med.com
Prof. Dr. Nicole Concin, OÄ n.concin@kem-med.com
Dr. Malak Moubarak m.moubarak@kem-med.com
Dr. Stephanie Schneider, OÄ st.schneider@kem-med.com
Dr. Justine Speth, OÄ j.speth@kem-med.com
Hr. Vasileos Vrentas, OA v.vrentas@kem-med.com
Dr. Julia Welz, OÄ j.welz@kem-med.com
Dr. S. Ehmman (FOÄ) s.ehmann@kem-med.com

S. Kaiser (FA), K. Karabeg (FA), E. Schnura (FÄ), Dr. med. univ.
I. Tsibulak (FÄ), Dr. K. Zdanyte (FÄ), A. Alsammak, B. Baran,
L. Bennefeldt, I. Kaiser, K. Kobiela-Wieferich, N. Majidova, S. Mammadova,
A. Strojna, T. Thomas, Dr. T. Westermann, V. Willeke

Pflege Team: **Station GY-ON 1** **Tel.: 0201 – 174 34 101**
Larissa Dresenkamp (Leitung GY-ON1) **Fax: 0201 – 174 34 100**
Station Folkwang (Wahlleistungen) **Tel.: 0201 – 174 43 201**
Sandra Hebel (Leitung Folkwang), **Fax: 0201 – 174 43 200**

Ambulanz Team: Sabine Helmes (Leitung)

Pelvic Care Nurse (spezielle gynäko-onkologische Pflege):
G. Gebers, K. Nehr Korn, J. Podkowinski **Tel.: 0201 – 174 34 116**
pelvic-nurse@kem-med.com

Zentrum für ambulante Therapie (ZAT) in der Gynäko-Onkologie
zat@kem-med.com **Tel.: 0201 – 174 34 201**

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:
E. Brandenburger (Leitung)
studiengo@kem-med.com **Tel: 0201 – 174 34 061**

Molekulares Tumorboard:
Dr. rer.nat. R. Hashemi **Tel: 0201 – 174 34 221**
r.hashemi@kem-med.com

Homepage: www.kem-med.com
E-Mail: gyn-onko@kem-med.com

Gynäkologie & Gynäkologische Onkologie Hotline: 0201 174 34444

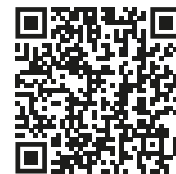


Senologie/Brustzentrum Hotline: 0201 174 33003

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.



KLINIKEN ESSEN-MITTE

Klinik für Gynäkologie & Gynäkologische Onkologie:

Sekretariat Prof. Dr. med. Philipp Harter

Tel.: 0201 174 - 34001

E-Mail: gynaekologie@kem-med.com

Klinik für Senologie/Brustzentrum:

Sekretariat Prof. 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

 gsk

 Seagen®