

# Kapitel 1 Akute Leukämien

**Open Access** Dieses Kapitel wird unter der Creative Commons Namensnennung-Nicht kommerziell 2.5 Generic Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/deed.de>) veröffentlicht, welche für nicht kommerzielle Zwecke die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, ein Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Etwaige Abbildungen oder sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende oder der Quellreferenz nichts anderes ergibt. Sofern solches Drittmaterial nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht, ist eine Vervielfältigung, Bearbeitung oder öffentliche Wiedergabe nur mit vorheriger Zustimmung des betreffenden Rechteinhabers oder auf der Grundlage einschlägiger gesetzlicher Erlaubnisvorschriften zulässig.



Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken und ist Bestandteil der Studie **GMALL 2002-Studie (www.kompetenznetz-leukaemie.de)**. Die Studie ist inzwischen geschlossen und wird als **Registerstudie fortgeführt**. Vor Beginn der Behandlung sollte unbedingt Kontakt zur Studienzentrale aufgenommen werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**060101\_0360-1 GMALL-B-ALL/NHL 2002 Vorphase**

**Indikation: B-ALL, Burkitt Lymphom**

**ICD-10: C91.0**

#### Chemotherapie

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-5	1-1-1-0	Prednison/Decortin®	20 mg/m <sup>2</sup>		p.o.		Gesamtdosis 60 mg/m <sup>2</sup> pro Tag, verteilt auf 3 Gaben
1-5	0	Cyclophosphamid	200 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	

**Achtung:** Knochenmarkpunktion vor Therapiebeginn. KM, PB, Biopsie zur MRD-Bestimmung einschicken

#### Obligate Prä- und Begleitmedikation

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-5	1-0-0-0	Allopurinol/Zyloric®	300 mg		p.o.		Dosis nach Harnsäurewert
1-5	-12h	NaCl 0,9 %		2000 ml	i.v.	24h	kontinuierlich
1-5	-	NaHCO <sub>3</sub> (8,4%)	40 mval	in Bewässerung	i.v.		+ 40ml NaHCO <sub>3</sub> /1000ml NaCl 0,9% Bewässerung; Ziel Urin-pH >7,5;
1-5	-15min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	bei Emesis Dosiserhöhung auf 3mg
1-5	0	Mesna/Uromitexan®	40 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	B	p.o. Gabe: 80mg/m <sup>2</sup> 2h vor i.v.
1-5	+4h	Mesna/Uromitexan®	40 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	B	p.o. Gabe: 80mg/m <sup>2</sup> 2h vor i.v.
1-5	+8h	Mesna/Uromitexan®	40 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	B	p.o. Gabe: 80mg/m <sup>2</sup> 2h vor i.v.
1-30	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®/Iorte	960 mg		p.o.		ab Tag 1; Mo, Mi, Fr; Infektionsprophylaxe
1-30	1-1-1-1	Amphotericin B-Susp./Ampho-Moronal®	500 mg		p.o.		ab Tag 1; Infektionsprophylaxe; 1Pipette = 500 mg

#### Bedarfsmedikation

Metoclopramid/Paspertin® p.o. oder i.v.; bei Unverträglichkeit Ersatz durch 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten; Rasburicase/Fasurtect®; Osteopenie-/porose -Prophylaxe mit Pamidronat 60mg i.v. alle 3 Monate

#### FN-Risiko

10-20% -> je nach Risikoabwägung als Primärprophylaxe, bei FN im 1. Zyklus als Sekundärprophylaxe, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF

#### Kontrollen

Blutbild, Elektrolyte, Retentionswerte, Gerinnung, Harnsäure, Gewicht, Bilanzierung

#### Literatur

Multizentrische Therapieoptimierungsstudie für B-ALL und hochmaligne B-NHL bei Erwachsenen (GMALL-B-ALL/NHL 2002); www.kompetenznetz-leukaemie.de

Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken und ist Bestandteil der Studie **GMALL 2002-Studie (www.kompetenznetz-leukaemie.de)**. Die Studie ist inzwischen geschlossen und wird als **Registerstudie fortgeführt**. Vor Beginn der Behandlung sollte unbedingt Kontakt zur Studienzentrale aufgenommen werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

ICD-10: C91.0

Indikation: B-ALL/Burkitt Lymphom

060101\_0360-2 GMALL-B-ALL/NHL 2002 Block A (Pat.18-55J.)

Hinweis: Block A1 (Tag 7-12), A2 (77-82)

**Chemotherapie**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
7, 77	0	Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 50 mg/h	Protokolltag (PT): 7, 77
8, 78	0	Vincristin	2 mg abs.		i.v.	B	PT:8,78; max 2 mg abs.; unverdünnt
8, 78	+1h	Methotrexat	150 mg/m <sup>2</sup>	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	30 min	PT:8,78
8, 78	+1h 30min	Methotrexat	1 350 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	23h 30min	MTX-Spiegel + Leukovorin-Rescue gemäß ALL-Bogen
8-12, 78-82	1-1-1-0	Dexamethason	3,33 mg/m <sup>2</sup>		p.o.		PT: 8-12, 78-82; insgesamt:10 mg/m <sup>2</sup>
8, 12, 78, 82	Gabe	Cytarabin	40 mg abs.	ad 2 ml Aqua	i.th.	B	PT: 8,12,78,82
8, 12, 78, 82	Gabe	Dexamethason	4 mg abs.	unverdünnt	i.th.	B	PT: 8,12,78,82
8, 12, 78, 82	Gabe	Methotrexat	15 mg abs.	ad 3 ml Aqua	i.th.	B	PT: 8,12,78,82
8-12, 78-82	0	Ifosfamid	800 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	PT: 8-12, 78-82
11-12, 81-82	+1h	Cytarabin	150 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	PT: 11,12,81,82; alle 12h
11-12, 81-82	+1h	Etoposid (Base)	100 mg/m <sup>2</sup>	NaCl 0,9%	i.v.	2h	PT: 11,12,81,82; Monitorüberwachung; max 0,4mg/ml
11-12, 81-82	+13h	Cytarabin	150 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	PT: 11,12,81,82; alle 12h

MTX-Spiegelbestimmung und Leukovorin-Rescue gemäß Leukovorin-Rescue-Bogen ALL

Cave: Kombination Vincristin + Azole: Neurotoxizität

Rituximab-Info auf Kurvenblatt beachten

**Obligate Prä- und Begleitmedikation**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
7, 77	1-0-0-0	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg		p.o.		1h vor Rituximab
7, 77	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.	B	während der Rituximabgabe
7, 77	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	obligat vor Erstgabe; dann in Abh. v. Verträglichkeit
7, 77	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.	15min	
8, 78	+7h	Furosemid/Lasix®	40 mg		i.v.	B	
8, 78	+13h	Furosemid/Lasix®	40 mg		i.v.	B	
8-10, 78-80	-2h	NaCl 0,9%		3000 ml	i.v.	24h	im Wechsel mit Gluc5%, insg. falls mögl. bis 3000ml/m <sup>2</sup>
8-10, 78-80	-2h	Glucose 5%		1000 ml	i.v.	24h	im Wechsel mit NaCl 0,9%, insg. falls mögl. 3000ml/m <sup>2</sup>
8-10, 78-80	-	KCl 7,45%	20 ml		i.v.		pro 1000ml NaCl 0,9%; (K+-Zielspiegel:3,5-5,1 mmol/L)
8-10, 78-80	-	NaHCO3 (8,4%)	40 ml		i.v.		pro 1000ml NaCl 0,9% Bewässerung; Ziel Urin-pH >7,5
8-10, 78-80	1-1-1-1	Natriumbicarbonat/Bicanorm®	1 g		p.o.		
8-12, 78-82	-30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	15min	bei Ernesis Dosiserhöhung auf 3 mg
8-12, 78-82	-30min	Thiamin	100 mg		p.o.		alle 4h; bis 2 Tage nach der Ifosfamid-Gabe
8-12, 78-82	0	Mesna/Uromitexan®	160 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	B	
8-12, 78-82	+4h	Mesna/Uromitexan®	160 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	B	
8-12, 78-82	+8h	Mesna/Uromitexan®	160 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	B	
8-14, 78-84	1-1-1-1	Amphotericin B	500 mg		p.o.		1 Pipette = 500mg; Infektionsprophylaxe
8-14, 78-84	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo, Mi, Fr ; Infektionsprophylaxe
11-12, 81-82	-2h	NaCl 0,9 %		1500 ml NaCl 0,9%	i.v.	24h	1500ml bei Infusionsvolumen Etoposid: 500ml bzw. 1000ml bei Infusionsvolumen Etoposid: 1000ml; kontinuierlich
11-12, 81-82	+12h 30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	15min	
14, 84	Gabe	G-CSF/Neupogen®	5 µg/kg		s.c.		ab Protokolltag 14, 84: 5µg/kg (oder 150 µg/m <sup>2</sup> ) tägl., bis Granulozyten >1000/µl an 2 aufeinanderfolg. Tagen

Bedarfsmedikation	Metoclopramid; bei Unverträglichkeit Ersatz durch 5-HT <sub>3</sub> -Antagonisten; Allopurinol, Rasburicase; Natriumbicarbonat, Osteopenie/-porose -Prophylaxe mit Pamidronat 60mg i.v. alle 3 Monate >20%→ Primärprophylaxe mit Filgrastim/Neupogen® oder Pegfilgrastim/Neulasta®, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF
FN-Risiko Kontrollen	Blutbild, Elektrolyte, Leberwerte, Gerinnung, Retentionswerte, eGFR, Flüssigkeitsbilanz, Ausschluss dritter Raum, Neurotoxizität, MTX-Spiegel
Dosisreduktion	bei Zytopenie Therapiepausen (keine Dosisreduktion); siehe aktuelle GMALL Therapieempfehlung
Cave	<b>Hepatitis-B-Virus-(HBV) Screening vor Behandlungsbeginn:</b> aktive Hepatitis-B- Erkrankung → Kontraindikation Rituximab; positive Hepatitis-B-Serologie (HBsAg oder HBcAb) → vor Behandlungsbeginn Hepatologen konsultieren. Kombination Vincristin + Azole: Neurotoxizität
Wechselwirkungen	Protonenpumpeninhibitoren (PPI) können die MTX-Ausscheidung verzögern und so zu erhöhten MTX Plasmaspiegeln führen, daher wird empfohlen, PPI 2 Tage vor bis 2 Tage nach der MTX-Gabe zu pausieren (ggf. durch H <sub>2</sub> -Blocker, Tepalta® ersetzen ). Ebenfalls Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Anwendung von MTX und NSAIDs oder Antibiotika (β-Lactam-Antibiotika, Sulfonamide, Trimetoprim, Tetracycline, Ciprofloxacin) angezeigt.
Literatur	Multizentrische Therapieoptimierungsstudie für B-ALL und hochmaligne B-NHL bei Erwachsenen (GMALL-B-ALL/NHL 2002); Provencio M et al. Ann Oncol. 2006; 17(6):1027-8, www.kompetenznetz-leukaemie.de

Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken und ist Bestandteil der Studie **GMALL 2002-Studie (www.kompetenznetz-leukaemie.de)**. Die Studie ist inzwischen geschlossen und wird als Registerstudie fortgeführt. Vor Beginn der Behandlung sollte unbedingt Kontakt zur Studienzentrale aufgenommen werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**060101\_0360-2\*** GMALL-B-ALL/NHL 2002 Block A\* (>55J.)

Hinweis: Block A1\* (Tag 7-12), A2\* (49-54), A3\* (98-103)

Indikation: B-ALL, Burkitt Lymphom

ICD-10: C91.0

**Chemotherapie**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
7, 49, 98	0	Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 50mg/h	PT: 7, 49, 98
8, 50, 99	Gabe	Methotrexat	12 mg abs.	ad 3 ml Aqua	i.th.	B	Protokolltag (PT): 8,50,99
8, 50, 99	+1h	Methotrexat	50 mg/m <sup>2</sup>	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	30min	PT: 8, 50, 99
8, 50, 99	+1h 30min	Methotrexat	450 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	23h30min	MTX-Spiegel + Leukovorin-Rescue gemäß ALL-Bogen insgesamt =10mg/m <sup>2</sup> ; PT: 8-12,50-54,99-103
8-12, 50-54, 99-103	1-1-1-0	Dexamethason	3,33 mg/m <sup>2</sup>		p.o.		
8-12, 50-54, 99-103	0	Ilofamid	400 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	PT 8-12,50-54,99-103; optional:9+11,51+53,100+102
11-12, 53-54, 102-103	+1h	Cytarabin	60 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	alle 12h; Protokolltag 11-12, 53-54, 102-103
11-12, 53-54, 102-103	+2h	Etoposid (Base)	60 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	max 0,4mg/ml; Monitorüberwachung, PT: 11-12,53-54,102-103
11-12, 53-54, 102-103	+13h	Cytarabin	60 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	alle 12h; Protokolltag 11-12, 53-54, 102-103

Rituximab-Info auf Kurvenblatt beachten  
 MTX-Spiegelbestimmung und Leukovorin-Rescue gemäß Leukovorin-Rescue-Bogen ALL

**Obligate Prä- und Begleitmedikation**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-105	1-1-1-1	Amphotericin B-Susp.	500 mg		p.o.		ab Tag 1, 1 Pipette = 500mg; Infektionsprophylaxe
1-105	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®/forte	960 mg		p.o.		ab Tag 1, Mo, Mi, Fr; Infektionsprophylaxe
7, 49, 98	-1h	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg		p.o.		Gabe 1h vor Rituximab
7, 49, 98	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.		während der Chemogabe
7, 49, 98	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	obligat vor Erstgabe; dann in Abh. von Verträglichkeit
7, 49, 98	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.	B	
8, 50, 99	+7h	Furosemid/Lasix®	40 mg		i.v.	B	
8, 50, 99	+13h	Furosemid/Lasix®	40 mg		i.v.	B	
8-10, 50-52, 99-101	-2h	NaCl 0,9%		3000 ml	i.v.	24h	im Wechsel mit Gluc5%, insg. falls mögl. bis 3000ml/m <sup>2</sup>
8-10, 50-52, 99-101	-2h	Glucose 5%		1000 ml	i.v.	24h	im Wechsel mit NaCl 0,9%, insg. falls mögl. 3000ml/m <sup>2</sup>
8-10, 50-52, 99-101	-	KCl 7,45%	20 ml		i.v.		pro 1000ml NaCl 0,9%; (K+-Zielspiegel:3,5-5,1mmol/L)
8-10, 50-52, 99-101	-	NaHCO3 (8,4%)	40 ml		i.v.		pro 1000ml NaCl 0,9% Bewässerung; Ziel Urin-pH >7,5
8-10, 50-52, 99-101	2-2-2-2	Natriumbicarbonat/Bicanorm®	1 mg		p.o.		
8-12, 50-54, 99-103	-30min	Thiamin	100 mg		p.o.		alle 4h; bis 2 Tage nach der Ilosiamid-Gabe
8-12, 50-54, 99-103	-15min	Granisetron/Kevatri®	1 mg		i.v.	B	bei Emesis Dosiserhöhung auf 3mg
8-12, 50-54, 99-103	0	Mesna/Uromitexan®	80 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	15min	
8-12, 50-54, 99-103	+4h	Mesna/Uromitexan®	80 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	15min	
8-12, 50-54, 99-103	+8h	Mesna/Uromitexan®	80 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	15min	
11-12, 53-54, 102-103	-2h	NaCl 0,9 %		2000 ml	i.v.	24h	
11-12, 53-54, 102-103	+12h 45min	Granisetron/Kevatri®	1 mg		i.v.	B	
14, 56, 105	Gabe	G-CSF/Neupogen®	5 µg/kg		s.c.		ab PT 14(A1), 56(A2), 105(A3): 5 µg/kg (oder 150 µg/m <sup>2</sup> ) tgl., bis Granulozyten >1000/µl an 2 aufeinanderfolg. Tagen

Bedarfsmedikation Metoclopramid; bei Unverträglichkeit Ersatz durch 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten; Allopurinol, Rasburicase, Natriumbicarbonat, Osteopenie/-porose -Prophylaxe mit Pamidronat 60mg i.v. alle 3 Monate  
 FN-Risiko >20%; Primärprophylaxe mit Filgrastim/Neupogen® oder Pegfilgrastim/Neulasta®, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF

Kontrollen	Blutbild, Elektrolyte, Leberwerte, Gerinnung, Retentionswerte, eGFR, Flüssigkeitsbilanz, Ausschluss dritter Raum, Neurotoxizität, MTX-Spiegel
Dosisreduktion	bei Zytopenie Therapiepausen (keine Dosisreduktion); siehe aktuelle GMALL Therapieempfehlung
Cave	<b>Hepatitis-B-Virus-(HBV) Screening vor Behandlungsbeginn:</b> aktive Hepatitis-B- Erkrankung -> Kontraindikation Rituximab; positive Hepatitis-B-Serologie (HBsAg oder HBcAb)-> vor Behandlungsbeginn Hepatologen konsultieren.
Wechselwirkungen	Protonenpumpeninhibitoren (PPI) können die MTX-Ausscheidung verzögern und so zu erhöhten MTX Plasmaspiegeln führen, daher wird empfohlen, PPI 2 Tage vor bis 2 Tage nach der MTX-Gabe zu pausieren (ggf. durch H2-Blocker, Tepilta® ersetzen ). Ebenfalls Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Anwendung von MTX und NSAIDs oder Antibiotika (β-Lactam-Antibiotika, Sulfonamide, Trimetoprim, Tetracycline, Ciprofloxacin) angezeigt.
Literatur	Multizentrische Therapieoptimierungsstudie für B-ALL und hochmaligne B-NHL bei Erwachsenen (GMALL-B-ALL/NHL 2002); Provencio M et al. Ann Oncol. 2006; 17(6):1027-8, www.kompetenznetz-leukaemie.de

Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken und ist Bestandteil der Studie **GMALL 2002-Studie (www.kompetenznetz-leukaemie.de)**. Die Studie ist inzwischen geschlossen und wird als Registerstudie fortgeführt. Vor Beginn der Behandlung sollte unbedingt Kontakt zur Studienzentrale aufgenommen werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

ICD-10: C91.0

Indikation: B-ALL/ Burkitt Lymphom

060101\_0360-3 GMALL-B-ALL/NHL 2002 Block B (Pat. 18-55J.)

Hinweis: Block B1 (Tag 28-33), B2 (98-103)

**Chemotherapie**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
28, 98	0	Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 50mg/h	Protokolltag (PT): 28,98
29, 99	0	Vincristin	2 mg abs.	unverdünt	i.v.	B	PT: 29,99; max 2 mg abs.
29, 99	+15min	Cyclophosphamid	200 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	
29, 99	+1h 15min	Methotrexat	150 mg/m <sup>2</sup>	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	30min	PT: 29,99
29, 99	+1h 45min	Methotrexat	1 350 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	23h30min	MTX-Spiegel + Leukovorin-Rescue gemäß ALL-Bogen
29-33, 99-103	1-1-1-0	Dexamethason	3,33 mg/m <sup>2</sup>		p.o.		insges.: 10mg/m <sup>2</sup> ; PT: 29-33,99-103
29, 33, 99, 103	Gabe	Cytarabin	40 mg abs.	ad 2 ml Aqua	i.th.	B	PT: 29+33,99+103
29, 33, 99, 103	Gabe	Dexamethason	4 mg abs.	unverdünt	i.th.	B	PT: 29+33,99+103
29, 33, 99, 103	Gabe	Methotrexat	15 mg abs.	ad 3 ml Aqua	i.th.	B	PT: 29+33,99+103
30-31, 100-101	0	Cyclophosphamid	200 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	
32-33, 102-103	0	Doxorubicin	25 mg/m <sup>2</sup>	unverdünt	i.v.	B15min	PT: 32+33,102+103
32-33, 102-103	+15min	Cyclophosphamid	200 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	

Rituximab-Info auf Kurvenblatt beachten

MTX-Spiegelbestimmung und Leukovorin-Rescue gemäß Leukovorin-Rescue-Bogen ALL

**Obligate Prä- und Begleitmedikation**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-105	1-1-1-1	Amphotericin B-Susp.	500 mg		p.o.		ab Tag 1; 1Pipette = 500mg; Infektionsprophylaxe
1-105	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		ab Tag 1; Mo, Mi, Fr; Infektionsprophylaxe
28, 98	1-0-0-0	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg		p.o.		Gabe 1h vor Rituximab
28, 98	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.		während der Chemogabe
28, 98	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.	B	
28, 98	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	obligat vor Erstgabe; dann in Abh. von Verträglichkeit
29, 99	+4h 15min	Mesna/Uromitexan®	40 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	B	
29, 99	+6h	Furosemid/Lasix®	40 mg		i.v.	B	
29, 99	+8h 15min	Mesna/Uromitexan®	40 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	B	
29, 99	+12h	Furosemid/Lasix®	40 mg		i.v.	B	
29-31, 99-101	-2h	NaCl 0,9%		3000 ml	i.v.	24h	im Wechsel mit Gluc5%, insg. falls mögl. bis 3000ml/m <sup>2</sup>
29-31, 99-101	-2h	Glucose 5%		1000 ml	i.v.		im Wechsel mit NaCl 0,9%; insg. falls mögl. 3000ml/m <sup>2</sup>
29-31, 99-101	-	KCl 7,45%	20 ml		i.v.		pro 1000ml NaCl 0,9%; (K+-Zielspiegel:3,5-5,1mmol/L)
29-31, 99-101	-	NaHCO3 (8,4%)	40 ml		i.v.		pro 1000ml NaCl 0,9% Bewässerung; Ziel Urin-pH 7,5
29-31, 99-101	1-1-1-1	Natriumbicarbonat/Bicanorm®	2 g		p.o.		
29-31, 99-101	0	Mesna/Uromitexan®	40 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	B	
29-33, 99-103	-15min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	bei Emsis Dosiserhöhung auf 3mg
30-31, 100-101	+4h	Mesna/Uromitexan®	40 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	B	
30-31, 100-101	+8h	Mesna/Uromitexan®	40 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	B	
32-33, 102-103	-2h	NaCl 0,9 %		2000 ml	i.v.	24h	
32-33, 102-103	+15min	Mesna/Uromitexan®	40 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	B	
32-33, 102-103	+4h 15min	Mesna/Uromitexan®	40 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	B	
32-33, 102-103	+8h 15min	Mesna/Uromitexan®	40 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	B	

## Obligate Prä- und Begleitmedikation (Fortsetzung)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
35, 105	Gabe	G-CSF/Neupogen®	5 µg/kg		s.c.		ab Protokolltag 35, 105: 5 µg/kg (oder 150 µg/m <sup>2</sup> ) tägl., bis Granulozyten >1000/µl an aufeinanderfolg. 2 Tagen

Bedarfsmedikation Metoclopramid, bei Unverträglichkeit: 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten, Natriumbicarbonat p.o., Allopurinol, Rasburicase, Osteopenie/-porose -Prophylaxe mit Pamidronat 60mg i.v. alle 3 Monate  
 FN-Risiko >20% -> Primärprophylaxe mit Filgrastim/Neupogen® oder Pegfilgrastim/Neulasta®, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF

Kontrollen **Anthrazykline -> Gefahr der Kardiotoxizität, auf Herzfunktion achten (Herzecho)**; BB, Elektrolyte, Gerinnung, Leber- und Retentionswerte, eGFR, Flüssigkeitsbilanz, Abschluss dritter Raum, Neurotoxizität, MTX-Spiegel.

Dosisreduktion bei Zytopenie Therapiepausen (keine Dosisreduktion); siehe aktuelle GMALL Therapieempfehlung

Cave **Hepatitis-B-Virus-(HBV) Screening vor Behandlungsbeginn**: aktive Hepatitis-B- Erkrankung -> Kontraindikation Rituximab; positive Hepatitis-B-Serologie (HBsAg oder HBcAb) -> vor Behandlungsbeginn Hepatologen konsultieren.

Summendosis **Doxorubicin**: Gefahr der Kardiotoxizität; maximale Summendosis: 550mg/m<sup>2</sup>

Wechselwirkungen Protonenpumpeninhibitoren (PPI) können die MTX-Ausscheidung verzögern und so zu erhöhten MTX Plasmaspiegeln führen, daher wird empfohlen, PPI 2 Tage vor bis 2 Tage nach der MTX-Gabe zu pausieren (ggf. durch H2-Blocker, Tepilita® ersetzen). Ebenfalls Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Anwendung von MTX und NSAIDs oder Antibiotika (β-Lactam-Antibiotika, Sulfonamide, Trimetoprim, Tetracycline, Ciprofloxacin) angezeigt.

Literatur Multizentrische Therapieoptimierungsstudie für B-ALL und hochmaligne B-NHL bei Erwachsenen (GMALL-B-ALL/NHL 2002); Provencio M et al. Ann Oncol. 2006; 17(6):1027-8, www.kompetenznetz-leukaemie.de



Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken und ist Bestandteil der Studie **GMALL 2002-Studie (www.kompetenznetz-leukaemie.de)**. Die Studie ist inzwischen geschlossen und wird als Registerstudie fortgeführt. Vor Beginn der Behandlung sollte unbedingt Kontakt zur Studienzentrale aufgenommen werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**060101\_0360-3\*** **GMALL-B-ALL/NHL 2002 Block B (Pat.-55J)**

**Indikation: B-ALL/Burkitt Lymphom**

**ICD-10: C91.0**

**Hinweis:** Block B1\* (Tag 28-33), B2\* (77-82), B3\* (119-124)

**Chemotherapie**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzel dosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
28, 77, 119	0	Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 50mg/h	Protokolltag (PT): 28,77,119
29, 78, 120	Gabe	Methotrexat	12 mg abs.	ad 3ml Aqua	i.th.		PT: 29,78,120
29, 78, 120	0	Vincristin	1 mg abs.	unverdünn	i.v.	B	PT: 29,78,120; max. 2mg abs.
29, 78, 120	+1h	Methotrexat	50 mg/m <sup>2</sup>	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	30min	PT: 29,78,120
29, 78, 120	+1h 30min	Methotrexat	450 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	23h30min	MTX-Spiegel + Leukovorin-Rescue gemäß ALL-Bogen
29-31, 78-80, 120-122	0	Cyclophosphamid	200 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	
29-33, 78-82, 120-124	1-1-1-0	Dexamethason	3,33 mg/m <sup>2</sup>		p.o.		PT: 29-33,78-82,120-124;10mg/m <sup>2</sup> /d
32-33, 81-82, 123-124	0	Doxorubicin	25 mg/m <sup>2</sup>	unverdünn	i.v.	B15min	PT: 32-33,81-82,123-124
32-33, 81-82, 123-124	+15min	Cyclophosphamid	200 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	

Rituximab-Info auf Kurvenblatt beachten  
 MTX-Spiegelbestimmung und Leukovorin-Rescue gemäß Leukovorin-Rescue-Bogen ALL

**Obligate Prä- und Begleitmedikation**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzel dosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
28, 77, 119	1-0-0-0	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg		p.o.		Gabe 1h vor Rituximab während der Chemogabe
28, 77, 119	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.		
28, 77, 119	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.	B	
28, 77, 119	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	obligat vor Ersgabe; dann in Abh. v. Verträglichkeit
29, 78, 120	+6h	Furosemid/Lasix®	40 mg		i.v.	B	6h bzw. 12h nach Methotrexat
29, 78, 120	+12h	Furosemid/Lasix®	40 mg		i.v.	B	6h bzw. 12h nach Methotrexat
29-31, 78-80, 120-122	2-2-2-2	Natriumbicarbonat/Bicanorm®	1 g		p.o.		
29-31, 78-80, 120-122	-2h	NaCl 0,9%		3000 ml	i.v.	24h	im Wechsel mit Gluc5%; insg. falls mögl bis 3000ml/m <sup>2</sup>
29-31, 78-80, 120-122	-2h	Glucose 5%		1000 ml	i.v.	24h	im Wechsel mit NaCl 0,9%;insg. falls mögl. 3000ml/m <sup>2</sup>
29-31, 78-80, 120-122	-	KCl 7,45%	20 ml		i.v.		pro 1000ml NaCl 0,9%; (K+-Zielspiegel:3,5-5,1mmol/L)
29-31, 78-80, 120-122	-	NaHCO3 (8,4%)	40 ml		i.v.		pro 1000ml NaCl 0,9% Bewässerung; Ziel Urin-pH >7,5
29-31, 78-80, 120-122	0	Mesna/Uromitexan®	40 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	B	
29-31, 78-80, 120-122	+4h	Mesna/Uromitexan®	40 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	B	
29-31, 78-80, 120-122	+8h	Mesna/Uromitexan®	40 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	B	
29-33, 78-82, 120-124	-15min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	Bei Ernesis Dosiserhöhung auf 3mg
29-35, 78-84, 120-126	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®/Iorte	960 mg		p.o.		ab Tag 1; Mo,Mi,Fr; Infektionsprophylaxe
29-35, 78-84, 120-126	1-1-1-1	Amphotericin B-Susp.	500 mg		p.o.		1 Pipette = 500mg; ab Tag 1; Infektionsprophylaxe
32-33, 81-82, 123-124	-2h	NaCl 0,9 %		2000 ml	i.v.	24 h	
32-34, 81-83, 123-125	+15min	Mesna/Uromitexan®	40 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	B	
32-34, 81-83, 123-125	+4h 15min	Mesna/Uromitexan®	40 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	B	
32-34, 81-83, 123-125	+8h 15min	Mesna/Uromitexan®	40 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	B	
35, 84, 126	Gabe	G-CSF/Neupogen®	5 µg/kg		s.c.		ab Protokolltag 35(B1), 84(B2), 126(B3); 5 µg/kg (oder 150 µg/m <sup>2</sup> ) tägl., bis Granulozyten >1000/µl an 2 Tagen

**Bedarfsmedikation** Metoclopramid, bei Unverträglichkeit: 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten, Natriumbicarbonat p.o.; Allopurinol, Rasburicase, Osteopenie/-porose -Prophylaxe mit Pamidronat 60mg i.v. alle 3 Monate  
**FN-Risiko** >20%->Primärprophylaxe mit Filgrastim/Neupogen® oder Pegfilgrastim/Neulasta®, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF

Kontrollen	<b>Anthrazykline-&gt; Gefahr der Kardiotoxizität, auf Herzfunktion achten (Herzecho);</b> BB, Elektrolyte Gerinnung, Leber- und Retentionswerte, eGFR, Flüssigkeitsbilanz, Ausschluß dritter Raum, Neurotoxizität, MTX-Spiegel.
Dosisreduktion	bei Zytopenie Therapiepausen (keine Dosisreduktion); siehe aktuelle GMALL Therapieempfehlung
Cave	<b>Hepatitis-B-Virus-(HBV) Screening vor Behandlungsbeginn:</b> aktive Hepatitis-B- Erkrankung -> Kontraindikation Rituximab; positive Hepatitis-B-Serologie (HBsAg oder HBcAb)-> vor Behandlungsbeginn Hepatologen konsultieren.
Summendosis	<b>Doxorubicin:</b> Gefahr der Kardiotoxizität; max. Summendosis : 550mg/m <sup>2</sup>
Wechselwirkungen	Protonenpumpeninhibitoren (PPI) können die MTX-Ausscheidung verzögern und so zu erhöhten MTX Plasmaspiegeln führen, daher wird empfohlen, PPI 2 Tage vor bis 2 Tage nach der MTX-Gabe zu pausieren (ggf. durch H <sub>2</sub> -Blocker, Tepilta® ersetzen ). Ebenfalls Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Anwendung von MTX und NSAIDs oder Antibiotika (β-Lactam-Antibiotika, Sulfonamide, Trimetoprim, Tetracycline, Ciprofloxacin) angezeigt.
Literatur	Multizentrische Therapieoptimierungsstudie für B-ALL und hochmaligne B-NHL bei Erwachsenen (GMALL-B-ALL/NHL 2002); Provencio M et al. Ann Oncol. 2006; 17(6):1027-8, <a href="http://www.kompetenznetz-leukaemie.de">www.kompetenznetz-leukaemie.de</a>

Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken und ist Bestandteil der Studie **GMALL 2002-Studie (www.kompetenznetz-leukaemie.de)**. Die Studie ist inzwischen geschlossen und wird als **Registerstudie fortgeführt**. Vor Beginn der Behandlung sollte **unbedingt Kontakt zur Studienzentrale aufgenommen werden**. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**060101\_0360-4\_1 GMALL-B-ALL/NHL 2002 Block C (Pat.18-55J.)** **Indikation: B-ALL/Burkitt Lymphom** **ICD-10: C91.0**

**Hinweis:** Block C1 (Tag 49-54), C2 (119-124)

**Chemotherapie**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzel dosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
49, 119	0	Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 50mg/h	Protokolltag (PT): 49,119
50, 120	0	Vindesin	3 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	B 3min	maximal 5mg abs.; PT: 50,120
50, 120	+1h	Methotrexat	150 mg/m <sup>2</sup>	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	30min	>55J: 50mg/m <sup>2</sup> ; PT: 50,120
50, 120	+1h 30min	Methotrexat	1 350 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	23h30min	>55J: 450mg/m <sup>2</sup> ; MTX-Spiegelbestimmung und Leukovorin-Rescue gemäß Rescue-Bogen ALL
50-54, 120-124	1-1-1-0	Dexamethason	3,33 mg/m <sup>2</sup>		p.o.		PT: 50-54,120-124; 10 mg/m <sup>2</sup> /Tag
53, 123	0	Etoposidphosphat	250 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	Menge entspr. Etoposidanteil; PT: 53-54,123-124
54, 124	0	Cytarabin	2 g/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	3h	jew. alle 12h; >55J: 1g/m <sup>2</sup> ; PT: 54,124
54, 124	+6h	Etoposidphosphat	250 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	Menge entspr. Etoposidanteil; PT: 53-54,123-124
54, 124	+12h	Cytarabin	2 g/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	3h	jew. alle 12h; >55J: 1g/m <sup>2</sup> ; PT: 54,124

MTX-Spiegelbestimmung und Leukovorin-Rescue gemäß Leukovorin-Rescue-Bogen ALL

Rituximab-Info auf Kurvenblatt beachten

**Cave:** Keine gleichzeitige Gabe von Etoposidphosphat und Natriumbicarbonat über den gleichen Zugang

**Stammzellapherese:** bei allen Hochrisiko-Patienten ohne Familienspender nach Block C-1

**Rituximab** bei initial guter Verträglichkeit: verkürzte Infusionszeit möglich 20% der Dosis: 30min 80% der Dosis: 60min

**Obligate Prä- und Begleitmedikation**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzel dosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
49, 119	1-0-0-0	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg		p.o.		Gabe 1h vor Rituximab
49, 119	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.		während der Antikörpergabe
49, 119	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.	B	
49, 119	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	obligat vor Erstgabe; dann in Abh. v. Verträglichkeit
50, 120	+6h	Furosemid/Lasix®	40 mg		i.v.	B	
50, 120	+12h	Furosemid/Lasix®	40 mg		i.v.	B	
50-52, 120-122	-2h	NaCl 0,9%		3000 ml	i.v.	24h	im Wechsel mit Gluc 5%, mind. 3000ml/m <sup>2</sup> insgesamt
50-52, 120-122	-2h	Glucose 5%		1000 ml	i.v.	24h	im Wechsel mit NaCl 0,9%, mind. 3000ml/m <sup>2</sup> insg.
50-52, 120-122	-	KCl 7,45%	20 ml		i.v.		pro 1000ml NaCl 0,9%; (K+-Zielspiegel:3,5-5,1mmol/L)
50-52, 120-122	-	NaHCO3 (8,4%)	40 ml		i.v.		pro 1000ml NaCl 0,9% Bewässerung; Ziel Urin-pH >7,5
50, 53-54, 120, 123-124	-15min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	bei Emetis Dosiserhöhung auf 3 mg
50-54, 120-124	2-2-2-2	Natriumbicarbonat/Bicarnorm®	1 g		p.o.		
50-56, 120-126	1-1-1-1	Amphotericin B-Susp.	500 mg		p.o.		ab Tag 1; 1 Pipette = 500mg; Infektionsprophylaxe
50-56, 120-126	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		ab Tag 1; Mo,Mi,Fr; Infektionsprophylaxe
53, 123	-15min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	12h	
54, 124	+5h 45min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	bei Emetis Dosiserhöhung auf 3 mg
54, 124	+11h 45min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	bei Emetis Dosiserhöhung auf 3 mg
54-55, 124-125	1-1-1-1	Dexa-Sine SE® Augentropfen	2 Trpf.		i.o.		alle 6 Stunden
54-56, 124-126	kontinuierlich	NaCl 0,9 %		2000 ml	i.v.	24h	
56, 126	Gabe	G-CSF/Neupogen®	5 µg/kg		s.c.		ab Protokolltag 56(C1), 126(C2): 5 µg/kg (oder 150 µg/m <sup>2</sup> ) tägl., bis Granulozyten >1000/µl an 2 aufeinanderfolg. Tagen

**Bedarfsmedikation** Metoclopramid; bei Unverträglichkeit Ersatz durch 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten; Allopurinol, Rasburicase; Natriumbicarbonat, Osteopenie/-porose -Prophylaxe mit Pamidronat 60mg i.v. alle 3 Monate

FN-Risiko	>20% -> Primärprophylaxe mit Filgrastim/Neupogen® oder Pegfilgrastim/Neulasta®, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF
Kontrollen	<b>Anthrazykline</b> -> <b>Gefahr der Kardiotoxizität, auf Herzfunktion achten (Herzecho)</b> , BB, Elektrolyte, Leberwerte, eGFR, Flüssigkeitsbilanz, Ausschluß dritter Raum, Neurotoxizität, MTX-Spiegel
Dosisreduktion	bei Zytopenie Therapiepausen (keine Dosisreduktion); siehe aktuelle GMALL Therapieempfehlung
Cave	<b>Hepatitis-B-Virus-(HBV) Screening vor Behandlungsbeginn</b> : aktive Hepatitis-B-Erkrankung -> Kontraindikation Rituximab; positive Hepatitis-B-Serologie (HBsAg oder HBcAb)-> vor Behandlungsbeginn Hepatologen konsultieren.
Summendosis	<b>Doxorubicin</b> : Gefahr der Kardiotoxizität; maximale Summendosis: 550mg/m <sup>2</sup>
Wechselwirkungen	Protonenpumpeninhibitoren (PPI) können die MTX-Ausscheidung verzögern und so zu erhöhten MTX Plasmaspiegeln führen, daher wird empfohlen, PPI 2 Tage vor bis 2 Tage nach der MTX-Gabe zu pausieren (ggf. durch H <sub>2</sub> -Blocker, Tepalta® ersetzen). Ebenfalls Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Anwendung von MTX und NSAIDs oder Antibiotika (β-Lactam-Antibiotika, Sulfonamide, Trimetoprim, Tetracycline, Ciprofloxacin) angezeigt. Keine parallele Gabe von Vindesin und Azolen.
Literatur	Multizentrische Therapieoptimierungsstudie für B-ALL und hochmaligne B-NHL bei Erwachsenen (GMALL-B-ALL/NHL 2002); Provencio M et al. Ann Oncol. 2006; 17(6):1027-8, www.kompetenznetz-leukaemie.de

Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken und ist Bestandteil der Studie GMALL 2002-Studie ([www.kompetenznetz-leukaemie.de](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de)). Die Studie ist inzwischen geschlossen und wird als Registerstudie fortgeführt. Vor Beginn der Behandlung sollte unbedingt Kontakt zur Studienzentrale aufgenommen werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

060101\_0360-4\_2 GMALL-B-ALL/NHL 2002 Block C (Pat.>55J.) **Indikation: B-ALL/Burkitt Lymphom** ICD-10: C91.0

Hinweis: Block C1 (Tag 49-54), C2 (119-124)

**Chemotherapie**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
49, 119	0	Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 50mg/h	Blocktag 1 (Protokolltag 49,119)
50, 120	0	Vindesin	3 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	B	max. 5mg abs., Blocktag 2 (Protokolltag 50,120)
50, 120	+1h	Methotrexat	50 mg/m <sup>2</sup>	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	30min	Blocktag 2 (Protokolltag 50,120)
50, 120	+1h 30min	Methotrexat	450 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	23h30min	Blocktag 2 (Protokolltag 50,120)
50-54, 120-124	1-1-1-0	Dexamethason	3,33 mg/m <sup>2</sup>		p.o.		3 Gaben, insgesamt=10 mg/m <sup>2</sup> , Blocktag 2-6 (Protokolltag 50-54,120-124)
53, 123	0	Etoposidphosphat	250 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	Menge entspricht Etoposidanteil, Blocktag 5-6 (Protokolltag 53-54,123-124)
54, 124	0	Cytarabin	1 g/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	3h	jeweils alle 12h, Blocktag 6 (Protokolltag 54,124)
54, 124	+6h	Etoposidphosphat	250 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	Menge entspricht Etoposidanteil, Blocktag 5-6 (Protokolltag 53-54,123-124)
54, 124	+12h	Cytarabin	1 g/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	3h	jeweils alle 12h, Blocktag 6 (Protokolltag 54,124)

Rituximab-Info auf Kurvenblatt beachten

MTX-Spiegelbestimmung und Leukovorin-Rescue gemäß Leukovorin-Rescue-Bogen ALL

**Caue:** Keine gleichzeitige Gabe von Etoposidphosphat und Natriumbicarbonat über den gleichen Zugang

**Stammzellapherese:** bei allen Hochrisiko-Patienten ohne Familienspender nach Block C1

**Obligate Prä- und Begleitmedikation**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
49, 119	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.		während der Chemogabe
49, 119	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.	B	
49, 119	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	obligat vor Erstgabe; dann in Abh. v. Verträglichkeit
49, 119	1-0-0-0	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg		p.o.		Gabe 1h vor Rituximab
50, 120	+6h	Furosemid/Lasix®	40 mg		i.v.	B	
50, 120	+12h	Furosemid/Lasix®	40 mg		i.v.	B	
50-52, 120-122	-2h	NaCl 0,9%		3000 ml	i.v.	24h	im Wechsel mit Glucose 5%; mindestens 3000ml/m <sup>2</sup>
50-52, 120-122	-2h	Glucose 5%		1000 ml	i.v.	24h	im Wechsel mit NaCl; mindestens 3000ml/m <sup>2</sup>
50-52, 120-122	-	KCl 7,45%	20 mmol		i.v.		in Bewässerung, 20ml KCl 7,45%/1000ml NaCl; k+-Kontrollen
50-52, 120-122	-	NaHCO3 (8,4%)	40 mmol		i.v.		in Bewässerung 40ml NaHCO3 (8,4%)/1000ml NaCl; Ziel Urin-pH >7,5
50, 53-54, 120, 123-124	-15min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	
50-54, 120-124	1-1-1-1	Amphotericin B-Susp./Ampho-Moronat®	500 mg		p.o.		ab Tag 1; 1 Pipette = 500mg; Infektionsprophylaxe
50-54, 120-124	2-2-2-2	Natriumhydrogencarbonat/Kaiser Natron	1 g		p.o.		
50-56, 120-126	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		ab Tag 1; Mo,Mi,Fr; Infektionsprophylaxe
53, 123	-15min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	12h	
54, 124	+5h 45min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	
54, 124	+11h 45min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	
54-55, 124-125	1-1-1-1-1-1	Dexa-Sine SE® Augentropfen	2 Trpf.		i.o.		alle 6 Stunden
54-56, 124-126	kontinuierlich	NaCl 0,9 %		2000 ml	i.v.	24h	
56, 126	0	G-CSF/Neupogen®	5 µg/kg		s.c.		bis Granulozyten >1.000/µl an 2 Tagen, 5µg/kg (oder 150 µg/m <sup>2</sup> ), ab Blocktag 8 (Protokolltag 56,126)

Bedarfsmedikation	Metoclopramid/Paspertin® p.o. oder i.v.; bei Unverträglichkeit Ersatz durch 5-HT3-Antagonisten; Allopurinol/Zyloric®, Rasburicase/Fasturtec®, Natriumbicarbonat, Osteopenie/-porose -Prophylaxe mit Pamidronat 60mg i.v. alle 3 Monate
FN-Risiko	>20% -> Primärprophylaxe mit Filgrastim/Neupogen® oder Pegfilgrastim/Neulasta®, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF
Kontrollen	Blutbild, Elektrolyte, Leberwerte, Gerinnung, Retentionswerte, eGFR, Flüssigkeitsbilanz, Ausschuß dritter Raum, Neurotoxizität, MTX-Spiegel
Dosisreduktion	bei Zytopenie Therapiepausen (keine Dosisreduktion); siehe Studienprotokoll
Cave	<b>Hepatitis-B-Virus-(HBV) Screening vor Behandlungsbeginn:</b> aktive Hepatitis-B- Erkrankung -> Kontraindikation Rituximab; positive Hepatitis-B-Serologie (HBsAg oder HbCAb)-> vor Behandlungsbeginn Hepatologen konsultieren.
Wechselwirkungen	Protonenpumpeninhibitoren (PPI) können die MTX-Ausscheidung verzögern und so zu erhöhtem MTX Plasmaspiegel führen, daher wird empfohlen, PPI 2 Tage vor bis 2 Tage nach der MTX-Gabe zu pausieren (ggf. durch H2-Blocker, Tepilla® ersetzen ). Ebenfalls Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Anwendung von MTX und NSAIDs oder Antibiotika (β-Lactam-Antibiotika, Sulfonamide, Trimetoprim, Tetracycline, Ciprofloxacin) angezeigt.
Literatur	siehe Multizentrische Therapieoptimierungsstudie für B-ALL und hg B-NHL bei Erwachsenen (GMALL-B-ALL/NHL 2002) Stand 12.08.2002

Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken und ist Bestandteil der Studie **GMALL 2002-Studie (www.kompetenznetz-leukaemie.de)**. Die Studie ist inzwischen geschlossen und wird als Registerstudie fortgeführt. Vor Beginn der Behandlung sollte unbedingt Kontakt zur Studienzentrale aufgenommen werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**060101\_0360-5 GMALL-B-ALL/NHL 2002 Konsolidierung** **Indikation: B-ALL/Burkitt Lymphom** **ICD-10: C91.0**

**Chemotherapie**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
140, 161	0	Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 50mg/h	Blocktag 01 (Protokolltag 140, 161)

**Rituximab**  
bei initial guter Verträglichkeit:  
verkürzte Infusionszeit möglich  
20% der Dosis: 30min  
80% der Dosis: 60min

Infusionsgeschwindigkeit Rituximab:  
**Erstgabe:** beginnen mit **50mg/h** für 1 h; danach bei guter Verträglichkeit alle 30min um 50mg/h steigern bis max. 400mg/h.  
**Folgegaben bei komplikationsfreier Erstgabe und nach Ausschluss Risikopatient:** Gesamtdosis innerhalb 90min geben.  
**Risikopatienten** (max. Tumorlast, Herz-Kreislauf/resp. Erkrankungen, AK-Unverträglichkeit); beginnen mit **25mg/h** für 1h danach alle 30 min um 25mg/h bis max. 200mg/h steigern.  
**Überwachung:** erste Stunde alle 15min: RR, HF, Atemfrequenz, Temp., danach 1x/h; NOTFALLWAGEN bereithalten.  
Bei allergischer/anaphylaktischer Reaktion (Schüttelfrost, Fieber etc.) **SOFORTIGER** Infusionsstopp, evtl. Glukokortikoide, intensivmed. Maßnahmen. Bei Symptombesserung langsame Wiederaufnahme; halbierte Inf.-geschwindigkeit der Erstgabe.

**Obligate Prä- und Begleitmedikation**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
140, 161	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		ab Tag 1; Mo,Mi,Fr; Infektionsprophylaxe
140, 161	1-0-0-0	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg		p.o.		1h vor Rituximab
140, 161	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.	*	*während der Chemogabe
140, 161	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.	B	
140, 161	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	vor Rituximab-Erstgabe obligat; bei Folgegaben in Abhängigkeit von Verträglichkeit

**Bedarfsmedikation** Solu-Decortin® 50 mg i.v. vor und während Rituximab

**FN-Risiko** < 10% -> je nach Risikoabwägung, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF

**Kontrollen** Harnsäure, Retentionswerte; während Infusion; Zeichen der Unverträglichkeit/Anaphylaxie, besonders bei Leukozyten > 50 000/µl

**Dosisreduktion** bei Zytopenie Therapiepausen (keine Dosisreduktion); siehe aktuelle GMALL Therapieempfehlung

**Cave** **Hepatitis-B-Virus-(HBV) Screening vor Behandlungsbeginn:** aktive Hepatitis-B-Erkrankung -> Kontraindikation Rituximab; positive Hepatitis-B-Serologie (HBsAg oder HBcAb)-> vor Behandlungsbeginn Hepatologen konsultieren.

**Literatur** Multizentrische Therapieoptimierungsstudie für B-ALL und hochmaligne B-NHL bei Erwachsenen (GMALL-B-ALL/NHL 2002); Provencio M et al. Ann Oncol. 2006; 17(6):1027-8, www.kompetenznetz-leukaemie.de

Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken und ist Bestandteil der Studie **GMALL 07/2003-Studie (www.kompetenznetz-leukaemie.de)**. Die Studie ist inzwischen geschlossen und wird als **Registerstudie fortgeführt**. Vor Beginn der Behandlung sollte unbedingt Kontakt zur Studienzentrale aufgenommen werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**660101\_0400-1** **GMALL 07/2003 Vorphase, Studie**

Hinweis: MTX(1th)/Dexa/Cyclo

**Indikation: ALL**

**ICD-10: 91.0**

#### Chemotherapie

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	Gabe	Methotrexat	15 mg abs.	ad 3 ml Aqua	i.th.	B	vor systemischer Therapie
1-5	1-1-1-0	Dexamethason	3,33 mg/m <sup>2</sup>		p.o.		3 Einzeldosen, insgesamt 10mg/m <sup>2</sup>
3-5	0	Cyclophosphamid	200 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	

**BCR-ABL- und CD20-Status** entscheiden über weitere Therapie:  
(Bei Verzögerung der Befunderstellung kann der Beginn von Induktionsphase I um max. 3 Tage verschoben werden)

**CD20+ > 20% und GMALL 07/2003+Rituximab**

**BCR-ABL+**  
GMALL 07/2003 mit Imatinib parallel zur Induktionstherapie

**alle anderen ALL-Patienten**  
GMALL 07/2003

**Tag 1:**  
Liquorpunktion: Verschiebung bei Thrombozyten < 20 000 trotz Substitution, manifestierten Gerinnungsstörungen, hoher Leukozyten-/Blastenzahl im peripheren Blutbild Knochenmarkpunktion, Einsendung MRD

bei initialer Granulozytopenie < 500/μl;  
G-CSF 5μg/kg s.c. ab Tag 1

#### Obligate Prä- und Begleitmedikation

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-5	1-1-1-1	Amphotericin B-Susp./Ampho-Moronat®	5 ml		p.o.		5ml = 500mg
1-5	1-0-0-0	Sucralfat/Ulcogant Btl.®	1 Btl.		p.o.		
1-5	1-0-0-0	Allopurinol/Zyloric®	300 mg		p.o.		Dosis nach Harnsäurewert
1-5	-30min	NaCl 0,9 %		2000 ml	i.v.	24h	
1-5	-	NaHCO3 (8,4%)	40 ml	in NaCl 0,9%	i.v.		40 ml NaHCO3 (8,4%) / 1000 ml NaCl 0,9%; Ziel Urin-pH > 7,4
1-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		ab Tag 1 Mo,Mi,Fr
3-5	-30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	15min	
3-5	0	Mesna/Uromitexan®	40 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	15min	
3-5	+4h	Mesna/Uromitexan®	40 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	15min	
3-5	+8h	Mesna/Uromitexan®	40 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	15min	

Bedarfsmedikation

Allopurinol/Zyloric® nach Harnsäurewert; Alkalisierung; Metoclopramid/Paspertin® p.o. oder i.v.; Osteopenie/-porose -Prophylaxe mit Pamidronat 60mg i.v. alle 3 Monate

FN-Risiko 10-20% -> je nach Risikoabwägung als Primärprophylaxe, bei FN im 1. Zyklus als Sekundärprophylaxe, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF

Kontrollen Blutbild, Elektrolyte, Retentionswerte, eGFR, Harnsäure, LDH, Flüssigkeitsbilanz, Leberwerte

Dosisreduktion siehe Dosismodifikationstabelle

Literatur Siehe aktuelle Therapieempfehlung der GMALL Studiengruppe: [www.kompetenznetz-leukaemie.de](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de)



Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken und ist Bestandteil der Studie **GMALL 07/2003-Studie (www.kompetenznetz-leukaemie.de)**. Die Studie ist inzwischen geschlossen und wird als **Registerstudie** fortgeführt. **Vor Beginn der Behandlung sollte unbedingt Kontakt zur Studienzentrale aufgenommen werden**. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**ICD-10: 91.0**

**Indikation: ALL**

**060101\_0400-2.2 GMALL 07/2003 Induktion I (<55J), Studie**

Hinweis: DEXAVCR/DNR/ASP

**Chemotherapie**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
6, 13	+15min	Daunorubicin	45 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	B 15min	>55J: 30mg/m <sup>2</sup>
6-7, 13-16	1-1-1-0	Dexamethason	3,33 mg/m <sup>2</sup>		p.o.		3 Einzelosen, insgesamt 10 mg/m <sup>2</sup> ; kein Ausschleichen
6, 13, 20	0	Vincristin	2 mg abs.	unverdünnt	i.v.	B	max. 2 mg absolut
7, 14	0	Daunorubicin	45 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	B 15min	>55J: 30mg/m <sup>2</sup>
20	+15min	PEG-Asparaginase/Oncaspar®	2 000 U/m <sup>2</sup>	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	2h	max. 1 Ampulle (entspr. 3750U); >55J: 1000U/m <sup>2</sup>

Patienten mit initial Granulozyten <500/µl (bei Diagnose oder Tag 1-5); bei CR oder PR an Tag 11; ggf. Verschiebung der Therapie ab Tag 11 (Daunorubicin/Dexamethason/Vincristin) bis Granulozyten >500/µl (maximal 1 Woche)

bei Therapieversagen/Progredienz: Therapiefortsetzung

**Achtung PEG-Asparaginase:** bei Patienten mit **Steatosis hepatis** in Ultraschall- oder CT-Befund oder **BMI>30**  
Rücksprache mit der Studienzentrale vor der PEG-Asparaginase-Gabe

**Achtung: Strahlentherapie anmelden**  
KM-Punktion Tag 0 und 11

**Bestimmung der Asparaginase-Aktivität**  
Probenabnahme (ca. 5 ml Serum) am Tag nach der Gabe von PEG-Asparaginase, weitere Proben im Abstand von 1 Woche (± 1d wegen Wochenende etc.)  
→ an Tag 21, 27, 34, ggf. fortsetzen bis die Aktivität < 50 U/l liegt.  
Einsendeschreiben und weitere Informationen unter [http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/studiengruppen/gmall/asparaginase/asp\\_aktivitaetsmessung](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/studiengruppen/gmall/asparaginase/asp_aktivitaetsmessung)

**Wenn Ph/ bcr-abl positiv:**  
Imatinib/Glivec® 600mg/d p.o. ab Induktion 1 bis TX  
Monitoring auf Hepatotoxizität erforderlich  
Kein Daunorubicin

**Knochenmarkpunktion** Tag 0 und 11:  
Tag 0 (Diagnose): MRD-Bestimmung einschicken  
(siehe aktuelle GMALL Therapieempfehlung)  
Tag 11: Remissionskontrolle (Blasentanteil)

**Obligate Prä- und Begleitmedikation**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-19	1-0-0-0	Sucralfat/Ulcogant Bli®	1 Bli.		p.o.		
1-20	1-1-1-1	Amphotericin B-Susp./Ampho-Moronat®	5 ml		p.o.		5ml = 500mg
6-7, 13-14	-15min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	4h	
6-7, 13-14	-15min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	
6-14	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		kontinuierlich Mo,Mi,Fr ab Tag 6: 5µg/kg (oder 150 mg/m <sup>2</sup> ) tägl., bis Granulozyten >1 000/µl an 2 Tagen. Bei initialer Granulozytopenie<500/µl ab Tag 1
6-20	1-0-0-0	G-CSF/Neupogen®	5 µg/kg		s.c.		
20	-15min	Metoclopramid/Paspertin®/Gastrozil®	50 mg		i.v.	B15min	
20	-15min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.	2h	
20	+4h	Metoclopramid/Paspertin®/Gastrozil®	50 mg		i.v.	B15min	

**Bedarfsmedikation**  
Metoclopramid/Paspertin® p.o. oder i.v., Granisetron/Kevatril® i.v.; Heparin/Liquemim® i.v.; Allopurinol/Zyloric®, Lactulose/Bifltera® Osteopenie/-porose - Prophylaxe mit Pamidronat 60mg i.v. alle 3 Monate

**FN-Risiko**  
Kontrollen >20% -> Primärprophylaxe mit Filgrastim/Neupogen® oder Pegfilgrastim/Neulasta®, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF  
Blutbild, Elektrolyte: während Asparaginase-Gabe: täglich Quick, PTT, Fibrinogen, AT III, BZ, ; 2x/Woche Amylase, Lipase, AP, Bilirubin, Transaminasen; Monomer-Bestimmung ab d6 der Asparaginase-Gabe, Asparaginase-Spiegel; Nieren- u. Neurotoxizität.

**Dosisreduktion**  
**Asparaginase:** Fibrinogen <80mg/dl -> FFP-Gabe; Quick <30% und Fibrinogen <50mg/dl -> FFP-Gabe und keine L-Asparaginase; AT III-Absfall (<70%) oder positive Fibrinomere-> Heparin/Liquemim® 5 000IE/24h, Kontraindikation: Thromboseeigung, schwere Gerinnungsstörung, Leberschädigung, Z.n. Pankreatitis; **Daunorubicin:** DR auf 50%, wenn Bilirubin >2mg/dl, Kontraindikation bei Bilirubin >5mg/dl; **Vincristin:** DR bei Neurotoxizität und Leberinsuffizienz, Kontraindikation bei Bilirubin >5 mg/dl - außer bei Hämolyse; Details siehe aktuelle GMALL Therapieempfehlung

**Summendosis**  
**Daunorubicin** >550mg/m<sup>2</sup>; Gefahr der Kardiotoxizität

**Literatur**  
Siehe aktuelle Therapieempfehlung der GMALL Studiengruppe: [www.kompetenznetz-leukaemie.de](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de); Provencio M et al., Ann Oncol 2006; 17(6):1027-8

Diese Zytostatikatherapie birgt leichte Risiken und ist Bestandteil der Studie **GMALL 07/2003-Studie (www.kompetenznetz-leukaemie.de)**. Die Studie ist inzwischen geschlossen und wird als Registerstudie fortgeführt. Vor Beginn der Behandlung sollte unbedingt Kontakt zur Studienzentrale aufgenommen werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**060101\_0400-2\_4 GMALL 07/2003 Induktion I (>55J), Studie**

**Hinweis:** DEXAVCR/DNR/ASP

**Indikation:** ALL

**ICD-10: 91.0**

### Chemotherapie

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzeldosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
6, 13	+15min	Daurorubicin	30 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	B 15min	
6-7, 13-16	1-1-1-0	Dexamethason	3,33 mg/m <sup>2</sup>		p.o.	B	3ED: insgesamt 10 mg/m <sup>2</sup> , kein Ausschleichen
6, 13, 20	0	Vincristin	2 mg abs.	unverdünn	i.v.	B	max. 2mg absolut
7, 14	0	Daurorubicin	30 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	B 15min	
20	0	PEG-Asparaginase/Oncaspar®	1 000 U/m <sup>2</sup>	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	2h	max. 3750 U (entspr. 1 Ampulle), alle > 55J. Asparaginase 1000U/m <sup>2</sup>

**Bestimmung der Asparaginase-Aktivität**  
 Probenabnahme (ca. 5 ml Serum) am Tag nach der Gabe von PEG-Asparaginase, weitere Proben im Abstand von 1 Woche (± 1d wegen Wochenende etc.)  
 → an Tag 21, 27, 34, ggf. fortsetzen bis die Aktivität < 50 U/l liegt.  
 Einsendeschein und weitere Informationen unter  
[http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/studiengruppen/gmall/asparaginase/asp\\_aktivitaetsmessung](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/studiengruppen/gmall/asparaginase/asp_aktivitaetsmessung)

**Achtung:** Knochenmarkpunktion Tag 0 und 11;  
 Tag 0 (Diagnose): Proben zur MRD-Bestimmung einschicken (siehe aktuelle GMALL Therapieempfehlung)  
 Tag 11: Remissionskontrolle (Blastenanteil)

Patienten mit initial Granulozyten <500/µl (bei Diagnose oder Tag 1-5): bei CR oder PR an Tag 11: ggf. Verschiebung der Therapie ab Tag 11 (Daurorubicin/Dexamethason/Vincristin) bis Granulozyten >500/µl (maximal 1 Woche) bei Therapieversagen/Progradienz: Therapiefortsetzung

**Achtung:** Strahlentherapie anmelden KM-Punktion Tag 0 und 11

**Achtung PEG-Asparaginase:** bei Patienten mit **Steatosis hepatis** in Ultraschall- oder CT-Befund oder **BMI>30** Rücksprache mit der Studienzentrale vor der PEG-Asparaginase-Gabe

### Obligate Prä- und Begleitmedikation

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzeldosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-20	1-1-1-1	Amphotericin B-Susp./Ampho-Moronat®	5 ml		p.o.		5ml = 500mg; bis Granulozyten >500/µl
1-20	1-0-0-0	Sucralfat/Ulcogant Bti®	1 Btl.		p.o.		
1-20	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Bactrim® forte	960 mg		p.o.		Mo,Mi,Fr
6-7, 13-14	-15min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	4h	
6-7, 13-14	-15min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	
6-20	1-0-0-0-0	G-CSF/Neupogen®	5 µg/kg		s.c.		bei initialer Granulozytopenie <500/µl ab Tag 1, 5µg/kg (oder 150 mg/m <sup>2</sup> )
20	-15min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.	2h	
20	-15min	Metoclopramid/Paspertin®/Gastrostil®	50 mg		i.v.	B15min	
20	+4h	Metoclopramid/Paspertin®/Gastrostil®	50 mg		i.v.	B15min	

**Bedarfsmedikation**

Metoclopramid/Paspertin® p.o. oder i.v.; Granisetron/Kevatril® i.v.; Heparin/Liquemin® 2500-10.000IE i.v., Allopurinol/Zyloric®, Lactulose/Bifiteral®, Osteopenie/-porose -Prophylaxe mit Pamidronat 60mg i.v. alle 3 Monate

**FN-Risiko** 10-20% → je nach Risikoabwägung als Primärprophylaxe, bei FN im 1. Zyklus als Sekundärprophylaxe, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF

**Kontrollen** Blutbild, Elektrolyte; während Asparaginase-Gabe: täglich Quick, PTT, Fibrinogen, AT III, BZ; 2x/Woche Amylase, Lipase, AP, Bilirubin Transaminasen; Monomer-Bestimmung ab d6 der Asparaginase-Gabe, Asparaginase-Spiegel; Nieren- u. Neurotoxizität

**Dosisreduktion** Asparaginase: Fibrinogen <80mg/dl → FFP-Gabe; Quick <30% und Fibrinogen <50mg/dl → FFP-Gabe und keine L-Asparaginase; AT III-Ablfall (<70%) oder positive Fibrinmonomere → Heparin/Liquemin® 5000IE/24h, Kontraindikation: Thrombozytose, schwere Gerinnungsstörung, Leberschädigung, Z.n. Pankreatitis; Daunorubicin: DR auf 50%, wenn Bilirubin >2mg/dl, Kontraindikation bei Bilirubin >5mg/dl; Vincristin: DR bei Neurotoxizität und Leberinsuffizienz, Kontraindikation bei Bilirubin >5 mg/dl - außer bei Hämolysen; Details siehe Studieninformation

**Summendosis** **Daurorubicin** > 550mg/m<sup>2</sup>; **Gefahr der Kardiotoxizität: Vincristin** 5-20mg/m<sup>2</sup>; **Gefahr der Neurotoxizität**

**Literatur** Siehe aktuelle Therapieempfehlung der GMALL Studiengruppe: [www.kompetenznetz-leukaemie.de](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de)

Diese Zytostatikatherapie birgt leichte Risiken und ist Bestandteil der Studie **GMALL 07/2003-Studie (www.kompetenznetz-leukaemie.de)**. Die Studie ist inzwischen geschlossen und wird als Registerstudie fortgeführt. Vor Beginn der Behandlung sollte unbedingt Kontakt zur Studienzentrale aufgenommen werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**ICD-10: 91.0**

**Indikation: ALL**

**060101\_0400-2\_1 GMALL 07/2003 Induktion I (<55J) Ph/(bcr-abl) positiv, Studie**

**Hinweis:** DEXAVCR/ASP

**Chemotherapie**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
6-7, 13-16	1-1-1-0	Dexamethason	3,33 mg/m <sup>2</sup>		p.o.		3ED: insgesamt =10 mg/m <sup>2</sup> , kein Ausschleichen
6-20	1-0-0-0	Imatinib	600 mg abs./d		p.o.		durchgehend bis zur Transplantation
6, 13, 20	0	Vincristin	2 mg abs.	unverdünnt	i.v.	B	max. 2 mg absolut
20	0	PEG-Asparaginase/Oncaspat®	2 000 U/m <sup>2</sup>	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	2h	<55J, max. 1 Ampulle (entspr. 3750U)

**Bestimmung der Asparaginase-Aktivität**  
 Probenabnahme (ca. 5 ml Serum) am Tag nach der Gabe von PEG-Asparaginase, weitere Proben im Abstand von 1 Woche (± 1d wegen Wochenende etc.)  
 → an Tag 21, 27, 34, ggf. fortsetzen bis die Aktivität < 50 U/l liegt.  
 Einsendeschreiben und weitere Informationen unter  
[http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/studiengruppen/gmall/asparaginase/asp\\_aktivitaetsmessung](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/studiengruppen/gmall/asparaginase/asp_aktivitaetsmessung)

**Wenn Ph/ bcr-abl positiv :**  
 Imatinib/Glivec® 600mg/d p.o. ab Induktion 1 bis Tx  
**Monitoring auf Hepatotoxizität erforderlich**  
 Kein Daunorubicin  
**Achtung PEG-Asparaginase:** bei Patienten mit Steatosis hepatis in Ultraschall- oder CT-Befund oder BMI>30  
 Rücksprache mit der Studienzentrale vor der PEG-Asparaginase-Gabe

**Achtung:** Knochenmarkpunktion Tag 0 und 11:  
 Tag 0 (Diagnose): Proben zur MRD-Bestimmung einschicken (siehe aktuelle GMALL Therapieempfehlung)  
 Tag 11: Remissionskontrolle (Blastenanteil)

**Achtung:** Strahlentherapie anmelden KM-Punktion Tag 0 und 11

Patienten mit initial Granulozyten <500/µl (bei Diagnose oder Tag 1-5): bei CR oder PR an Tag 11: ggf. Verschiebung der Therapie ab Tag 11 (Daunorubicin/Dexamethason/Vincristin) bis Granulozyten >500/µl (maximal 1 Woche) bei Therapieversagen/Progression: Therapiefortsetzung

**Hepatitis-B-Virus-(HBV) Screening vor TKIs-Behandlungsbeginn:**  
 → positive Hepatitis-B-Serologie: vor Behandlungsbeginn Hepatologen konsultieren  
 → bei Träger von HBV, die eine Behandlung mit BCR-ABL TKIs benötigen: engmaschige Überwachung auf Zeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion während der Behandlung und für einige Monate nach dem Absetzen der Behandlung.

**Obligate Prä- und Begleitmedikation**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-19	1-0-0-0	Sucralfat/Ulcogant Btl®	1 Btl.		p.o.		
1-20	1-1-1-1	Amphotericin B-Susp./Ampho-Moronal®	5 ml		p.o.		5ml = 500mg; bis Granulozyten >500/µl
6, 13	-15min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.	2h	
6-20	1-0-0-0	G-CSF/Neupogen®	5 µg/kg		s.c.		(bis Granulozyten>1.000/µl an 2 Tagen), (5µg/kg oder 150 mg/m <sup>2</sup> ), bei initialer Granulozytopenie-<500/µl.ab Tag 1
20	-15min	Metoclopramid/Paspertin®/Gastroil®	50 mg		i.v.	B15min	
20	-15min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.	2h	
20	+4h	Metoclopramid/Paspertin®/Gastroil®	50 mg		i.v.	B15min	

**Bedarfsmedikation** Metoclopramid/Paspertin® p.o. oder i.v., Granisetron/Kevatril® i.v.; Heparin/Liquemin® 2500-10.000IE i.v., Allopurinol/Zyloric®, Lactulose/Bifiteral® Osteopenie/-porose -Prophylaxe mit Pamidronat 60mg i.v. alle 3 Monate

**FN-Risiko** > 20% → Primärprophylaxe mit Filgrastim/Neupogen® oder Pegfilgrastim/Neulasta®, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF

**Kontrollen** Blutbild, Elektrolyte: während Asparaginase-Gabe: täglich Quick, PTT, Fibrinogen, AT III, BZ, ; 2x/Woche Amylase, Lipase; AP, Bilirubin, Transaminasen; Monomer-Bestimmung ab d6 der Asparaginase-Gabe, Asparaginase-Spiegel; Nieren- u. Neurotoxizität

**Dosisreduktion** Asparaginase: Fibrinogen < 80mg/dl → FFP-Gabe; Quick <30% und Fibrinogen <50mg/dl → FFP-Gabe und keine L-Asparaginase; AT III-Abfall (<70%) oder positive Fibrinmonomere → Heparin/Liquemin® 5000IE/24h, Kontraindikation : Thrombosenneigung, schwere Gerinnungsstörung, Leberschädigung, Z.n. Pankreatitis; Daunorubicin: DR auf 50%, wenn Bilirubin >2mg/dl, Kontraindikation bei Bilirubin >5mg/dl; Vincristin: DR bei Neurotoxizität und Leberinsuffizienz, Kontraindikation bei Bilirubin >5 mg/dl - außer bei Hämoanalyse; Details siehe Studienprotokoll

**Literatur** Siehe aktuelle Therapieempfehlung der GMALL Studiengruppe: www.kompetenznetz-leukaemie.de

Diese Zytostatikatherapie birgt leichte Risiken und ist Bestandteil der Studie **GMALL 07/2003-Studie (www.kompetenznetz-leukaemie.de)**. Die Studie ist inzwischen geschlossen und wird als Registerstudie fortgeführt. Vor Beginn der Behandlung sollte unbedingt Kontakt zur Studienzentrale aufgenommen werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**060101\_0400-2\_3 GMALL 07/2003 Induktion I (>55J), Ph/(bcr-abl) positiv, Studie** **ICD-10: 91.0**

**Hinweis:** DEXAVCR/ASP **Indikation: ALL**

**Chemotherapie**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
6-7, 13-16	1-1-1-0	Dexamethason	3,33 mg/m <sup>2</sup>		p.o.		3ED: insgesamt 10 mg/m <sup>2</sup> , kein Ausschleichen
6-20	1-0-0-0	Imatinib	600 mg abs./d		p.o.		
6, 13, 20	0	Vincristin	2 mg abs.	unverdünnt	i.v.	B	max. 2mg absolut
20	0	PEG-Asparaginase/Oncaspat®	1 000 U/m <sup>2</sup>	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	2h	max. 3750 U (entspr. 1 Ampulle)

**Bestimmung der Asparaginase-Aktivität**  
 Probenabnahme (ca. 5 ml Serum) am Tag nach der Gabe von PEG-Asparaginase, weitere Proben im Abstand von 1 Woche (± 1d wegen Wochenende etc.)  
 → an Tag 21, 27, 34, ggf. fortsetzen bis die Aktivität < 50 U/l liegt.  
 Einsendeschien und weitere Informationen unter  
[http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/studiengruppen/gmall/asparaginase/asp\\_aktivitaetsmessung](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/studiengruppen/gmall/asparaginase/asp_aktivitaetsmessung)

**Wenn Ph/ bcr-abl positiv :**  
 Imatinib/Glivec® 600mg/d p.o. ab Induktion 1 bis Tx  
**Monitoring auf Hepatotoxizität erforderlich**  
 Kein Daunorubicin  
**Achtung PEG-Asparaginase:** bei Patienten mit **Steatosis hepatis** in Ultraschall- oder CT-Befund oder **BMI>30** Rücksprache mit der Studienzentrale vor der PEG-Asparaginase-Gabe

**Knochenmarkpunktion** Tag 0 und 11:  
 Tag 0 (Diagnose): MRD-Bestimmung einschicken (siehe aktuelle GMALL Therapieempfehlung)  
 Tag 11: Remissionskontrolle (Blasenanteil)

Patienten mit initial Granulozyten <500/µl (bei Diagnose oder Tag 1-5): bei CR oder PR an Tag 11: ggf. Verschiebung der Therapie ab Tag 11 (Daunorubicin/Dexamethason/Vincristin) bis Granulozyten >500/µl (maximal 1 Woche) bei Therapieversagen/Progression: Therapielotsetzung

**Achtung:** Strahlentherapie anmelden KM-Punktion Tag 0 und 11

**Hepatitis-B-Virus-(HBV) Screening vor TKIs-Behandlungsbeginn:**  
 → positive Hepatitis-B-Serologie: vor Behandlungsbeginn Hepatologen konsultieren  
 → bei Träger von HBV, die eine Behandlung mit BCR-ABL TKIs benötigen: engmaschige Überwachung auf Zeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion während der Behandlung und für einige Monate nach dem Absetzen der Behandlung.

**Obligate Prä- und Begleitmedikation**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-20	1-1-1-1	Amphotericin B-Susp./Ampho-Morona®	5 ml		p.o.		5ml = 500mg; bis Granulozyten >500/µl
1-20	1-0-0-0	Sucralfat/Ulcogant Btl®	1 Btl.		p.o.		
1-20	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Bactrim® forte	960 mg		p.o.		Mo,Mi,Fr
6, 13	-15min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.	1h	
6-20	1-0-0-0-0	G-CSF/Neupogen®	5 µg/kg		s.c.		bei initialer Granulozytopenie <500/µl: ab Tag 1, 5µg/kg (oder 150 mg/m <sup>2</sup> )
20	-15min	NaCl 0,9 %	500 ml		i.v.	2h	
20	-15min	Metoclopramid/Paspertin®/Gastrosil®	50 mg		i.v.	B15min	
20	+4h	Metoclopramid/Paspertin®/Gastrosil®	50 mg		i.v.	B15min	

**Bedarfsmedikation** Metoclopramid/Paspertin® p.o. oder i.v., Granisetron/Kevatril® i.v.; Heparin/Liquemin® 2500-10.000IE i.v., Allopurinol/Zyloric®, Lactulose/Bifiteral®, Osteopenie/-porose -Prophylaxe mit Pamidronat 60mg i.v. alle 3 Monate

**FN-Risiko Kontrollen** Blutbild, Elektrolyte; während Asparaginase-Gabe: täglich Quick, PTT, Fibrinogen, AT III, BZ, ; 2x/Woche Amylase, Lipase; AP, Bilirubin, Transaminasen; Monomer-Bestimmung ab d6 der Asparaginase-Gabe, Asparaginase-Spiegel; Nieren- u. Neurotoxizität

**Dosisreduktion** Asparaginase: Fibrinogen <80mg/dl → FFP-Gabe; Quick <30% und Fibrinogen <50mg/dl → FFP-Gabe und keine L-Asparaginase; AT III-Ablall (<70%) oder positive Fibrinmonomere → Heparin/Liquemin® 5000IE/24h, Kontraindikation : Thrombosenneigung, schwere Gerinnungsstörung, Leberschädigung, Z.n. Pankreatitis; Daunorubicin: DR auf 50%, wenn Bilirubin >2mg/dl, Kontraindikation bei Bilirubin >5mg/dl; Vincristin: DR bei Neurotoxizität und Leberinsuffizienz, Kontraindikation bei Bilirubin >5 mg/dl - außer bei Hämolysen; Details siehe Studienprotokoll

**Literatur** Studienprotokoll "Multizentrische Therapieoptimierungsstudie der akuten lymphat. Leukämie bei Erwachsenen und Adoleszenten ab 15 J., GMALL 07/2003; www.kompetenznetz-leukaemie.de

Diese Zytostatikatherapie birgt leichte Risiken und ist Bestandteil der Studie **GMALL 07/2003-Studie (www.kompetenznetz-leukaemie.de)**. Die Studie ist inzwischen geschlossen und wird als Registerstudie fortgeführt. Vor Beginn der Behandlung sollte unbedingt Kontakt zur Studienzentrale aufgenommen werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**060101\_0400-3 GMALL 07/2003 Induktion II** **Indikation: ALL** **ICD-10: 91.0**

**Hinweis:** Studie MTX (ith)/ARAC/CYCLO/6-MP; alle ALL-Patienten: Woche 4-7, Tag 26-53

**Chemotherapie**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
26, 46	0	Cyclophosphamid	1 000 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	
28, 35, 42	Gabe	Methotrexat	15 mg abs.	ad 3 ml Aqua	i.th.	B	Thrombozyten >20 000/µl
28-31, 35-38, 42-45	0	Cytarabin	75 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	
33-53	1-0-0-0	Mercaptopurin	60 mg/m <sup>2</sup>		p.o.		1 Einzeldosis, morgens nüchtern ohne Milch/Milchprodukte

**Achtung:** bei T-ALL mit Mediastinal-Tumor: CT-Kontrolle Tag 26 und Tag 46, ggf. Mediastinalbestrahlung (siehe aktuelle GMALL Therapieempfehlung)

**Achtung:** nach Tagen 26 und 46 Protokoll zur Prophylaxe verzögerter Ernesis (Rücksprache OA bzgl. Dexamethason)

ZNS-Bestrahlung  
Tag 26 bis 46 ZNS-Bestrahlung mit 24 Gy  
siehe aktuelle GMALL Therapieempfehlung

**Obligate Prä- und Begleitmedikation**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
22-49	1-1-1-1	Amphotericin B-Susp.	5 ml		p.o.		5 ml = 500 mg
22-49	0-1-0-0	Co-trimoxazol/Cotrim®/Orte	960 mg		p.o.		Mo, Mi, Fr
26, 28-31, 35-38, 42-45	-15min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	
26, 46	-15min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	4h	
26, 46	-15min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	
26, 46	-15min	Mesna/Uromitexan®	200 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	B	
26, 46	+4h	Mesna/Uromitexan®	200 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	B	
26, 46	+8h	Mesna/Uromitexan®	200 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	B	
26-46	morgens	G-CSF/Neupogen®	5 µg/kg		s.c.		morgens; bis Granulozyten >1 000/µl
28, 35, 42	-15min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.	1h15min	
29-31, 36-38, 43-45	-15min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.	1h	

**Bedarfsmedikation** Dexamethason/Fortecortin®, Metoclopramid/Paspertin®, Allopurinol/Zyloric® nach Harnsäure; Sucralfat/Ulcogant® Osteopenie/-porose -Prophylaxe mit Pamidronat 60mg i.v. alle 3 Monate

**FN-Risiko** > 20% -> Primärprophylaxe mit Filgrastim/Neupogen® oder Pegfilgrastim/Neulasta®, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF

**Kontrollen** Blutbild, Elektrolyte, Leberwerte, Gerinnung, Retentionswerte, Kreatinin-Clearance, Harnsäure, Asparaginase-Monitoring Tag 27, 34

**Dosisreduktion** wenn Allopurinol nötig, dann 6-Mercaptopurin auf 1/3 der Dosis reduzieren (Potenzierung); bei Zytopenie Therapiepausen (keine Dosisreduktion); näheres siehe aktuelle GMALL Therapieempfehlung

**Wechselwirkungen** **Keine gleichzeitige Gabe von Mercaptopurin und Allopurinol** (s. auch Spalte Dosisreduktion)

**Literatur** Siehe aktuelle Therapieempfehlung der GMALL Studiengruppe: www.kompetenznetz-leukaemie.de; Provenico M et al., Ann Oncol 2006; 17(6):1027-8

Diese Zytostatikatherapie birgt leichte Risiken und ist Bestandteil der Studie **GMALL 07/2003-Studie (www.kompetenznetz-leukaemie.de)**. Die Studie ist inzwischen geschlossen und wird als **Registerstudie** fortgeführt. Vor Beginn der Behandlung sollte unbedingt Kontakt zur Studienzentrale aufgenommen werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**060101\_0400-4\_1 GMALL 07/2003 Konsolid. I (<55 J.), Wo. 11, Tag 71, Studie**

**Indikation: ALL**

**ICD-10: 91.0**

**Hinweis:** ARA/DEXA/ETOPO/MTX/VDS + itih

#### Chemotherapie

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	0	Vindesin	3 mg/m <sup>2</sup>	5 ml NaCl 0,9%	i.v.	B 3 min	max. 5mg abs.; Trägerlösung ad 5ml NaCl 0,9%
1	+1h	Methotrexat	150 mg/m <sup>2</sup>	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	30min	>55J: 100mg/m <sup>2</sup>
1	+1h 30min	Methotrexat	1 350 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	23h30min	>55J: 900mg/m <sup>2</sup>
1-5	1-1-1-0	Dexamethason	3,33 mg/m <sup>2</sup>		p.o.		3 Einzeldosen, insgesamt 10 mg/m <sup>2</sup>
4	0	Etoposidphosphat	250 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	Dosis entspr. Etoposidanteil
5	0	Cytarabin	2 000 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	3h	jeweils alle 12h: 2g/m <sup>2</sup> ; >55J: 1g/m <sup>2</sup> alle 12h
5	+6h	Etoposidphosphat	250 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	Dosis entspr. Etoposidanteil
5	+12h	Cytarabin	2 000 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	3h	jeweils alle 12h: 2g/m <sup>2</sup> ; >55J: 1g/m <sup>2</sup> alle 12h
12	Gabe	Cytarabin	40 mg abs.	ad 2 ml Aqua	i.th.	B	
12	Gabe	Dexamethason	4 mg abs.	unverdünn	i.th.	B	
12	Gabe	Methotrexat	15 mg abs.	ad 3 ml Aqua	i.th.	B	

**Tag 1: Knochenmarkpunktion; MPD-Bestimmung:** MTX-Spiegelbestimmung und Leukovorin-Rescue  
siehe aktuelle GMALL Therapieempfehlung  
gemäß **Leukovorin-Rescue-Bogen ALL**

#### Obligate Prä- und Begleitmedikation

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	+6h	Furosemid/Lasix®	40 mg		i.v.	B	
1	+12h	Furosemid/Lasix®	40 mg		i.v.	B	
1-3	-2h	NaCl 0,9%		3000 ml	i.v.	24h	Glucose+NaCl im Wechsel; mind. 3000ml/m <sup>2</sup> insg.
1-3	-2h	Glucose 5%		1000 ml	i.v.	24h	Glucose+NaCl im Wechsel; mind. 3000ml/m <sup>2</sup> insg. pro 1000 ml Bewässerung; K+-Kontrollen (K+-Zielspiegel: 3,5-5,1 mmol/L)
1-3	-	KCl 7,45% (1mmol K <sup>+</sup> /ml)	20 ml	1000 ml NaCl / Glucose Bewässerung	i.v.		pro 1000 ml Bewäss.; Ziel Urin-pH >7,4 (1 ml= 1mmol)
1-3	-	NaHCO3 (8,4%)	40 ml	1000 ml in Bewässerung	i.v.		
1-4	1-1-1-1	Natriumbicarbonat/Bicarnorm®	2 g		p.o.		
1-5	1-0-0-0	Sucralfat/Ucogant Bli®	1 Bli.		p.o.		
1, 4-5	-15min	Granisetron/Kevatril®	3 mg		i.v.	B	
1-14	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®/forte	960 mg		p.o.		Mo, Mi, Fr
1-14	1-1-1-1	Amphotericin B-Susp.	5 ml		p.o.		5 ml = 500 mg
4	-15min	NaCl 0,9 %		1000 ml	p.o.	12h	
5	+11h 45min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	
5-6	1-1-1-1-1-1	Dexa-Sine SE® Augentropfen	2 Trpf.		i.o.		Augentr. 2-stündlich, abwechselnd NaCl- und Dexa-AT
5-7	kontinuierlich	NaCl 0,9%		2000 ml	i.v.	24h	
5-12	1-1-1-1-1-1	NaCl-Augentropfen (0,9%)	2 Trpf.		i.o.		d 5 und d 6 im Wechsel mit Dexamethason-AT
7-16	1-0-0-0	G-CSF/Neupogen®	5 µg/kg		s.c.		bis Granulozyten > 1000/µl

**Bedarfsmedikation** Metoclopramid, Natriumbicarbonat p.o., Furosemid i.v.; Osteopenie/-porose -Prophylaxe mit Pamidronat 60mg i.v. alle 3 Monate

**FN-Risiko** > 20% -> Primärprophylaxe mit Filgrastim/Neupogen® oder Pegfilgrastim/Neulasta®, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF

**Kontrollen** Blutbild, Elektrolyte, Leberwerte, Gerinnung, Retentionswerte, eGFR, Flüssigkeitsbilanz, Ausschluss dritter Raum, Neurotoxizität, MTX-Spiegel

**Dosisreduktion** bei Zytopenie Therapiepausen (keine Dosis-Red.); bei cerebellären & cerebralen Symptomen Therapie-Abbruch; MTX & Etoposidphosphat: DR bei Nieren- u. Leberinsuffizienz; näheres siehe aktuelle GMALL Therapieempfehlung; Vindesin: DR bei Leber- & Neurotoxizität

**Wechselwirkungen** Protonenpumpeninhibitoren (PPI) können die MTX-Ausscheidung verzögern und so zu erhöhtem MTX Plasmaspiegel führen, daher wird empfohlen, PPI 2 Tage vor bis 2 Tage nach der MTX-Gabe zu pausieren (ggf. durch H2-Blocker, Teplita® ersetzen). Ebenfalls Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Anwendung von MTX und NSAIDs oder Antibiotika (β-Lactam-Antibiotika, Sulfonamide, Trimetoprim, Tetracycline, Ciprofloxacin) angezeigt.

**Literatur** Siehe aktuelle Therapieempfehlung der GMALL Studiengruppe: [www.kompetenznetz-leukaemie.de](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de)

Diese Zytostatikatherapie birgt leichte Risiken und ist Bestandteil der Studie **GMALL 07/2003-Studie (www.kompetenznetz-leukaemie.de)**. Die Studie ist **inzwischen geschlossen und wird als Registerstudie fortgeführt**. Vor Beginn der Behandlung sollte **unbedingt Kontakt zur Studienzentrale aufgenommen werden**. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**060101\_0400-4\_2 GMALL 07/2003 Konsolid. I (>55 J.), Wo. 11, Tag 71, Studie** **Indikation: ALL** **ICD-10: 91.0**

**Hinweis:** ARA/DEXA/ETOPO/MTX/VDS + ift

**Chemotherapie**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	0	V/ndesin	3 mg/m <sup>2</sup>	5 ml NaCl 0,9%	i.v.	B 3 min	max. 5mg abs.; Trägerlösung ad 5ml NaCl 0,9%
1	+1h	Methotrexat	100 mg/m <sup>2</sup>	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	30min	>55J, 10% in 30min, 90% in 23 1/2h
1	+1h 30min	Methotrexat	900 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	23h30min	>55J, 10% in 30min, 90% in 23 1/2h
1-5	1-1-1-0	Dexamethason	3,33 mg/m <sup>2</sup>		p.o.		3 Einzeldosen: 3 X 3,33=10 mg/m <sup>2</sup>
4	0	Etoposidphosphat	250 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	Menge entspr. Etoposidanteil
5	0	Cytarabin	1 000 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	3h	>55J, jeweils alle 12h, 2x1g/m <sup>2</sup>
5	+6h	Etoposidphosphat	250 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	Menge entspr. Etoposidanteil
5	+12h	Cytarabin	1 000 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	3h	>55J, jeweils alle 12h, 2x1g/m <sup>2</sup>
12	Gabe	Cytarabin	40 mg abs.		i.th.		
12	Gabe	Dexamethason	4 mg abs.		i.th.		
12	Gabe	Methotrexat	15 mg abs.		i.th.		

**Tag 1: Knochenmarkpunktung; MPD-Bestimmung:** siehe aktuelle GMALL Therapieempfehlung  
 MTX-Spiegelbestimmung und Leukovorin-Rescue gemäß LV Rescue Bogen für ALL

**Obligate Prä- und Begleitmedikation**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	+6h	Furosemid/Lasix®	40 mg		i.v.	B	
1	+12h	Furosemid/Lasix®	40 mg		i.v.	B	
1-3	-2h	NaCl 0,9%		3000 ml	i.v.	24h	Glucose+NaCl über 24h im Wechsel; mindestens 3000ml/m <sup>2</sup>
1-3	-2h	Glucose 5%		1000 ml	i.v.	24h	Glucose+NaCl über 24h im Wechsel; mindestens 3000ml/m <sup>2</sup>
1-3	-	KCl 7,45% Braun®	20 ml	1000 ml in Bewässerung	i.v.		K+-Kontrollen; (1ml=1mmol)
1-3	-	NaHCO3 (8,4%)	40 ml	1000 ml in Bewässerung	i.v.		Ziel Urin-pH >8 ; (1 ml=1mmol)
1-4	2-2-2-2	Natriumbicarbonat/Bicanorm®	1 g		p.o.		
1-5	1-0-0-0	Sucralfat/Ulcogant Bti®	1 Btl.		p.o.		
1, 4-5	-15min	Granisetron/Kevatril®	3 mg		i.v.	B	
1-12	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo,Mi,Fr
4	-15min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	12h	
5	+11h 45min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	
5-6	1-1-1-1	Dexa-Sine SE® Augentropfen	2 Trpf.		i.o.		alle 4h, im Wechsel mit NaCl-Augentropf.
5-7	kontinuierlich	NaCl 0,9%		2000 ml	i.v.	24h	
5-12	1-1-1-1	NaCl-Augentropfen (0,9%)	2 Trpf.		i.o.		alle 4h, im Wechsel mit Isopto-Dex®
7-16	1-0-0-0	G-CSF/Neupogen®	5 µg/kg		s.c.		bis Granulozyten > 1000/µl

**Bedarfsmedikation** Metoclopramid/Paspertin®, Natriumbicarbonat/Kaisers Natron® p.o., Furosemid/Lasix® i.v.; Osteopenie/-porose -Prophylaxe mit Pamidronat 60mg i.v. alle 3 Monate  
 FN-Risiko > 20 % -> Primärprophylaxe mit Filgrastim/Neupogen® oder Pegfilgrastim/Neulasta®, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF  
**Kontrollen** Blutbild, Elektrolyte, Leberwerte, Gerinnung, Retentionswerte, eGFR, Flüssigkeitsbilanz, Ausschluss dritter Raum, Neurotoxizität, MTX-Spiegel  
**Dosisreduktion** bei Zytopenie Therapiepausen (keine Dosisreduktion); bei cerebellären & cerebralen Symptomen Therapie-Abbruch; MTX & Etoposidphosphat: DR bei Nieren- u. Leberinsuffizienz; näheres siehe Studienprotokoll; Vindesin: DR bei Leber- & Neurotoxizität  
**Wechselwirkungen** Protonenpumpeninhibitoren (PPI) können die MTX-Ausscheidung verzögern und so zu erhöhtem MTX Plasmaspiegel führen, daher wird empfohlen, PPI 2 Tage vor bis 2 Tage nach der MTX-Gabe zu pausieren (ggf. durch H2-Blocker, Teplita® ersetzen). Ebenfalls Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Anwendung von MTX und NSAIDs oder Antibiotika (β-Lactam-Antibiotika, Sulfonamide, Trimetoprim, Tetracycline, Ciprofloxacin) angezeigt.  
**Literatur** Studienprotokoll "Multizentrische Therapieoptimierungsstudie der akuten lymphat. Leukämie bei Erwachsenen und Adoleszenten ab 15 J., GMALL 07/2003; www.kompetenznetz-leukaemie.de

Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken und ist Bestandteil der Studie **GMALL 07/2003-Studie (www.kompetenznetz-leukaemie.de)**. Die Studie ist inzwischen geschlossen und wird als **Registerstudie fortgeführt**. Vor Beginn der Behandlung sollte unbedingt Kontakt zur Studienzentrale aufgenommen werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**060101\_0400-5\_1 GMALL 07/2003 Konsolid. II, III, VI (<55J), Studie HD-MTX/Asparaginase Indikation: ALL** ICD-10: 91.0

**Hinweis:** Niedrigrisiko-ALL; Woche 16-18;30-32,46-48; Hoch- /Hochstrisiko-ALL; Woche 30-32, 46-48 (nur Patienten ohne SZT) ; intensiviertere Erhaltung; Monat 17,23

#### Chemotherapie

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1, 15	0	Methotrexat	150 mg/m <sup>2</sup>	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	30min	>55J: 100mg/m <sup>2</sup>
1, 15	+30min	Methotrexat	1 350 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	23h30min	>55J: 900mg/m <sup>2</sup>
1-7, 15-21	1-0-0-0	Mercaptopurin	60 mg/m <sup>2</sup>		p.o.		morgens nüchtern ohne Milch/Milchprodukte
2, 16	0	PEG-Asparaginase/Oncaspar®	2 000 U/m <sup>2</sup>	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	2h	1000 U/m <sup>2</sup> bei >55J; max. Dosis 3750 U (entspr. 1 Ampulle)

MTX- Spiegelbestimmung und Leukovorin-Rescue gemäß Leukovorin-Rescue-Bogen ALL

**Knochenmarkpunktion** jeweils an Tag 1:  
Proben zur MRD-Bestimmung: Tag 1  
Woche 16 und 30  
Verschiebung HDMTX/Asparaginase bis Granulozyten >1 000/µl, Thrombozyten >50 000/µl

**Bestimmung der Asparaginase-Aktivität**  
Probenabnahme (ca. 5 ml Serum) am Tag nach der Gabe von PEG-Asparaginase, weitere Proben im Abstand von 1 Woche (± 1d wegen Wochenende etc.)  
→ an Tag 3, 9, (16), 17, 23, 30, ggf. fortsetzen bis die Aktivität < 50 U/l liegt.  
Einsendeschreiben und weitere Informationen unter [http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/studiengruppen/gmall/asparaginase/asp\\_aktivitaetsmessung](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/studiengruppen/gmall/asparaginase/asp_aktivitaetsmessung)

**Achtung PEG-Asparaginase:** bei Patienten mit **Steatosis hepatis** in Ultraschall- oder CT-Befund oder **BMI>30** vor der PEG-Asparaginase-Gabe

#### Obligate Prä- und Begleitmedikation

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1, 15	-15min	Dexamethason	20 mg		i.v.	B	
1, 15	-15min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	
1, 15	+6h	Furosemid/Lasix®	40 mg		i.v.	B	
1, 15	+12h	Furosemid/Lasix®	40 mg		i.v.	B	
1-2, 15-16	1-1-1-1	Natriumbicarbonat/Bicanorm®	2 g	3000 ml	p.o.	24h	bei Bedarf, pro Gabe 2 Tabletten à 1g NaCl+Glucose über 24h im Wechsel
1-3, 15-17	-15min	NaCl 0,9%		1000 ml	i.v.	24h	NaCl+Glucose über 24h im Wechsel
1-3, 15-17	-15min	Glucose 5%		in 1000ml NaCl / Glucose Bewässerung	i.v.		20 ml pro 1000 ml Bewässerung, nach K+-Kontrolle (K+-Zielspiegel: 3,5-5,1mmol/L)
1-3, 15-17	-	KCl 7,45% (1mmol K <sup>+</sup> /ml)			i.v.		40 mval pro 1000 ml Bewässerung, Ziel Urin-pH >7,5
1-3, 15-17	-	NaHCO3 (8,4%)	40 ml		i.v.		ab Tag 1; Mo, Mi, Fr; Infektionsprophylaxe
1-30	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		
1-30	1-1-1-1	Amphotericin B-Susp.	5 ml		p.o.		5 ml = 500 mg

**Bedarfsmedikation** Metoclopramid/Paspertin® p.o. oder i.v., Granisetron/Kevatril® i.v., Osteopenie/-porose -Prophylaxe mit Pamidronat 60mg i.v. alle 3 Monate

**FN-Risiko** >20%

**Kontrollen** BB, Elektrolyte, Retentionswerte, eGFR, Flüssigkeitsbilanz, Ausschluss dritter Raum; während Asparaginase täglich: Quick, PTT, ATIII, Fibrinogen, Blutzucker; 2x/Woche: Amylase, Lipase, AP, Bilirubin, Transaminasen, Monomer-Bestimmung ab d6 Asparaginase-Spiegel, Nieren-, Neurotoxizität: MTX-Spiegel 24h, 36h, 42h, 48h nach MTX-Start; Knochenmarkpunktion Woche 16, 30

**Dosisreduktion** L-Asparaginase: Fibrinogen <80mg/dl -> FFP-Gabe, Quick <30% und Fibrinogen <50mg/dl -> FFP-Gabe und L-Asparaginase stoppen; AT III-Abfall oder pos. Monomere -> Heparin/Liquemin® 5000IE/24h; bei Zytopenie Therapiepause (keine Dosisreduktion); wenn Allopurinol nötig, dann Mercaptopurin auf 1/3 der Dosis reduzieren; MTX-Dosisreduktion bei renaler, hepatischer Insuffizienz. 3. Raum

**Wechselwirkungen** Protonenpumpeninhibitoren (PPI) können die MTX-Ausscheidung verzögern und so zu erhöhtem MTX Plasmaspiegel führen, daher wird empfohlen, PPI 2 Tage vor bis 2 Tage nach der MTX-Gabe zu pausieren (ggf. durch H2-Blocker, Teplita® ersetzen). Ebenfalls Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Anwendung von MTX und NSAIDs oder Antibiotika (β-Lactam-Antibiotika, Sulfonamide, Trimetoprim, Tetracycline, Ciprofloxacin) angezeigt.

**Literatur** Siehe aktuelle Therapieempfehlung der GMALL Studiengruppe: [www.kompetenznetz-leukaemie.de](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de)



Diese Zytostatikatherapie birgt leichte Risiken und ist Bestandteil der Studie **GMALL 07/2003-Studie (www.kompetenznetz-leukaemie.de)**. Die Studie ist inzwischen geschlossen und wird als **Registerstudie** fortgeführt. Vor Beginn der Behandlung sollte unbedingt Kontakt zur Studienzentrale aufgenommen werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**ICD-10: 91.0**

**060101\_0400-5\_2 GMALL 07/2003 Konsolid. II, III, VI (>55J), Studie HD-MTX/Asparaginase Indikation: ALL**

**Hinweis:** Niedrigrisiko-ALL; Wo. 16-18:30-32,46-48; Hoch-/Höchststrisiko-ALL; Wo. 30-32, 46-48 (nur Pat. ohne SZT); intensiv. Erhaltung; Monat 17,23

**Chemotherapie**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1, 15	0	Methotrexat	100 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	30min	10% in 30', 90% in 23 1/2h
1, 15	+30min	Methotrexat	900 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	23h30min	10% in 30', 90% in 23 1/2h, 1,5g/m <sup>2</sup> bei <55J morgens nüchtern ohne Milch/Milchprodukte
1-7, 15-21	1-0-0-0	Mercaptopurin	60 mg/m <sup>2</sup>		p.o.		2000 U/m <sup>2</sup> bei <55J; max. Dosis 3750 U (entspr. 1 Ampulle)
2, 16	0	PEG-Asparaginase/Oncaspar®	1 000 U/m <sup>2</sup>	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	2h	

**Bestimmung der Asparaginase-Aktivität**  
 Probenabnahme (ca. 5 ml Serum) am Tag nach der Gabe von PEG-Asparaginase, weitere Proben im Abstand von 1 Woche (± 1d wegen Wochende etc.)  
 → an Tag 3, 9, (16), 17, 23, 30, ggf. fortsetzen bis die Aktivität < 50 U/l liegt.  
 Einsendeschien und weitere Informationen unter [http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/studienengruppen/gma11/asparaginase/asp\\_aktivitaetsmessung](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/studienengruppen/gma11/asparaginase/asp_aktivitaetsmessung)

MTX-Spiegelbestimmung und Leukovorin-Rescue gemäß **Leukovorin-Rescue-Bogen ALL**

**Knochenmarkpunktion** jeweils an Tag 1:  
 Proben zur MRD-Bestimmung: Tag 1 Woche 16 und 30  
 Verschiebung HDMTX/Asparaginase bis Granulozyten >1 000/µl, Thrombozyten >50 000/µl

**Achtung PEG-Asparaginase:** bei Patienten mit **Steatosis hepatis** in Ultraschall- oder CT-Befund oder **BMI>30** Rücksprache mit der Studienzentrale vor der PEG-Asparaginase-Gabe

**Obligate Prä- und Begleitmedikation**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1, 15	Vorlauf	NaHCO3 (8,4%)	60 ml	1000 ml Glucose 5%	i.v.	12h	
1, 15	-2h	NaHCO3 (8,4%)	200 ml		i.v.	24h	
1, 15	-	NaHCO3 (8,4%)	40 ml	in 1000 ml Bewässerung	i.v.		Ziel Urin-pH >7,5
1, 15	-15min	Dexamethason	20 mg		i.v.	B	
1, 15	-15min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	
1, 15	+6h	Furosemid/Lasix®	40 mg		i.v.	B	
1, 15	+12h	Furosemid/Lasix®	40 mg		i.v.	B	
1-2, 15-16	2-2-2-2	Natriumbicarbonat/Bicanorm®	1 g		p.o.		bei Bedarf
1-3, 15-17	-15min	NaCl 0,9%	3000 ml		i.v.	24h	NaCl+Glucose über 24h im Wechsel
1-3, 15-17	-15min	Glucose 5%	1000 ml		i.v.	24h	NaCl+Glucose über 24h im Wechsel
1-3, 15-17	-	KCl 7,45%	20 ml	in je 1000 ml Bewässerung	i.v.		
1-30	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		ab Tag 1; Mo, Mi, Fr; Infektionsprophylaxe
2, 16	morgens	NaHCO3 (8,4%)	200 ml		i.v.	24h	

FN-Risiko >20%

**Bedarfsmedikation** Metoclopramid/Paspertin® p.o. oder i.v., Granisetron/Kevatril® i.v., Osteopenie/-porose -Prophylaxe mit Pamidronat 60mg i.v. alle 3 Monate  
**Kontrollen** BB, Elektrolyte, Retentionswerte, eGFR, Flüssigkeitsbilanz, Ausschluss dritter Raum; während Asparaginase täglich: Quick, PTT, ATIII, Fibrinogen, Blutzucker; 2xWo: Amylase Lipase, AP, Bilirubin, Transaminasen, Monomer-Bestimmung ab d6, Asparaginase-Spiegel, Nieren-, Neurotoizität; MTX-Spiegel 24h, 36h, 42h, 48h nach Methotrexat-Start; Knochenmarkpunktion Woche 16&30

**Dosisreduktion** L-Asparaginase: Fibrinogen <80mg/dl -> FFP-Gabe, Quick <30% und Fibrinogen <50mg/dl -> FFP-Gabe und L-Asparaginase stoppen; AT III-Abfall oder pos. Monomere -> Heparin/Liquemin® 5000IE/24h; bei Zytopenie Therapiepause (keine Dosisreduktion); wenn Allopurinol nötig, dann 6-Mercaptopurin auf 1/3 der Dosis reduzieren; siehe Studienprotokoll; MTX-Dosisreduktion bei renaler, hepatischer Insuffizienz, 3. Raum

**Wechselwirkungen** Protonenpumpeninhibitoren (PPI) können die MTX-Ausscheidung verzögern und so zu erhöhtem MTX Plasmaspiegel führen, daher wird empfohlen, PPI 2 Tage vor bis 2 Tage nach der MTX-Gabe zu pausieren (ggf. durch H2-Blocker, Tepitita® ersetzen). Ebenfalls Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Anwendung von MTX und NSAIDs oder Antibiotika (β-Lactam-Antibiotika, Sulfonamide, Trimetoprim, Tetracycline, Ciprofloxacin) angezeigt.

**Literatur** Studienprotokoll "Multizentrische Therapieoptimierungsstudie der akuten lymphat. Leukämie bei Erwachsenen und Adoleszenten ab 15 J., GMALL 07/2003"; Provencio M et al., Ann Oncol 2006; 17(6):1027-8; www.kompetenznetz-leukaemie.de

Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken und ist Bestandteil der Studie **GMALL 07/2003-Studie (www.kompetenznetz-leukaemie.de)**. Die Studie ist inzwischen geschlossen und wird als Registerstudie fortgeführt. Vor Beginn der Behandlung sollte unbedingt Kontakt zur Studienzentrale aufgenommen werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**ICD-10: 91.0**

**Indikation: ALL**

**060101\_0400-8 GMALL 07/2003 Reinduktion I, (Wo. 22-23), Studie: VDS/DXR**

**Hinweis:** Niedrigrisiko-ALL und Hoch-/Höchststrisiko-ALL (nur Pat. ohne SZT)

#### Chemotherapie

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	Gabe	Cytarabin	40 mg abs.	ad 2ml Aqua	i.th.	B	
1	Gabe	Dexamethason	4 mg abs.	unverdünnt	i.th.	B	
1	Gabe	Methotrexat	15 mg abs.	ad 3ml Aqua	i.th.	B	
1, 7	0	Vindesin	3 mg/m <sup>2</sup>	NaCl 0,9% ad 5ml	i.v.	B	maximale Einzelosis: 5mg
1, 7	+15min	Doxorubicin	50 mg/m <sup>2</sup>	unverdünnt	i.v.	B15min	Gesamtagesdosis 60 mg/m <sup>2</sup> , Dosis ab Tag 15 in 3 Etappen zu je 3 Tagen ausschleichen
1-14	1-1-1-0	Prednisolon	20 mg/m <sup>2</sup>		p.o.		

**Achtung:** Knochenmarkpunktion Tag 1:  
Proben zur MRD-Bestimmung einschicken (siehe aktuelle GMALL Therapieempfehlung)

#### Obligate Prä- und Begleitmedikation

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1, 7	-15min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	4h	
1, 7	-15min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B15min	
1-14	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		ab Tag 1; Mo, Mi, Fr; Infektionsprophylaxe
1-14	1-1-1-1	Amphotericin B-Susp.	5 ml		p.o.		5 ml = 500 mg
1-14	1-0-0-0	Sucralfat/Ulcogant Btl.®	1 Btl.		p.o.		ab Tag 1, bis Prednisolon ausgeschlichen

**Bedarfsmedikation** Granisetron/Kevatril® i.v.; Obstipationsprophylaxe: Allopurinol/Zyloric®, Osteopenie-/porose -Prophylaxe mit Pamidronat 60mg i.v. alle 3 Monate  
**FN-Risiko** > 20%

**Kontrollen** Blutbild, Elektrolyte, Leberwerte, Gerinnung, Retentionswerte, eGFR, Herzfunktion, Neurotoxizität, Knochenmarkpunktion Woche 22

**Dosisreduktion** bei Zytopenie Therapiepausen (keine DR), Doxorubicin: DR um 50% bei Bilirubin > 2g/dl, KI bei Bilirubin > 5g/dl; Vindesin: DR um 50% bei ausgeprägter Parästhesie; KI bei Paresen, Ileus; DR bei Leberinsuffizienz: siehe aktuelle GMALL Therapieempfehlung

**Summendosis** **Doxorubicin:** >550mg/m<sup>2</sup>, Gefahr der Kardiotoxizität

**Literatur** Siehe aktuelle Therapieempfehlung der GMALL Studiengruppe: [www.kompetenznetz-leukaemie.de](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de)

Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken und ist Bestandteil der Studie **GMALL 07/2003 Reinduktion II**, (Wo. 24-25), Studie: **Arac/Cyclo/Thioguanin** Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**060101\_0400-9 GMALL 07/2003 Reinduktion II**, (Wo. 24-25), Studie: **Arac/Cyclo/Thioguanin** **Indikation: ALL** **ICD-10: 91.0**

**Hinweis:** Niedrigrisiko-ALL und Hoch-/Hochrisiko-ALL (nur Pat. ohne SZT)

**Chemotherapie**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	Gabe	Cytarabin	40 mg abs.	ad 2 ml Aqua	i.th.	B	
1	Gabe	Dexamethason	4 mg abs.	unverdünnt	i.th.	B	
1	Gabe	Methotrexat	15 mg abs.	ad 3 ml Aqua	i.th.	B	
1-14	0	Cyclophosphamid	1 000 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	mit viel Flüssigkeit, bevorzugt nüchtern
3-6, 10-13	0	Cytarabin	75 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	

**Tag 1: Liquorpunktion**

Nach Reinduktion II bis Beginn Konsolidation III:	
<b>Erhaltungstherapie:</b> (Granulozyten > 1 500/µl, Thrombozyten > 100 000/µl, Hb > 10g/dl)	
<b>6-Mercaptopurin</b>	60mg/m <sup>2</sup> täglich p.o. 1-0-0-0
<b>Methotrexat</b>	20mg/m <sup>2</sup> wöchentlich i.v. 1x

**Obligate Prä- und Begleitmedikation**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	-15min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	4h	
1	-15min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	
1	-15min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	
1	0	Mesna/Uromitexan®	200 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	B	
1	+4h	Mesna/Uromitexan®	200 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	B	
1	+8h	Mesna/Uromitexan®	200 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	B	
1-14	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		ab Tag 1; Mo, Mi, Fr; Infektionsprophylaxe; wenn Granulozyten <500/l, dann täglich
1-14	1-1-1-1	Amphotericin B-Susp.	5 ml		p.o.		5 ml = 500 mg
1-14	1-0-0-0	Sucralfat/Ulcogant Btl.®	1 Btl.		p.o.		kontinuierlich bis Prednisolon ausgeschlichen
2	1-0-0-1	Dexamethason	8 mg		p.o.		= Prophylaxe verzögerte Ermesis
3-6, 10-13	-15min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.	2h	
3-6, 10-13	-15min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	
3-6, 10-13	-15min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	

**Bedarfsmedikation** Granisetron/Kevatril®, Metoclopramid/Paspertin® Osteopenie/-porose -Prophylaxe mit Pamidronat 60mg i.v. alle 3 Monate

**FN-Risiko** >20%

**Kontrollen** Blutbild, Elektrolyte, Leberwerte, Gerinnung, Retentionswerte, eGFR, Harnsäure

**Dosisreduktion** Tioguanin, Cyclophosphamid: Leber- und Nierenfunktionsstörung (Cyclophosphamid: siehe Dosismodifikationstabelle), bei Zytopenie Therapiepausen (keine Dosisreduktion); MTX: siehe Dosismodifikationstabelle

**Infektionsprophylaxe** Amphotericin B (Ampho-Moronal®)-Suspension 5 ml 1-1-1-1

**Literatur** Siehe aktuelle Therapieempfehlung der GMALL Studiengruppe: [www.kompetenznetz-leukaemie.de](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de)

Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken und ist Bestandteil der Studie **GMALL 07/2003-Studie (www.kompetenznetz-leukaemie.de)**. Die Studie ist inzwischen geschlossen und wird als **Registerstudie** fortgeführt. Vor Beginn der Behandlung sollte unbedingt Kontakt zur Studienzentrale aufgenommen werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**060101\_0400-10 GMALL 07/2003 Konsolid. IV, (Wo. 36)**

**Indikation: ALL**

**ICD-10: 91.0**

**Hinweis:** VM26/ARAC ; Niedrigrisiko-ALL; Wo. 36 ; Intensivierte Erhaltung; Monat 15, 21

**Chemotherapie**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1, 3, 5	0	Cytarabin	1 000 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	3h	
6	Gabe	Cytarabin	40 mg abs.	ad 2ml Aqua	i.th.	B	
6	Gabe	Dexamethason	4 mg abs.	unverdünt	i.th.	B	
6	Gabe	Methotrexat	15 mg abs.	ad 3ml Aqua	i.th.	B	

Zwischen Konsolidation IV und V:  
Erhaltungstherapie mit Mercaptopurin/Methotrexat 6-

**Obligate Prä- und Begleitmedikation**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1, 3, 5	-15min	NaCl 0,9 %		2000 ml	i.v.	24h	
1, 3, 5	-15min	Dexamethason	8 mg		i.v.	15min	
1, 3, 5	-15min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	15min	
1-6	1-1-1-1-1-1	Dexa-Sine SE® Augentropfen	2 Trpf.		i.o.		Augentropfen 2-stündlich mit abwechselnd NaCl- und Dexamethason-AT
1-7	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		ab Tag 1; Mo, Mi, Fr; Infektionsprophylaxe
1-7	1-1-1-1	Amphotericin B-Susp.	5 ml		p.o.		5 ml = 500 mg
1-8	1-1-1-1-1-1	NaCl-Augentropfen (0,9%)	2 Trpf.		i.o.		Augentropfen 2-stündlich, bis d 6 mit abwechselnd NaCl- und Dexamethason-AT

**Bedarfsmedikation** Metoclopramid/Paspertin®, Osteopenie/-porose -Prophylaxe mit Pamidronat 60mg i.v. alle 3 Monate

**FN-Risiko** 10-20%

**Kontrollen** Blutbild, Elektrolyte, Leberwerte, Gerinnung, Retentionswerte, eGFR, Diurese, Neurotoxizität

**Dosisreduktion** bei cerebellären und zerebralen Symptomen, Exanthem, Bilirubin >3,0mg/dl, GOT-, AP-Anstieg; Cytarabin stoppen; bei Zytopenie Therapiepausen (keine Dosisreduktion); Dosisreduktion: Nieren-/Lebersuffizienz (siehe Dosismodifikationstabellen)

**Literatur** Siehe aktuelle Therapieempfehlung der GMALL Studiengruppe: [www.kompetenznetz-leukaemie.de](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de)

Diese Zytostatikatherapie birgt leichte Risiken und ist Bestandteil der Studie **GMALL 07/2003-Studie (www.kompetenznetz-leukaemie.de)**. Die Studie ist inzwischen geschlossen und wird als **Registerstudie fortgeführt**. Vor Beginn der Behandlung sollte unbedingt Kontakt zur Studienzentrale aufgenommen werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**060101\_0400-11 GMALL 07/2003 Konsolid. V. (Wo. 41)** **Indikation: ALL** **ICD-10: 91.0**

Hinweis: CYCLO/ARAC, ; Niedrigrisiko-ALL; Wo. 41, ; Intensivierte Erhaltung: Monat 13, 17

**Chemotherapie**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	Gabe	Cytarabin	40 mg abs.	ad 2ml Aqua	i.th.	B	
1	Gabe	Dexamethason	4 mg abs.	unverdünn	i.th.	B	
1	Gabe	Methotrexat	15 mg abs.	ad 3ml Aqua	i.th.	B	
1	0	Cyclophosphamid	1 000 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	
1	+1h	Cytarabin	500 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	23h	

Zwischen Konsolidation V und VI:  
Erhaltungstherapie mit  
6-Mercaptopurin/Methotrexat

Tag 1: KMP und Remissionskontrolle (MfD-Bestimmung entfällt)

Achtung: nach Tag 1 Protokoll zur Prophylaxe verzögerter Erbrechen

**Obligate Prä- und Begleitmedikation**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrimoforte	960 mg		p.o.		ab Tag 1; Mo, Mi, Fr; Infektionsprophylaxe
1	1-1-1-1	Amphotericin B-Susp.	5 ml		p.o.		ab Tag 1; 5 ml = 500 mg
1	kontinuierlich	NaCl 0,9 %		2000 ml	i.v.	24h	
1	-15min	Dexamethason	8 mg	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	15min	15min vor Start Cytarabin
1	-15min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	
1	0	Mesna/Uromitexan®	200 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	B	p.o. Gabe: 400 mg/m <sup>2</sup> 2h vor i.v.
1	+4h	Mesna/Uromitexan®	200 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	B	p.o. Gabe: 400 mg/m <sup>2</sup> 2h vor i.v.
1	+6h	Dexamethason	8 mg	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	15min	6h nach Start Cytarabin
1	+8h	Mesna/Uromitexan®	200 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	B	p.o. Gabe: 400 mg/m <sup>2</sup> 2h vor i.v.
1	+12h	Dexamethason	8 mg	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	15min	12h nach Start Cytarabin

Bedarfsmedikation Metoclopramid/Paspertin®, Osteopenie/-porose -Prophylaxe mit Pamidronat 60mg i.v. alle 3 Monate

FN-Risiko 10-20%

Kontrollen Blutbild, Elektrolyte, Leberwerte, Gerinnung, Retentionswerte, eGFR, Neurotoxizität

Dosisreduktion bei cerebellären Symptomen, Exanthem, Bilirubin >3.0mg/dl, GOT-, AP-Anstieg; Cytarabin stoppen; bei Zytopenie Therapiepausen (keine Dosisreduktion); bei Patienten über 50 Jahre Cyclophosphamid-Reduktion auf 650mg/m<sup>2</sup> möglich; bei Leber- u. Niereninsuffizienz: siehe Dosismodifikationstabelle

Literatur Siehe aktuelle Therapieempfehlung der GMALL Studiengruppe: www.kompetenznetz-leukaemie.de

Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken und ist Bestandteil der Studie **GMALL 07/2003-Studie (www.kompetenznetz-leukaemie.de)**. Die Studie ist inzwischen geschlossen und wird als **Registerstudie fortgeführt**. Vor Beginn der Behandlung sollte **unbedingt Kontakt zur Studienzentrale aufgenommen werden**. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**060101\_0400-12 GMALL 07/2003 Erhaltungstherapie**

**Indikation: ALL**

**ICD-10: 91.0**

**Hinweis:** Niedrigrisiko- ALL-Patienten: Wo. 26-29; 33-35; 37-40; 42-45.; Hoch-/Höchststrisiko-ALL (ohne SZT): Wo. 26-29; 33-35; 37-40; 42-45

#### Chemotherapie

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1, 8, 15, 22	0	Methotrexat	20 mg/m <sup>2</sup>	unverdünt	i.v.	B	Tag 22 optional
1-28	1-0-0-0	Mercaptopurin	60 mg/m <sup>2</sup>		p.o.		morgens nüchtern ohne Milch/Milchprodukte, Tag 1-21 (Tag 22-28 optional)

**Therapiedurchführung:** nach Reinduktion II und zwischen Konsolidationsblöcken III-VI. Nach Konsolidation VI bis zu einer Gesamtdauer von 2,5 Jahren. **Beginn:** Granulozyten >1 500/μl, Thrombozyten > 100 000/μl, Hb < 10g/dl während Konsolidationszyklen mit HD-MTX/PEG-Asparaginase: **nur** 6-Mercaptopurin Zytopenie unter Erhaltung: siehe aktuelle GMALL Therapieempfehlung

#### Obligate Prä- und Begleitmedikation

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1, 8, 15, 22	-15min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.	1h	Tag 22 optional
1, 8, 15, 22	-15min	Dexamethason	4 mg		i.v.	B	Tag 22 optional
1-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		ab Tag1 Mo,Mi,Fr
1-28	1-1-1-1	Amphotericin B-Susp.	5 ml		p.o.		5 ml = 500 mg

#### Bedarfsmedikation

Metoclopramid/Paspertin®

FN-Risiko FN-Risiko <10% -> je nach Risikoabwägung, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF

Kontrollen Blutbild, Elektrolyte, Leberwerte, Gerinnung, Retentionswerte, eGFR, Harnsäure

Dosisreduktion wenn Allopurinol nötig, dann Mercaptopurin auf 1/3 der Dosis reduzieren (Potenzierung); bei Zytopenie Dosisreduktion: Leukozyten 3 000-2 000/μl oder Thrombozyten 100 000-150 000/μl; Mercaptopurin + MTX auf 66%; Leukozyten 2 000-1 500/μl oder Thrombozyten 50 000-100 000/μl; Mercaptopurin/MTX auf 50%; Leukozyten <1 500/μl oder Thrombozyten < 50 000/μl; Therapiepause

#### Literatur

Siehe aktuelle Therapieempfehlung der GMALL Studiengruppe: [www.kompetenznetz-leukaemie.de](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de)

Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken und ist Bestandteil der Studie **GMALL 07/2003-Studie (www.kompetenznetz-leukaemie.de)**. Die Studie ist inzwischen geschlossen und wird als Registerstudie fortgeführt. Vor Beginn der Behandlung sollte unbedingt Kontakt zur Studienzentrale aufgenommen werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**ICD-10: C91.0**

**Indikation: ALL**

**060101\_0400 GMALL 07/2003 Triple-Prophylaxe, Woche 52**

**Hinweis:** AraC/Dexa/Methotrexat, Woche 52

**Chemotherapie**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	Gabe	Cytarabin	40 mg abs.	ad 2ml Aqua	i.th.	B	
1	Gabe	Dexamethason	4 mg abs.	unverdünn	i.th.	B	
1	Gabe	Methotrexat	15 mg abs.	ad 3 ml Aqua	i.th.	B	

**Memo:**  
 Methotrexat (MTX)-Konzentration sollte 5mg/ml nicht überschreiten: arachnoidale Reizung; ab kumulativer MTX- Dosis von 160mg steigt das Risiko einer Leukenzephalopathie, zuweilen werden zwischen 24-48h p.i. potentiell myelosuppressive MTX- Blutspiegel erreicht  
**Leukovorinrescue** : routinemäßig nicht empfohlen; aber bei stark limitierter KM-Reserve oder vorbekannter systemischer Toxizität nach i.th. Applikation oder Niereninsuffizienz. Bei Dialyse-Patienten ist MTX kontraindiziert, Applikation alternativer liquorgängiger Substanzen erwägen. Transiente Paresen können sowohl unter MTX als auch unter Cytarabin auftreten.

**Achtung:** Inkompatibilität von Cytarabin und Methotrexat, daher in angegebener Reihenfolge applizieren

**Bedarfsmedikation** Leukovorinrescue bei Hochrisikopatient (siehe Memo-Kasten) in low dose (4x5mg/m<sup>2</sup>/d) für 72h und erst ab 24h p.i., da aktiver Leukovorinmetabolit liquorgängig

**Kontrollen** Blutbild, neurologischer Status mit Meningismuszeichen, Serum-MTX-Spiegel nur in Ausnahmefällen (siehe Memo-Kasten)

**Literatur** Siehe aktuelle Therapieempfehlung der GMALL Studiengruppe: [www.kompetenznetz-leukaemie.de](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de).

Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken und ist Bestandteil der Studie **GMALL 07/2003+Rituximab-Studie (www.kompetenznetz-leukaemie.de)**. Die Studie ist inzwischen geschlossen und wird als Registerstudie fortgeführt. Vor Beginn der Behandlung sollte unbedingt Kontakt zur Studienzentrale aufgenommen werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

### 060101\_0400-1-R GMALL 07/2003+Rituximab, Vorphase

Indikation: ALL (CD20+)

ICD-10: 91.0

Hinweis: MTX(ith)/Dexa/Cyclo (Studie)

#### Chemotherapie

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	0	Melphoretat	15 mg abs.	ad 3 ml Aqua	i.th.	B	
1-5	1-1-0-1	Dexamethason	3,33 mg/m <sup>2</sup>		p.o.		verteilt auf 3 Einzeldosen, 10mg/m <sup>2</sup>
3-5	0	Cyclophosphamid	200 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	

**BCR-ABL- und CD20-Status** entscheiden über weitere Therapie: (Bei Verzögerung der Befunderstellung kann der Beginn von Induktionsphase I um max. 3 Tage verschoben werden)

**CD20+ > 20% und GMALL 07/2003 mit Rituximab**

**Standardrisiko** GMALL 07/2003 mit Imatinib parallel zur Induktionstherapie

**alle anderen ALL-Patienten** GMALL 07/2003

**Tag 1:**  
Liquorpunktion: Verschiebung bei Thrombozyten < 20 000 trotz Substitution, manifestierten Gerinnungsstörungen, hoher Leukozyten-/Blasenzahl im peripheren Blutbild Knochenmarkpunktion, Einsendung MRD

bei initialer Granulozytopenie < 500/µl:  
G-CSF 5,9g/kg s.c. ab Tag 1

#### Obligate Prä- und Begleitmedikation

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-5	1-1-1-1	Amphotericin B-Susp./Ampho-Moronat®	500 mg		p.o.		+ Spülen mit Panthenol/Chlorhexidin
1-5	1-0-0-0	Sucralfat/Ucogant Btl.®	1 Btl.		p.o.		
1-5	1-0-0-0	Allopurinol/Zyloric®	300 mg		p.o.		Dosis nach Harnsäurewert
1-5	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®/forte	960 mg		p.o.		ab Tag 1 Mo,Mi,Fr
1-5	kontinuierlich	NaCl 0,9 %		3000 ml	i.v.	24h	
1-5	-	NaHCO3 (8,4%)	40 ml	1000 ml Bewässerung	i.v.	24h	40 mval NaHCO3 8,4% pro 1000 ml Bewässerung; Ziel Urin-pH > 7,4
3-5	-30min	Metoclopramid/Paspertin®	50 mg		p.o.		oder i.v.
3-5	0	Mesna/Uromitexan®	40 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	B	
3-5	+4h	Mesna/Uromitexan®	40 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	B	
3-5	+8h	Mesna/Uromitexan®	40 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	B	

Bedarfsmedikation Allopurinol/Zyloric® nach Harnsäure; Alkalisierung; Metoclopramid/Paspertin® p.o. oder i.v., Menstruationsprophylaxe: Orgametrit® (2x1Tbi) oder Primosiston® (2x1Tbi)

FN-Risiko 10-20%

Kontrollen 3x/Woche: Blutbild, taglich Gerinnungsparameter (Fibrinogen, TPZ, PTT), 2-3x/Woche ATIII-Spiegel, mindestens 1x/Woche: Serumtransaminasen, Serumamylase, Blutzucker, Elektrolyte, Kreatinin, Harnsäure, Urinstatus, EKG; Ausschluss dritter Raum, bei MTX-Überdosierung: Spülung Liquorraum

Dosisreduktion siehe Dosismodifikationstabelle

Literatur Siehe aktuelle Therapieempfehlung der GMALL Studiengruppe: www.kompetenznetz-leukaemie.de



Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken und ist Bestandteil der Studie **GMALL 07/2003+Rituximab-Studie (www.kompetenznetz-leukaemie.de)**. Die Studie ist inzwischen geschlossen und wird als Registerstudie fortgeführt. Vor Beginn der Behandlung sollte unbedingt Kontakt zur Studienzentrale aufgenommen werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**060101\_0400-2-R\_1 GMALL 07/2003+ Rituximab Induktion I (Pat.<55J.)** **Indikation: ALL (CD20+)** **ICD-10: 91.0**

Hinweis: DEXAVCR/DNR/ASP/Ritux

**Chemotherapie**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
6	0	Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 50mg/h	separater Zugang
7, 14	+15min	Daunorubicin	45 mg/m <sup>2</sup>	*100 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h*	30mg/m <sup>2</sup> >55J, *über ZVK; bei peripherer Applikation: un- verdünnte Gabe in B15min
7-8, 14-17	1-1-1-0	Dexamethason	3,33 mg/m <sup>2</sup>		p.o.		gesamt =10 mg/m <sup>2</sup> , kein Ausscheiden, bei Entzugssymp- tomatik ggf. Fortsetzen in reduzierter Dosis
7, 14, 21	0	Vincristin	2 mg abs.	unverdünnt	i.v.	B	max. 2mg absolut
8, 15	0	Daunorubicin	45 mg/m <sup>2</sup>	*100 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h*	30mg/m <sup>2</sup> >55J, *über ZVK; bei peripherer Applikation: un- verdünnte Gabe in B15min
21	+15min	PEG-Asparaginase/Oncaspar®	2 000 U/m <sup>2</sup>	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	2h	1000U/m <sup>2</sup> >55J, max. 1 Ampulle (entspr. 3750 U), Phar- makokinetik Tag 21, 27 und 33

Rituximab-Info auf Kurvenblatt beachten

Rituximab-Erstgabe bei Risikopatienten für ein **Cytokine-release-Syndrom**:  
**Tag 1:** 200mg; **Tag 2:** Resimenge auf 375mg/m<sup>2</sup>, jeweils über 4h  
Folgeinfusionen laut Fachinformation

Patienten mit **initial Granulozyten** < 500/µl (bei Diagnose oder Tag 1-5); bei CR/PR an Tag 12: ggf. Verschiebung der Therapie ab Tag 12 (Daunorubicin/Dexamethason/Vincristin bis Granulozyten > 500/µl (maximal 1 Woche) bei Therapieversagen/Progression; Therapielortsetzung

**Achtung:** Strahlentherapie anmelden, Knochenmarkpunktion: Tag 0 und Tag 12

**PEG-Asparaginase-Monitoring:** Tag 21 (bzw. am Morgen nach 1. Applikation), Tag 27 und Tag 33

**Achtung PEG-Asparaginase:** bei Patienten mit **Steatosis hepatis** in Ultraschall- oder CT-Befund oder **BMI>30**  
Rücksprache mit der Studienzentrale vor der PEG-Asparaginase-Gabe

**Obligate Prä- und Begleitmedikation**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-19	1-0-0-0	Sucralfat/Jucogant Btl.®	1 Btl.		p.o.		
1-20	1-1-1-1	Amphotericin B-Susp./Ampho-Morona®	5 ml		p.o.		5ml = 500mg; bis Granulozyten >500/µl
1-21	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Bactrim® forte	960 mg		p.o.		Mo,Mi,Fr Infektionsprophylaxe
6	-1h	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg		p.o.		
6	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.	*	*während der Chemogabe
6	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.	15min	
6	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	vor Rituximab-Erstgabe obligat; bei Folgegaben in Ab- hängigkeit von Verträglichkeit
6-8, 14-15	1-0-0-0	Allopurinol/Zyloric®	300 mg		p.o.		Dosis nach Harnsäurewert
7-8, 14-15	-15min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	4h	
7-8, 14-15	-15min	Granisetron/Kevatril®	3 mg		i.v.	B	
7-20	1-0-0-0	G-CSF/Neupogen®	5 µg/kg		s.c.		ab d7 5µg/kg (oder 150 µg/m <sup>2</sup> ) tägl. bis Granulozyten > 1000/µl nach Nadir. Bei init. Granulozytopenie ab Tag 1 Obstipationsprophylaxe
7, 14, 21	1-0-1-0	Lactulose/Biflital®	10 mg		p.o.		
20	+4h	Metoclopramid/Paspertin®/Gastrocil®	50 mg		i.v.	B15min	
21	-15min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.	2h	
21	1-1-1-0	Metoclopramid/Paspertin®/Gastrocil®	20 mg		p.o.		

Bedarfsmedikation Metoclopramid/Paspertin® p.o. oder i.v., Granisetron/Kevatril® i.v.; Heparin/Liquemin® 2 500-10 000IE i.v.; Allopurinol/Zyloric®, Osteopenie/-porose -Prophylaxe mit Pamidronat 60mg i.v. alle 3 Monate  
FN-Risiko > 20 %-> Primärprophylaxe mit Filgrastim/Neupogen® oder Pegfilgrastim/Neulasta®, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF

Kontrollen	Blutbild, <b>Asparaginase</b> : vor Therapie; Leber- und Gerinnungsparameter, täglich; Fibrinogen, AT III, TPZ, PTT, (D-Dimere), 1xWoche: BZ-TP, Amylase, Transaminasen, Elektrolyte, Kreatinin, Harnsäure, Urinstatus, Daunorubicin: EKG/UKG (1. Gabe + Verlaufskontrollen), bei kardialer Vorerkrankung: Rücksprache mit Studienzentrale; <b>Rituximab</b> : cave: Cytokin-release-Syndrom, <b>Vincristin</b> : Neurotoxizität, 1xWoche: Röntgen-Thorax
Dosisreduktion	<b>Asparaginase</b> : Fibrinogen < 80mg/dl oder AT III-Abfall < 70% -> FFP-Gabe; <b>KI</b> : Thrombosenneigung, schwere Gerinnungsstörungen, Leberschädigung; Z.n. Pankreatitis <b>Daunorubicin</b> : DR auf 50% wenn Bilirubin > 2mg/dl, <b>KI</b> : Bilirubin > 5mg/dl; <b>Vincristin</b> : DR bei Neurotoxizität 50% bei ausgeprägten Parästhesien, Aussetzen bei Paresen/leusssymptomatik, DR bei Leberinsuffizienz, <b>KI</b> : Bilirubin > 5mg/dl - außer bei Hämolyse; Details siehe aktuelle GMALL Therapieempfehlung; <b>Rituximab</b> : siehe aktuelle GMALL Therapieempfehlung
Cave	<b>Hepatitis-B-Virus-(HBV) Screening vor Behandlungsbeginn</b> : aktive Hepatitis-B- Erkrankung -> Kontraindikation Rituximab; positive Hepatitis-B-Serologie (HBsAg oder HBcAb)-> vor Behandlungsbeginn Hepatologen konsultieren. Abbruch bei Venenschmerz/-krampf, Rest der Lösung in andere große Vene
Summendosis	<b>Daunorubicin</b> > 550mg/m <sup>2</sup> ; Gefahr der Kardiotoxizität
Literatur	Siehe aktuelle Therapieempfehlung der GMALL Studiengruppe: <a href="http://www.kompetenznetz-leukaemie.de">www.kompetenznetz-leukaemie.de</a>

Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken und ist Bestandteil der Studie **GMALL 07/2003+Rituximab-Studie (www.kompetenznetz-leukaemie.de)**. Die Studie ist inzwischen geschlossen und wird als Registerstudie fortgeführt. Vor Beginn der Behandlung sollte unbedingt Kontakt zur Studienzentrale aufgenommen werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**060101\_0400-2-R\_2 GMALL 07/2003+ Rituximab Induktion I (Pat.>55J.)** **Indikation: ALL (CD20+)** **ICD-10: 91.0**

Hinweis: DEXAVCR/DNR/ASP/Ritux

**Chemotherapie**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
6	0	Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 50mg/h	separater Zugang, engmaschige Überwachung
7, 14	+15min	Daunorubicin	30 mg/m <sup>2</sup>	*100 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h*	45mg/m <sup>2</sup> <55J. *über ZVK; bei peripherer Applikation: unverdünnte Gabe in B15min
7-8, 14-17	1-1-1-0	Dexamethason	3,33 mg/m <sup>2</sup>		p.o.	B	3ED: insgesamt = 10 mg/m <sup>2</sup> , kein Ausschleichen
7, 14, 21	0	Vincristin	2 mg abs.	unverdünt	i.v.	B	max. 2mg absolut
8, 15	0	Daunorubicin	30 mg/m <sup>2</sup>	*100 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h*	45mg/m <sup>2</sup> <55J. *über ZVK; bei peripherer Applikation: unverdünnte Gabe in B15min
21	+15min	PEG-Asparaginase/Oncaspar®	1 000 U/m <sup>2</sup>	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	2h	2000U/m <sup>2</sup> <55J. max. 1 Ampulle (entspr. 3750 U), Pharmakokinetik Tag 21, 27 und 33

Rituximab-Erstgabe bei Risikopatienten für ein **Cytokine-release-Syndrom**:  
**Tag 1**: 200mg; **Tag 2**: Restmenge auf 375mg/m<sup>2</sup>, jeweils über 4h  
 Folgeinfusionen laut Fachinformation

Patienten mit **initial Granulozyten < 500/µl** (bei Diagnose oder Tag 1-5):  
 bei CR/PR an Tag 12: ggf. Verschiebung der Therapie ab Tag 12 (Daunorubicin/Dexamethason/Vincristin) bis Granulozyten > 500/µl (maximal 1 Woche) bei Therapieversagen/Progression: Therapiefortsetzung

**Achtung**: Strahlentherapie anmelden, Knochenmarkpunkt: Tag 0 und Tag 12

**PEG-Asparaginase-Monitoring**:  
 Tag 21 (bzw. am Morgen nach 1. Applikation), Tag 27 und Tag 33

**Achtung PEG-Asparaginase**: bei Patienten mit **Steatosis hepatis** in Ultraschall- oder CT-Befund oder **BMI>30**  
 Rücksprache mit der Studienzentrale vor der PEG-Asparaginase-Gabe

**Obligate Prä- und Begleitmedikation**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-19	1-0-0-0	Sucralfat/Ulcogant Bti®	1 Btl.		p.o.		
1-20	1-1-1-1	Amphotericin B-Susp./Ampho-Moronat®	5 ml		p.o.		5ml = 500mg; bis Granulozyten >500/µl
6	-1h	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg		p.o.		
6	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.	*	*während der Chemogabe
6	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.	15min	
6	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	15min	vor Rituximab-Erstgabe obligat; bei Folgegaben in Abhängigkeit von Verträglichkeit
6-8, 14-15	1-0-0-0	Allopurinol/Zyloric®	300 mg		p.o.		Dosis nach Harnsäurewert
6-21	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo,Mi,Fr infektionsprophylaxe
7-8, 14-15	-15min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	4h	
7-8, 14-15	-15min	Granisetron/Kevatril®	3 mg		i.v.	B	
7-20	1-0-0-0	G-CSF/Neupogen®	5 µg/kg		s.c.		bei init. Granulopenie ab Tag 1 (5µg/kg oder 150 µl/m <sup>2</sup> ) bis Gran>1000/µl nach Nadir
7, 14, 21	1-0-1-0	Lactulose/Bifiteral®	10 g abs.		p.o.		Obstipationsprophylaxe
20	+4h	Metoclopramid/Paspertin®/Gastrosil®	50 mg		i.v.	B15min	
21	-15min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.	2h	
21	1-1-1-0	Metoclopramid/Paspertin®/Gastrosil®	20 mg		p.o.		

**Bedarfsmedikation** Metoclopramid/Paspertin® p.o. oder i.v., Granisetron/Kevatril® i.v., Heparin/Liquemin® 2500-10.000IE i.v., Allopurinol/Zyloric®, Osteopenie/-porose -Prophylaxe mit Pamidronat 60mg i.v. alle 3 Monate  
**FN-Risiko** >20%→ Primärprophylaxe mit Filgrastim/Neupogen® oder Pegfilgrastim/Neulasta®, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF

Kontrollen	BB, Asparaginase: vor Therapie; Leber- und Gerinnungsparameter, täglich: Fibrinogen, ATIII, TPZ, PTT, (D-Dimere), 1/wo: BZ-TP, Amylase, Transaminasen, Elektrolyte, Kreatinin, Harnsäure, Urinstatus, Daunorubicin: EKG/UKG (1. Gabe + Verlaufskontrollen), bei kardialer Vorerkrankung: RS mit Studienzentrale; Rituximab: cave: Cytokin-release-Syndrom, VCR: Neurotoxizität, 1/Wo: Plo-Thorax
Dosisreduktion	Asparaginase: Fibrinogen < 80mg/dl o. AT III-Abfall <70%=> FFP-Gabe; KI: Thromboseerregung, schwere Gerinnungsstörungen, schwere Blutungskomplikationen, Leberschädigung; Z.n. Pankreatitis Daunorubicin: DR auf 50% wenn Bilirubin >2mg/dl, KI: Bilirubin >5mg/dl; Vincristin: DR bei Neurotoxizität und Leberinsuffizienz, KI: Bilirubin >5 mg/dl - außer bei Hämolysen; Details s. Studienprotokoll; Rituximab: s.StudienprotokollVDR; bei Neurotoxizität 50% bei ausgeprägten Parästhesien, Aussetzen bei Paresen/leusssymptomatik, DR bei Leberinsuffizienz
Cave	<b>Hepatitis-B-Virus-(HBV) Screening vor Behandlungsbeginn:</b> aktive Hepatitis-B-Erkrankung -> Kontraindikation Rituximab; positive Hepatitis-B-Serologie (HBsAg oder HBcAb)-> vor Behandlungsbeginn Hepatologen konsultieren.
Summendosis	<b>Daunorubicin:</b> > 550mg/m <sup>2</sup> : Gefahr der Kardiotoxizität; <b>Vincristin:</b> 5-20mg/m <sup>2</sup> : Gefahr der Neurotoxizität
Therapieabbruch	Abbruch bei Venenschmerz/-krampf, Rest der Lösung in andere große Vene
Literatur	Siehe aktuelle Therapieempfehlung der GMALL Studiengruppe: <a href="http://www.kompetenznetz-leukaemie.de">www.kompetenznetz-leukaemie.de</a>

Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken und ist Bestandteil der Studie **GMALL 07/2003+Rituximab-Studie (www.kompetenznetz-leukaemie.de)**. Die Studie ist inzwischen geschlossen und wird als Registerstudie fortgeführt. Vor Beginn der Behandlung sollte unbedingt Kontakt zur Studienzentrale aufgenommen werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**060101\_0400-3-F GMALL 07/2003+Rituximab Induktion II** **Indikation: ALL (CD20+)** **ICD-10: 91.0**

**Hinweis:** Studienprotokoll: MTX (ifh)/ARAC/CYCLO/6-MP/Ritux

**Chemotherapie**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
25	0	Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 50ml/h	engmaschige Überwachung
26, 46	0	Cyclophosphamid	1 000 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	
28, 35, 42	Gabe	Methotrexat	15 mg abs.	ad 3 ml Aqua	i.th.	B	Thrombozyten >20.000/µl
28-31, 35-38, 42-45	0	Cytarabin	75 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	
33-53	1-0-0-0	Mercaptopurin	60 mg/m <sup>2</sup>		p.o.		1 Einzelosis, morgens nüchtern ohne Milch/Milchprodukte

<b>Achtung:</b> tag 26,46	Knochenmarkpunktion Einsendung MDR
Tag 26-46	ZNS-Bestrahlung mit 24Gy
Tag 28,35,42	Liquorpunktion
bei Zytopenie Therapieunterbrechung für alle Zytostatika und Fortsetzung der Bestrahlung (siehe aktuelle GMALL Therapieempfehlung)	

**Achtung:** nach Tagen 26 und 46 Protokoll zur Prophylaxe verzögerter Ernesis (Rücksprache OA bzgl. Dexamehason)

**Achtung:** Tag 26 und 46 Knochenmarkpunktion Proben zur MRD-Bestimmung einschicken ZNS-Bestrahlung Tag 26 bis 46 ZNS-Bestrahlung mit 24 Gy siehe aktuelle GMALL Therapieempfehlung

**Obligate Prä- und Begleitmedikation**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
25	1-0-0-0	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg		p.o.		Gabe 1h vor Rituximab
25	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.	*	*während der Chemogabe
25	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.	15min	
25	-30min	Dexamehason	8 mg		i.v.	B	vor Rituximab-Erstgabe obligat; bei Folgegaben in Abhängigkeit von Verträglichkeit
25-45	1-1-1-1	Amphotericin B-Susp.	5 ml		p.o.		5 ml = 500 mg
25-45	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		ab Tag 1; Mo,Mi,Fr Infektionsprophylaxe
26-46	morgens	G-CSF/Neupogen®	5 µg/kg		s.c.		ab d 26, bis Granulozyten > 1000/µl
26, 46	-15min	NaCl 0,9 %		2000 ml	i.v.		min. 2000ml
26, 46	-15min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	
26, 46	-15min	Dexamehason	8 mg		i.v.		
26, 46	0	Mesna/Uromitexan®	200 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	B	
26, 46	+4h	Mesna/Uromitexan®	200 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	B	
26, 46	+8h	Mesna/Uromitexan®	200 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	B	
28-31, 35-38, 42-45	-15min	NaCl 0,9 %	500 ml		i.v.	*	
28-31, 35-38, 42-45	-15min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	

**Bedarfsmedikation** Dexamehason/Fortecortin®, Metoclopramid/Paspertin®, Allopurinol/Zyloric® nach Harnsäure; Sucralfat/Ulcogant®, Orgametrit® (2x1TbI/d)oder Primoston® (2x1TbI/d), Osteopenie/-porose -Prophylaxe mit Pamidronat 60mg i.v. alle 3 Monate

**FN-Risiko** > 20% -> Primärprophylaxe mit Filgrastim/Neupogen® oder Pegfilgrastim/Neulasta®, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF Kontrollen 3x/Woche: Blutbild, ATIII, täglich: Fibrinogen, TPZ, PTT; Asparaginase-Monitoring Tag 28, 34, mindestens 1x/Woche: Transaminasen, Amylase, Blutzucker, Elektrolyte, Kreatinin, Harnsäure, Urinstatus, EKG, Röntgen-Thorax; MTX-Überdosierung: Spülung Liquorraum, Rituximab: cave Cytokine-release-Syndrom

**Dosisreduktion** 6-Mercaptopurin: wenn Allopurinol nötig, dann DR auf 1/3 (Potenzierung), TPMT-Mangel: DR auf 10%; Cytarabin bei Niereninsuffizienz

**Cave** **Hepatitis-B-Virus-(HBV) Screening vor Behandlungsbeginn:** aktive Hepatitis-B-Erkrankung -> Kontraindikation Rituximab; positive Hepatitis-B-Serologie (HBsAg oder HBcAb)-> vor Behandlungsbeginn Hepatologen konsultieren.

**Therapieaufschub** schwere Organtoxizität, schwere Infektion oder Mukositis, Granulozyten < 200/µl, Thrombozyten < 20 000/µl; **Rituximab:** sofort bei Auftreten unerwünschter NW, nach Abklingen: Infusion mit 50% der Rate

**Literatur** Siehe aktuelle Therapieempfehlung der GMALL Studiengruppe: www.kompetenznetz-leukaemie.de

Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken und ist Bestandteil der Studie GMALL 07/2003+Rituximab-Studie ([www.kompetenznetz-leukaemie.de](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de)). Die Studie ist inzwischen geschlossen und wird als Registerstudie fortgeführt. Vor Beginn der Behandlung sollte unbedingt Kontakt zur Studienzentrale aufgenommen werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

060101\_0400-4-R\_1 GMALL 07/2003+ Rituximab Konsolid. I (Pat. <55 J.), Wo. 11, Tag 71, Studie Indikation: ALL (CD20+) ICD-10: 91.0

Hinweis: AFA/DEXA/ETOPO/MTX/VDS/Ritux + Triple-Prophyl. i.th

### Chemotherapie

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0	0	Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 50mg/h	engmaschige Überwachung
1	0	Vindesin	3 mg/m <sup>2</sup>	ad 5 ml NaCl 0,9%	i.v.	B 3 min	max. 5mg abs.
1	+1h	Methotrexat	150 mg/m <sup>2</sup>	50 ml NaCl 0,9%	i.v.	30min	bei >55J insgesamt 1g/m <sup>2</sup>
1	+1h 30min	Methotrexat	1 350 mg/m <sup>2</sup>	450 ml NaCl 0,9%	i.v.	23h30min	bei >55J insgesamt 1g/m <sup>2</sup>
1-5	1-1-1-0	Dexamethason	3,33 mg/m <sup>2</sup>		p.o.		3 Einzel Dosen: 3 X 3,33=10 mg/m <sup>2</sup>
4	0	Etoposidphosphat	250 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	Menge entspr. Etoposidanteil
5	0	Cytarabin	2 g/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	3h	jeweils alle 12h, Monitorüberw., bei >55J 2x1g/m <sup>2</sup>
5	+6h	Etoposidphosphat	250 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	Menge entspr. Etoposidanteil
5	+12h	Cytarabin	2 g/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	3h	jeweils alle 12h, Monitorüberw., bei >55J 2x1g/m <sup>2</sup>
12	Gabe	Cytarabin	40 mg abs.	ad 2 ml Aqua	i.th.	B	
12	Gabe	Dexamethason	4 mg abs.	unverdünnt	i.th.	B	
12	Gabe	Methotrexat	15 mg abs.	ad 3 ml Aqua	i.th.	B	

Rituximab-Info auf Kurvenblatt beachten

MTX-Spiegelbestimmung und Leukovorin-Rescue gemäß LV Rescue Bogen für ALL

Tag 1 (71): Knochenmarkpunktion Messung MRD

### Obligate Prä- und Begleitmedikation

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0	-1h	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg		p.o.		
0	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.	*	*während der Chemogabe
0	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.	15min	
0	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	15min	vor Rituximab-Erstgabe obligat; bei Folgegaben in Abhängigkeit von Verträglichkeit
1	+6h	Furosemid/Lasix®	40 mg abs.		i.v.	B	
1	+12h	Furosemid/Lasix®	40 mg abs.		i.v.	B	
1-3	-2h	NaCl 0,9%		3000 ml	i.v.	24h	im Wechsel mit Glucose; mind. 3000ml/m <sup>2</sup> insg.
1-3	-2h	Glucose 5%		1000 ml	i.v.	24h	im Wechsel mit NaCl 0,9%; mind. 3000ml/m <sup>2</sup> insg.
1-3	-	KCl 7,45% (1mmol K <sup>+</sup> /ml)	20 ml	in Bewässerung	i.v.		20 ml pro 1000 ml Bewässerung; K+-Kontrollen
1-3	-	NaHCO3 (8,4%)	40 ml	in Bewässerung	i.v.		1ml=1mmol; 40 ml/1000 ml Bewäss. Ziel Urin-pH >7,4
1-4	2-2-2-2	Natriumbicarbonat/Bicanorm®	1 g		p.o.		
1, 4-5	-15min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	
1-5	1-0-0-0	Sucralfat/Ulcogant Btl.®	1 Btl.		p.o.		
1-12	1-1-1-1	Amphotericin B-Susp.	5 ml		p.o.		
1-12	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®/Morte	960 mg		p.o.		5 ml = 500 mg
2	Gabe	Calciumfolinat/Leukovorin®	mg/m <sup>2</sup> - Nach Anweisung -		i.v.		ab Tag 1; Mo, Mi, Fr; Infektionsprophylaxe
4	-15min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	12h	s. Leukovorin-Rescue ALL-Prot.; bei Anwendung von Leukovorin: Dosis = 50% der Leukovorindosis
5	+11h 45min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.		
5-6	1-1-1-1-1-1	Dexa-Sine SE® Augentropfen	2 Trpf.		i.o.		Augentropf. 2-stündlich, abwechselnd NaCl- und Dexa
5-7	kontinuierlich	NaCl 0,9 %		2000 ml	i.v.	24h	
5-12	1-1-1-1-1-1	NaCl-Augentropfen (0,9%)	2 Trpf.		i.o.		d 5 und d 6 im Wechsel mit Dexamethason-AT
7-16	1-0-0-0	G-CSF/Neupogen®	5 µg/kg		s.c.		bis Granulozyten > 1000/µl an 2 Tagen

Bedarfsmedikation	Metoclopramid/Paspertin®, Natriumbicarbonat/Bicanorm®, Furosemid/Lasix® 20mg i.v.bei Gewichtszunahme > 1kg, Konjunktivitis: Vidisic® Gel/Bepanthen®-Augensalbe über 24h, Osteopenie/-porose -Prophylaxe mit Pamidronat 60mg i.v. alle 3 Monate
FN-Risiko	> 20%
Kontrollen	<b>täglich:</b> Kreatinin, GOT, GPT, Bilirubin, <b>3x/Woche:</b> ATIII, Transaminasen, Amylase, Elektrolyte, BZ, Gerinnung, Harnsäure, Urinstatus, Flüssigkeitsbilanz, EKG, Ausschluss dritter Raum, Neurotoxizität, Konjunktivitis, MTX-Spiegel, <b>Rituximab:</b> cave Cytokine-release Syndrom; <b>Zytopenie: 1x/Woche:</b> Röntgen-Thorax
Dosisreduktion	bei Zytopenie Therapiepausen (keine Dosis-Reduktion); bei cerebellären & cerebralen Symptomen Therapie-Abbruch; MTX & Etoposidphosphat: DR bei Nieren- und Leberinsuffizienz; Vindesin: DR bei Leber- und Neurotoxizität (50% bei Parästhesien, Aussetzen bei Parästhesien, Aussetzen bei Parästhesien, bei Venenkrampf/-Schmerz: Injektionsabbruch und Rest in andere große Vene injizieren, HD-Cytarabin bei Niereninsuffizienz, Rituximab: bei NW Infusion unterbrechen, nach Abklingen: Wiederaufnahme: 50% der Rate
Cave	<b>Hepatitis-B-Virus-(HBV) Screening vor Behandlungsbeginn:</b> aktive Hepatitis-B- Erkrankung -> Kontraindikation Rituximab; positive Hepatitis-B-Serologie (HBsAg oder HBcAb)-> vor Behandlungsbeginn Hepatologen konsultieren.
Therapieunterbrechung	<b>HD-Cytarabin:</b> therapierefraktäre Konjunktivitis, schwere allergische Reaktion, schwere neurologische Symptomatik, Transaminasen > 5-fach der Norm
Wechselwirkungen	Protonenpumpeninhibitoren (PPI) können die MTX-Ausscheidung verzögern und so zu erhöhtem MTX Plasmaspiegel führen, daher wird empfohlen, PPI 2 Tage vor bis 2 Tage nach der MTX-Gabe zu pausieren (ggf. durch H2-Blocker, Tepilta® ersetzen). Ebenfalls Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Anwendung von MTX und NSAIDs oder Antibiotika (β-Lactam-Antibiotika, Sulfonamide, Trimetoprim, Tetracycline, Ciprofloxacin) angezeigt.
Literatur	Siehe aktuelle Therapieempfehlung der GMALL Studiengruppe: <a href="http://www.kompetenznetz-leukaemie.de">www.kompetenznetz-leukaemie.de</a> ; Provencio M et al., Ann Oncol 2006; 17(6):1027-8

Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken und ist Bestandteil der Studie GMALL 07/2003+Rituximab-Studie ([www.kompetenznetz-leukaemie.de](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de)). Die Studie ist inzwischen geschlossen und wird als Registerstudie fortgeführt. Vor Beginn der Behandlung sollte unbedingt Kontakt zur Studienzentrale aufgenommen werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

060101\_0400-4-F\_2 GMALL 07/2003+ Rituximab Konsolid. I (Pat. >55 J.), Wo. 11, Tag 71, Studie Indikation: ALL (CD20+) ICD-10: 91.0

Hinweis: AFA/DEXA/ETOPO/MTX/VDS/Ritux + Triple-Prophyl. i.th

#### Chemotherapie

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0	0	Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 50mg/h	engmaschige Überwachung
1	0	Vindesin	3 mg/m <sup>2</sup>	5 ml NaCl 0,9%	i.v.	B 3 min	max. 5mg abs.; Trägerlösung ad 5ml NaCl 0,9%
1	+1h	Methotrexat	100 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	30min	10% in 30 min, bei <55J insgesamt 1,5g/m <sup>2</sup>
1	+1h 30min	Methotrexat	900 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	23h30min	90% in 23 1/2h, bei <55J insgesamt 1,5g/m <sup>2</sup>
1-5	1-1-1-0	Dexamethason	3,33 mg/m <sup>2</sup>		p.o.		3 Einzelosen: 3 X 3,33=10 mg/m <sup>2</sup>
4	0	Etoposidphosphat	250 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	Menge entspricht Etoposidanteil
5	0	Cytarabin	1 g/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	3h	jeweils alle 12h, Monitorüberw., bei <55J 2x2g/m <sup>2</sup>
5	+6h	Etoposidphosphat	250 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	Menge entspricht Etoposidanteil
5	+12h	Cytarabin	1 g/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	3h	jeweils alle 12h, Monitorüberw., bei <55J 2x2g/m <sup>2</sup>
12	Gabe	Cytarabin	40 mg abs.		i.th.		
12	Gabe	Dexamethason	4 mg abs.		i.th.		
12	Gabe	Methotrexat	15 mg abs.		i.th.		

Rituximab-Info auf Kurvenblatt beachten

MTX-Spiegelbestimmung und  
Leukovorin-Rescue gemäß LV Rescue  
Bogen für ALL

Tag 1 (71):  
Knochenmarkpunktion  
Messung MRD

#### Obligate Prä- und Begleitmedikation

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0	-1h	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg		p.o.	*	
0	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.		*während der Chemogabe
0	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.	15min	
0	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	15min	vor Rituximab-Erstgabe obligat; bei Folgegaben in Abhängigkeit von Verträglichkeit
1	+6h	Furosemid/Lasix®	40 mg		i.v.	B	
1	+12h	Furosemid/Lasix®	40 mg		i.v.	B	
1-3	-2h	NaCl 0,9%		3000 ml	i.v.	24h	über 24h im Wechsel mit Glucose; mindestens 3000ml/m <sup>2</sup>
1-3	-2h	Glucose 5%		1000 ml	i.v.	24h	über 24h im Wechsel mit über 24h im Wechsel; mindestens 3000ml/m <sup>2</sup>
1-3	-	KCl 7,45%	20 ml	in je 1000 ml Bewässerung	i.v.		K+-Kontrollen
1-3	-	Natriumbicarbonat/Bicanorm®	40 mmol	in je 1000 ml Bewässerung	i.v.		Ziel Urin-pH >7,4
1-4	2-2-2-2	Natriumbicarbonat/Bicanorm®	1 g		p.o.		
1-5	1-0-0-0	Sucralfat/Ulcogant Btl.®	1 Btl.		p.o.		
1, 4-5	-15min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	
1-12	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		ab Tag 1; Mo, Mi, Fr; Infektionsprophylaxe
2	Gabe	Calciumfolinat/Leukovorin®	mg/m <sup>2</sup> - Nach Anweisung -		i.v.		s. Leukovorin-Rescue ALL-Prot.; bei Anwendung von Levoleukovorin: Dosis = 50% der Leukovorindosis
4	-15min	NaCl 0,9 %	1 mg	1000 ml	i.v.	12h	
5	+11h 45min	Granisetron/Kevatril®			i.v.		
5-6	1-1-1-1	Dexa-Sine SE® Augentropfen	2 Trpf.		i.o.		alle 4h, im Wechsel mit NaCl-Augentropf.



## Obligate Prä- und Begleitmedikation (Fortsetzung)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
5-7	kontinuierlich	NaCl 0,9 %	2 000 ml		i.v.	24h	
5-12	1-1-1-1	NaCl-Augentropfen (0,9%)	2 Trpf.		i.o.		alle 4h, im Wechsel mit Isopto-Dex®
7-16	1-0-0-0	G-CSF/Neupogen®	5 µg/kg		s.c.		bis zur Stammzell-Apherese

Bedarfsmedikation: Metoclopramid/Paspertin®, Natriumbicarbonat/Bicanorm®, Furosemid/Lasix® 20mg i.v.bei Gewichtszunahme > 1kg, Konjunktivitis: Vidisic® Gel/Bepanthen®-Augensalbe über 24h, Osteopenie/-porose -Prophylaxe mit Pamidronat 60mg i.v. alle 3 Monate

FN-Risiko > 20% -> Primärprophylaxe mit Filgrastim/Neupogen® oder Pegfilgrastim/Neulasta®, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF

Kontrollen täglich: Kreatinin, GOT, GPT, Bilirubin, 3x/Woche: BB, 1x/Woche: ATIII, Transaminasen, Amylase, Elektrolyte, BZ, Gerinnung, Harnsäure, Urinstatus, Flüssigkeitsbilanz, EKG, Ausschluß dritter Raum, Neurotoxizität, Konjunktivitis, MTX-Spiegel, Rituximab: cave Cytokin-release Syndrom; Zytopenie: 1x/Woche: Rö-Thorax

Dosisreduktion bei Zytopenie Therapiepausen (keine Dosisreduktion); bei cerebellären & cerebralen Symptomen Therapie-Abbruch; MTX & Etoposidphosphat: DR bei Nieren- u. Leberinsuffizienz; Vindesin: DR bei Leber- & Neurotoxizität (50% bei Parästhesien, Aussetzen bei Parästhesien, Aussetzen bei Paresen/ileussyptomen), bei Venenkrampf/-Schmerz: Injektionsabbruch und Rest in andere große Vene injizieren, HDARAC bei Niereninsuffizienz, Rituximab: bei NW Infusion unterbrechen, nach Abklingen: Wiederaufnahme: 50% der Rate

Cave **Hepatitis-B-Virus(HBV)-Screening vor Behandlungsbeginn**: aktive Hepatitis-B-Erkrankung -> Kontraindikation Rituximab; positive Hepatitis-B-Serologie (HBsAg oder HBcAb)-> vor Behandlungsbeginn Hepatologen konsultieren.

Wechselwirkungen Protonenpumpeninhibitoren (PPI) können die MTX-Ausscheidung verzögern und so zu erhöhtem MTX Plasmaspiegel führen, daher wird empfohlen, PPI 2 Tage vor bis 2 Tage nach der MTX-Gabe zu pausieren (ggf. durch H2-Blocker, Tepilita® ersetzen). Ebenfalls Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Anwendung von MTX und NSAIDs oder Antibiotika (β-Lactam-Antibiotika, Sulfonamide, Trimetoprim, Tetracycline, Ciprofloxacin) angezeigt.

Bemerkungen Unterbrechung: HDARAC: therapierefraktäre Konjunktivitis, schwere allergische Reaktion, schwere neurologische Symptomatik, Transaminasen >5 fach der Norm

Literatur Studienprotokoll: GMAIL 07/2003+Rituximab; www.kompetenznetz-leukaemie.de

Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken und ist Bestandteil der Studie GMALL 07/2003+Rituximab-Studie ([www.kompetenznetz-leukaemie.de](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de)). Die Studie ist inzwischen geschlossen und wird als Registerstudie fortgeführt. Vor Beginn der Behandlung sollte unbedingt Kontakt zur Studienzentrale aufgenommen werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**060101\_0400-5-R\_1** GMALL 07/2003+ Rituximab Konsolid. II, III, VI (Pat.<55 J.), Woche: 16, 30, 46 **Indikation: ALL (CD20+)** ICD-10: 91.0

Hinweis: Studie: HD-MTX/Asparaginase/Ritux

**Chemotherapie**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0	0	Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 100mg/h	Engmaschige Überwachung
1, 15	0	Methotrexat	150 mg/m <sup>2</sup>	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	30min	>55J insgesamt 1g/m <sup>2</sup>
1, 15	+30min	Methotrexat	1 350 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	23h30min	>55J insgesamt 1g/m <sup>2</sup>
1-7, 15-21	1-0-0-0	Mercaptopurin	60 mg/m <sup>2</sup>		p.o.		morgens nüchtern, ohne Milch/Milchprodukte
2, 16	0	PEG-Asparaginase/Oncaspar®	2 000 U/m <sup>2</sup>	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	2h	Überwachung während Infusion, >55J 1000 U/m <sup>2</sup> ; max. Dosis 3750 U (entspr. 1 Ampulle)

**Bestimmung der Asparaginase-Aktivität**  
 Probenabnahme (ca. 5 ml Serum) am Tag nach der Gabe von PEG-Asparaginase, weitere Proben im Abstand von 1 Woche (± 1d wegen Wochenende etc.)  
 → an Tag 3, 9, (16), 17, 23, 30, ggf. fortsetzen bis die Aktivität < 50 U/l liegt.  
 Einsendeschreiben und weitere Informationen unter [http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/studiengruppen/gmll/asparaginase/asp\\_aktivitaetsmessung](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/studiengruppen/gmll/asparaginase/asp_aktivitaetsmessung)

Rituximab-Info auf Kurvenblatt beachten

MTX-Spiegelbestimmung und Leukovorin-Rescue gemäß LV Rescue Bogen für ALL

**Zwischen den Konsolidationsblöcken III-VI und nach Konsolidation VI Erhaltungstherapie bis zu einer Gesamtdauer von 2,5 Jahren**

Granulozyten > 1 500/µl, Thrombozyten > 100 000/µl, Hb > 10g/dl)
<b>6-Mercaptopurin</b>
60mg/m <sup>2</sup> p.o. 1-0-0-0 täglich
<b>Methotrexat</b>
20mg/m <sup>2</sup> i.v. 1x wöchentlich

**Achtung PEG-Asparaginase:** bei Patienten mit **Steatosis hepatis** in Ultraschall- oder CT-Befund oder **BMI>30**  
 Rücksprache mit der Studienzentrale vor der PEG-Asparaginase-Gabe

**Obligate Prä- und Begleitmedikation**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0	1-0-0-0	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg abs.		p.o.		Gabe 1h vor Rituximab
0	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.	*	*während der Rituximabgabe vor Rituximab-Erstgabe obligat; bei Folgegaben in Abhängigkeit von Verträglichkeit
0	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	15min	
0	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.	15min	
1, 15	-15min	Dexamethason	20 mg		i.v.	B	
1, 15	-15min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	
1, 15	+6h	Furosemid/Lasix®	40 mg		i.v.	B	
1, 15	+12h	Furosemid/Lasix®	40 mg		i.v.	B	
1-2, 15-16	1-1-1-1	Natriumbicarbonat/Bicarnorm®	2 g		p.o.		
1-3, 15-17	-2h	NaCl 0,9%		3000 ml	i.v.	24h	Glc+NaCl über 24h im Wechsel; mind. 3000ml/m <sup>2</sup> insg.
1-3, 15-17	-2h	Glucose 5%		1000 ml	i.v.	24h	Glc+NaCl über 24h im Wechsel
1-3, 15-17	-	KCl 7,45%	20 ml	in je 1000 ml Bewässerung	i.v.		K+-Kontrollen
1-3, 15-17	-	NaHCO3 (8,4%)	40 ml	in je 1000ml Bewässerung	i.v.		Ziel Urin-pH >7,4
1-7, 15-21	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Bactrim® forte	960 mg		p.o.		ab Tag 1, Mo, Mi, Fr; Infektionsprophylaxe
1-7, 15-21	1-1-1-1	Amphotericin B-Susp.	5 ml		p.o.		5 ml = 500 mg

Bedarfsmedikation Metoclopramid/Paspertin® p.o. oder i.v., Granisetron/Kevatril® i.v.; Osteopenie/-porose -Prophylaxe mit Pamidronat 60mg i.v. alle 3 Monate

FN-Risiko > 20%

Kontrollen	3x/Woche: BB, Asparaginase: vor Therapie: Leber- und Gerinnungsparameter, täglich: Fibrinogen, ATIII, TPZ, PTT, (D-Dimere), 2-3x/Woche: Spiegel, cave: Hyperglykämie, Ki: Thromboseneigung, Gerinnungsstörungen, schwere Blutungskomplikationen, Leberschädigung, Z.n. Pankreatitis, cave: RR-Erhöhung (Blutungsgefahr); 6-MP: Leberwerte; MTX: täglich Kreatinin, Bilirubin, GOT, GPT, Neurotoxizität, Flüssigkeitsbilanzierung, Spiegel, Rituximab: cave Cytokine-Release-Syndrom; 1x/Woche: BZ-TP, Amylase, Transaminasen, Elektrolyte, Kreatinin
Dosisreduktion	<b>L-Asparaginase:</b> Fibrinogen < 80mg/dl/ATIII-Abfall > 70% -> FFP-Gabe, stoppen bei vorangegangenen Komplikationen bei Gabe; <b>6-Mercaptopurin:</b> falls Allopurinol notwendig DR auf 1/3, TPMT-Mangel: DR auf 10%, <b>MTX:</b> DR bei Drittem Raum, Niereninsuffizienz abhängig von Serumkreatinin (siehe aktuelle GMALL Therapieempfehlung), Leberinsuffizienz; <b>Rituximab:</b> bei schweren NW Unterbrechung, nach Abklingen: Wiederaufnahme mit 50% der Rate
Cave	<b>Hepatitis-B-Virus-(HBV) Screening vor Behandlungsbeginn:</b> aktive Hepatitis-B- Erkrankung -> Kontraindikation Rituximab; positive Hepatitis-B-Serologie (HBsAg oder HBcAb)-> vor Behandlungsbeginn Hepatologen konsultieren.
Wechselwirkungen	Protonenpumpeninhibitoren (PPI) können die MTX-Ausscheidung verzögern und so zu erhöhtem MTX Plasmaspiegel führen, daher wird empfohlen, PPI 2 Tage vor bis 2 Tage nach der MTX-Gabe zu pausieren (ggf. durch H2-Blocker, Tepilta® ersetzen ). Ebenfalls Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Anwendung von MTX und NSAIDs oder Antibiotika (β-Lactam-Antibiotika, Sulfonamide, Trimetoprim, Tetracycline, Ciprofloxacin) angezeigt
Literatur	Siehe aktuelle Therapieempfehlung der GMALL Studiengruppe: <a href="http://www.kompetenznetz-leukaemie.de">www.kompetenznetz-leukaemie.de</a> ; Provencio M et al., Ann Oncol 2006; 17(6):1027-8

Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken und ist Bestandteil der Studie GMALL 07/2003+Rituximab-Studie ([www.kompetenznetz-leukaemie.de](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de)). Die Studie ist inzwischen geschlossen und wird als Registerstudie fortgeführt. Vor Beginn der Behandlung sollte unbedingt Kontakt zur Studienzentrale aufgenommen werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**060101\_0400-5-R\_2** GMALL 07/2003+ Rituximab Konsolid. II, III, VI (Pat.>55 J.), Woche: 16, 30, 46 **Indikation: ALL (CD20+)** ICD-10: 91.0

Hinweis: Studie: HD-MTX/Asparaginase/Ritux

**Chemotherapie**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0	0	Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 100mg/h	engmaschige Überwachung
1, 15	0	Methotrexat	100 mg/m <sup>2</sup>	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	30min	10% in 30 min, <55J insgesamt 1,5g/m <sup>2</sup>
1, 15	+30min	Methotrexat	900 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	23h30min	90% in 23 1/2h, <55J insgesamt 1,5g/m <sup>2</sup>
1-7, 15-21	1-0-0-0	Mercaptopurin	60 mg/m <sup>2</sup>		p.o.		morgens nüchtern ohne Milch/Milchprodukte
2, 16	0	PEG-Asparaginase/Oncaspar®	1 000 U/m <sup>2</sup>	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	2h	Überwachung während Infusion, <55J 2000 U/m <sup>2</sup> ; max. Dosis 3750 U (entspr. 1 Ampulle)

Rituximab-Info auf Kurvenblatt beachten

MTX-Spiegelbestimmung und Leukovorin-Rescue gemäß LV Rescue Bogen für ALL

Zwischen den Konsolidationsblöcken III-VI und nach Konsolidation VI Erhaltungstherapie bis zu einer Gesamtdauer von 2,5 Jahren (Granulozyten > 1 500/µl, Thrombozyten > 100 000/µl, Hb > 10g/dl)  
**6-Mercaptopurin** 60mg/m<sup>2</sup> p.o. 1-0-0-0 täglich  
**Methotrexat** 20mg/m<sup>2</sup> i.v. 1x wöchentlich

**Kontrollen**  
 Tag 1, Woche 16,30,52 Knochenmarkpunktion, MRD-Bestimmung  
 Woche 16 Liquorpunktion  
 Woche 46 Knochenmarkpunktion  
**Therapieablauf**  
 nur in Woche 16,30 Rituximab-Gabe  
 ab Woche 52 Triple-Prophylaxe

**Achtung PEG-Asparaginase:** bei Patienten mit **Steatosis hepatis** in Ultraschall- oder CT-Befund oder **BMI>30** Rücksprache mit der Studienzentrale vor der PEG-Asparaginase-Gabe

**Obligate Prä- und Begleitmedikation**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0	1-0-0-0	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg abs.		p.o.		Gabe 1h vor Rituximab
0	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.	*	*während der Chemogabe vor Rituximab-Erstgabe obligat; bei Folgegaben in Abhängigkeit von Verträglichkeit
0	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	15min	
0	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg abs.		i.v.	15min	
1-2, 5, 15	2-2-2-2	Natriumbicarbonat/Bicanorm®	1 g abs.		p.o.		
1, 15	-15min	Dexamethason	20 mg		i.v.	B	
1, 15	-15min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	
1, 15	+6h	Furosemid/Lasix®	40 mg		i.v.	B	
1, 15	+12h	Furosemid/Lasix®	40 mg		i.v.	B	
1-3, 15-17	-2h	NaCl 0,9%		3000 ml	i.v.	24h	Glucose+NaCl über 24h im Wechsel; mindestens 3000ml/m <sup>2</sup>
1-3, 15-17	-2h	Glucose 5%		1000 ml	i.v.	24h	Glucose+NaCl über 24h im Wechsel
1-3, 15-17	-	KCl 7,45%	20 ml	in je 1000 ml Bewässerung	i.v.		K+-Kontrollen
1-3, 15-17	-	NaHCO3 (8,4%)	40 ml	in je 1000 ml Bewässerung	i.v.		Ziel Urin-pH >7,4
1-7, 15-21	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		ab Tag 1; Mo, Mi, Fr; Infektionsprophylaxe

Bedarfsmedikation Metoclopramid/Paspertin® p.o. oder i.v., Granisetron/Kevatril® i.v., Osteopenie/-porose -Prophylaxe mit Pamidronat 60mg i.v. alle 3 Monate

FN-Risiko >20%

Kontrollen 3/Woche: BB, Asparaginase: vor Therapie: Leber- u. Gerinnungsparameter, täglich: Fibrinogen, ATIII, TPZ, PTT, (D-Dimere), 2-3/Woche: Spiegel, cave: Hyperglykämie, Kf: Thromboseneigung, Gerinnungsstörungen, schwere Blutungskomplikationen, Leberschädigung, Z.n. Pankreatitis, cave: RR-Erhöhung (Blutungsgefahr); 6-MP: Leberwerte, MTX: täglich. Kreatinin, Bilirubin, GOT, GPT, Neurotoxizität, Flüssigkeitsbilanzierung, Spiegel, Rituximab: cave Cytokine-Release-Syndrom; 1/woche: BZ-TP, Amylase, Transaminasen, Elektrolyte, Kreatinin

Dosisreduktion	L-Asparaginase: Fibrinogen <80mg/dl/ATII-Abfall >70% -> FFP-Gabe, stoppen bei vorangegangenen Komplikationen bei Gabe, 6-MP; falls Allopurinol notwendig DR auf 1/3, TPMT-Mangel: DR auf 10%, MTX: DR bei Drittem Raum, Niereninsuffizienz abhängig von Serumkreatinin (s. Studienprotokoll), Leberinsuffizienz Rituximab: bei schweren NW Unterbrechung, nach Abklingen: Wiederaufnahme mit 50% der Rate
Cave	<b>Hepatitis-B-Virus-(HBV) Screening vor Behandlungsbeginn:</b> aktive Hepatitis-B- Erkrankung -> Kontraindikation Rituximab; positive Hepatitis-B-Serologie (HBsAg oder HBcAb)-> vor Behandlungsbeginn Hepatologen konsultieren.
Wechselwirkungen	Protonenpumpeninhibitoren (PPI) können die MTX-Ausscheidung verzögern und so zu erhöhtem MTX Plasmaspiegel führen, daher wird empfohlen, PPI 2 Tage vor bis 2 Tage nach der MTX-Gabe zu pausieren (ggf. durch H2-Blocker, Tepilta® ersetzen ). Ebenfalls Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Anwendung von MTX und NSAIDs oder Antibiotika (β-Lactam-Antibiotika, Sulfonamide, Trimetoprim, Tetracycline, Ciprofloxacin) angezeigt.
Literatur	Studienprotok. "Multizentrische Therapieoptimierungsstudie der akuten lymphat. Leukämie bei Erwachsenen und Adoleszenten ab 15 J. mit Rituximab zur Prognoseverbesserung bei CD20+ Standardrisiko-ALL, GMALL 07/2003+Rituximab"; <a href="http://www.kompetenznetz-leukaemie.de">www.kompetenznetz-leukaemie.de</a>

Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken und ist Bestandteil der Studie GMALL 07/2003+Rituximab-Studie ([www.kompetenznetz-leukaemie.de](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de)). Die Studie ist inzwischen geschlossen und wird als Registerstudie fortgeführt. Vor Beginn der Behandlung sollte unbedingt Kontakt zur Studienzentrale aufgenommen werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**060101\_0400-8-F** GMALL 07/2003+Rituximab Reinduktion I **Indikation: ALL (CD20+)** ICD-10: 91.0

Hinweis: Studienprotokoll: VDS/ADR/Ritux Woche 22

#### Chemotherapie

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0	0	Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 50 mg/h	Engmaschige Überwachung
1	Gabe	Cytarabin	40 mg abs.	ad 2 ml Aqua	i.th.	B	
1	Gabe	Dexamethason	4 mg abs.	unverdünnt	i.th.	B	
1	Gabe	Methotrexat	15 mg abs.	ad 3 ml Aqua	i.th.	B	
1, 7	0	Vindesin	3 mg/m <sup>2</sup>	ad 5 ml NaCl 0,9%	i.v.	B	maximale Einzelosis 5 mg
1, 7	+15min	Doxorubicin	50 mg/m <sup>2</sup>	unverdünnt	i.v.	B15min	über ZVK; 1h
1-14	1-1-1-0	Prednisolon	20 mg/m <sup>2</sup>		p.o.		3 Einzelosen, insgesamt 10 mg/m <sup>2</sup> . Ausschl. in 3 Etappen alle 3d (1/2, 1/4, 1/8 d. Dosis)

Rituximab-info auf Kurvenblatt beachten

**Achtung:** Knochenmarkpunktion Tag 1: Proben zur MRD-Bestimmung einschicken (siehe aktuelle GMALL Therapieempfehlung)

#### Obligate Prä- und Begleitmedikation

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.		während der Chemogabe
0	1-0-0-0	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg		p.o.		Gabe 1h vor Rituximab!
0	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.	15min	
0	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	vor Rituximab-Erstgabe obligat; bei Folgegaben in Abhängigkeit von Verträglichkeit
1	Gabe	Pamidronat/Aredia®	60 mg	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	2-3h	
1, 7	-15min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	4h	
1, 7	-15min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B15min	
1-14	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		kontinuierlich Mo,Mi,Fr ab d1
1-14	1-1-1-1	Amphotericin B-Susp.	5 ml		p.o.		5 ml = 500 mg
1-14	1-0-0-0	Sucralfat/Ulcogant Btl.®	1 Btl.		p.o.		ab Tag 1, bis Prednisolon ausgeschlichen

#### Bedarfsmedikation

Metoclopramid/Paspertin®: Allopurinol/Zyloric® Osteopenie/-porose -Prophylaxe mit Pamidronat 60mg i.v. alle 3 Monate

FN-Risiko > 20% → Primärprophylaxe mit Filgrastim/Neupogen® oder Pegfilgrastim/Neulasta®, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF

Kontrollen **3x/Woche:** BB, **1x/Woche:** ATIII, Transaminasen, Amylase, BZ, Elektrolyte, Gerinnung, Kreatinin, Harnsäure, Urinstatus, Zytopenie: 1x/Woche: Röntgen-Thorax; vor 1. Doxorubicingabe + Verlaufskontrolle: EGK/UKG, Neurotoxizität; **MTX-Überdosierung:** Spülung Liquorraum, **Rituximab:** cave Cytokine-release-Syndrom

Dosisreduktion bei Zytopenie Therapiepausen(keine DR), **Doxorubicin:** DR bei Leberinsuffizienz um 50% bei Bilirubin > 2g/dl, KI bei Bilirubin > 5g/dl; **Vindesin:** DR um 50% bei ausgeprägter Parästhesien, Leberinsuffizienz; KI bei Paresen, Ileus; **Rituximab:** Unterbrechung bei schwerer NW, nach Abklingen: Wiederaufnahme mit 50% der Rate

Cave **Hepatitis-B-Virus-(HBV) Screening vor Behandlungsbeginn:** aktive Hepatitis-B-Erkrankung → Kontraindikation Rituximab; positive Hepatitis-B-Serologie (HBsAg oder HBcAb) → vor Behandlungsbeginn Hepatologen konsultieren.

Summendosis Doxorubicin > 550mg/m<sup>2</sup>: Gefahr der Kardiotoxizität; Vindesin 5-20mg: Gefahr der Neurotoxizität

Literatur Siehe aktuelle Therapieempfehlung der GMALL Studiengruppe: [www.kompetenznetz-leukaemie.de](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de); Provencio M et al., Ann Oncol 2006; 17(6):1027-8

Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken und ist Bestandteil der Studie **GMALL 07/2003+Rituximab-Studie (www.kompetenznetz-leukaemie.de)**. Die Studie ist inzwischen geschlossen und wird als Registerstudie fortgeführt. Vor Beginn der Behandlung sollte unbedingt Kontakt zur Studienzentrale aufgenommen werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**060101\_0400-9-R GMALL 07/2003+Rituximab Reinduktion II** **Indikation: ALL (CD20+)** **ICD-10: 91.0**

Hinweis: Studienprotokoll: AraC/Cyclo/Thioguanin/Ritux Woche 24

**Chemotherapie**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	Gabe	Cytarabin	40 mg abs.	ad 2 ml Aqua	i.th.	B	
1	Gabe	Dexamethason	4 mg abs.	unverdünn	i.th.	B	
1	Gabe	Methotrexat	15 mg abs.	ad 3 ml Aqua	i.th.	B	
1	0	Cyclophosphamid	1 000 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	mit viel Flüssigkeit, bevorzugt nüchtern
1-14	1-0-0-0	Thioguanin	60 mg/m <sup>2</sup>		p.o.		
3-6, 10-13	0	Cytarabin	75 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	

Tag 1: Liquorpunktion

Nach Reinduktion II bis Beginn Konsolidation III:  
**Erhaltungstherapie:**  
 (Granulozyten > 1 500/µl, Thrombozyten > 100 000/µl, Hb > 10g/dl)  
**6-Mercaptopurin** 60mg/m<sup>2</sup> p.o. 1-0-0-0 täglich  
**Methotrexat** 20mg/m<sup>2</sup> i.v. 1x wöchentlich

**Obligate Prä- und Begleitmedikation**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	-15min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	4h	
1	-15min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	
1	-15min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	
1	0	Mesna/Uromitexan®	200 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	B	
1	+4h	Mesna/Uromitexan®	200 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	B	
1	+8h	Mesna/Uromitexan®	200 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	B	
1-14	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®/Orte	960 mg		p.o.		ab Tag 1; Mo, Mi, Fr; Infektionsprophylaxe
1-14	1-0-0-0	Sucralfat/Jucogant Btl.®	1 Btl.		p.o.		kontinuierlich bis Prednisolon ausgeschlichen
1-14	1-1-1-1	Amphotericin B-Susp.	5 ml		p.o.		5 ml = 500 mg
2	1-0-0-1	Dexamethason	8 mg		p.o.		=Prophylaxe verz. Ernesis
3-6, 10-13	-15min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	
3-6, 10-13	-15min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	

Bedarfsmedikation Granisetron/Kevatril®, Metoclopramid/Paspertin®, Osteopenie/-porose -Prophylaxe mit Pamidronat 60mg i.v. alle 3 Monate

FN-Risiko > 20%

Kontrollen **3x/Woche:** BB, **1x/Woche:** Transaminasen, Amylase, ATIII, Gerinnung, BZ, Elektrolyte, Kreatinin, Harnsäure, Urinstatus, EKG, Zytopenie: 1x/Woche Röntgen-Thorax

Dosisreduktion **Tioguanin, Cyclophosphamid:** Leber- und Nierenfunktionsstörung (Cyclophosphamid: siehe Dosismodifikationstabelle), bei Zytopenie Therapiepausen (keine Dosisreduktion) **MTX:** siehe Dosismodifikationstabelle, Erhaltungstherapie: Dosisanpassung siehe Studienprotokoll S.40

Literatur Siehe aktuelle Therapieempfehlung der GMALL Studiengruppe: www.kompetenznetz-leukaemie.de

Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken und ist Bestandteil der Studie **GMALL 07/2003+Rituximab-Studie (www.kompetenznetz-leukaemie.de)**. Die Studie ist inzwischen geschlossen und wird als Registerstudie fortgeführt. Vor Beginn der Behandlung sollte unbedingt Kontakt zur Studienzentrale aufgenommen werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**ICD-10: 91.0**

**Indikation: ALL (CD20+)**

**060101\_0400-10-R GMALL 07/2003+Rituximab Konsolidation IV**

**Hinweis:** Studienprotokoll: AFAC/Ritux/Triple-Phosphylaxe, Woche 36

### Chemotherapie

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0	0	Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 50mg/h	engmaschige Überwachung
1, 3, 5	0	Cytarabin	1 000 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	3h	
6	Gabe	Cytarabin	40 mg abs.	ad 2 ml Aqua	i.th.	B	
6	Gabe	Dexamethason	4 mg abs.	unverdünn	i.th.	B	
6	Gabe	Methotrexat	15 mg abs.	ad 3 ml Aqua	i.th.	B	

Rituximab-Info auf Kurvenblatt beachten

Zwischen Konsolidation IV und V:  
**Erhaltungstherapie mit Mercaptopurin/Methotrexat**

Begleitmedikation fortführen:  
Tag 1-6

Isopto-Dex® Augentropfen 2-3 Trpf. alle 2-3h (nicht länger als max. 1-2 Tage nach HD- Cytarabin) NaCl-Augentropfen 2-3 Trpf. alle 2h
<b>Kontrolle:</b> Tag 6/Woche 36
Liquorpunktion

### Obligate Prä- und Begleitmedikation

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.	*	*während der Rituximabgabe
0	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.	15min	
0	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	vor Rituximab-Erstgabe obligat; bei Folgegaben in Abhängigkeit von Verträglichkeit
0	1-0-0-0	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg		p.o.		Gabe 1h vor Rituximab
1	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		ab Tag 1; Mo,Mi;Fr Infektionsprophylaxe
1, 3, 5	-15min	NaCl 0,9 %		2000 ml	i.v.	24h	
1, 3, 5	-15min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	
1, 3, 5	-15min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	
1-6	1-1-1-1-1-1	Dexa-Sine SE® Augentropfen	2 Trpf.		i.o.		Augentropfen 2-stündlich mit abwechselnd NaCl- und Dexamethason-AT
1-7	1-1-1-1	Amphotericin B-Susp.	5 ml		p.o.		5 ml = 500 mg
1-8	1-1-1-1-1-1	NaCl-Augentropfen (0,9%)	2 Trpf.		i.o.		bis Tag 6 im Wechsel mit Dexamethason-AT

**Bedarfsmedikation** Metoclopramid/Paspertin®, Osteopenie/-porose -Prophylaxe mit Pamidronat 60mg i.v. alle 3 Monate

**FN-Risiko** 10-20% → je nach Risikoabwägung als Primärprophylaxe bei FN im 1. Zyklus als Sekundärprophylaxe, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF,

**Kontrollen** 3x/Woche: BB, 1x/Woche: ATIII, Transaminasen, Amylase, BZ, Elektrolyte, Kreatinin, Harnsäure, Urinstatus, Gerinnung, Diurese, Neurotoxizität; MTX-Überdosierung: Spülung Liquorraum, Rituximab: cave Cytokine-release-Syndrom

**Dosisreduktion** **Cytarabin:** DR bei Niereninsuffizienz, stoppen falls Transaminasen > 5fach der Norm, schwere Konjunktivitis, schwere allergische Reaktion, schwere neurologische Symptomatik; bei Zytopenie Therapiepausen (keine Dosisreduktion); Dosisreduktion: Nieren-/Leberinsuffizienz (siehe Dosismodifikationstabelle), **Rituximab:** Unterbrechung bei schweren NW, Wiederaufnahme nach Abklingen mit 50% der Rate

**Cave** **Hepatitis-B-Virus-(HBV) Screening vor Behandlungsbeginn:** aktive Hepatitis-B-Erkrankung → Kontraindikation Rituximab; positive Hepatitis-B-Serologie (HBsAg oder HBcAb) → vor Behandlungsbeginn Hepatologen konsultieren.

**Literatur** Siehe aktuelle Therapieempfehlung der GMALL Studiengruppe: www.kompetenznetz-leukaemie.de; Provencio M et al., Ann Oncol 2006; 17(6):1027-8



Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken und ist Bestandteil der Studie GMALL 07/2003+Rituximab-Studie (www.kompetenznetz-leukaemie.de). Die Studie ist inzwischen geschlossen und wird als Registerstudie fortgeführt. Vor Beginn der Behandlung sollte unbedingt Kontakt zur Studienzentrale aufgenommen werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

060101\_0400-11-R GMALL 07/2003+Rituximab Konsolidation V Indikation: ALL (CD20+) ICD-10: 91.0

Hinweis: Studienprotokoll: CYCLO/ARAC/Ritux

**Chemotherapie**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0	0	Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 50mg/h	engmaschige Überwachung
1	Gabe	Cytarabin	40 mg abs.	ad 2 ml Aqua	i.th.	B	
1	Gabe	Dexamethason	4 mg abs.	unverdünn	i.th.	B	
1	Gabe	Methotrexat	15 mg abs.	ad 3 ml Aqua	i.th.	B	
1	0	Cyclophosphamid	1 000 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	
1	+1h	Cytarabin	500 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	24h	

Rituximab-Info auf Kurvenblatt beachten  
**Achtung:** nach Tag 1 Protokoll zur Prophylaxe verzögerter Ernesis

**Achtung:** Knochenmarkpunktion, Liquorpunktion

Zwischen Konsolidation V und VI: Erhaltungstherapie mit 6-Mercaptopurin/Methotrexat

**Obligate Prä- und Begleitmedikation**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0	1-0-0-0	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg		p.o.		Gabe 1h vor Rituximab
0	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.	*	*während der Rituximabgabe
0	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.	15min	
0	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	vor Rituximab-Erstgabe obligat; bei Folgegaben in Abhängigkeit von Verträglichkeit
1	-15min	Dexamethason	20 mg	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	15min	15min vor Start Cytarabin
1	-15min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	
1	kontinuierlich	NaCl 0,9 %		2000 ml	i.v.	24h	Flüssigkeitszufuhr + Diurese, Minimum 2000 ml/24h
1	0	Mesna/Uromitexan®	200 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	B	
1	+4h	Mesna/Uromitexan®	200 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	B	
1	+8h	Mesna/Uromitexan®	200 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	B	
1-7	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®/orte	960 mg		p.o.		Mo,Mi,Fr Infektionsprophylaxe
1-7	1-1-1-1	Amphotericin B-Susp.	5 ml		p.o.		5 ml = 500 mg

**Bedarfsmedikation**

FN-Risiko Metoclopramid/Paspertin®/Osteopenie/-porose -Prophylaxe mit Pamidronat 60mg i.v. alle 3 Monate  
 Kontrollen 10-20% -> je nach Risikoabwägung als Primärprophylaxe, bei FN im 1. Zyklus als Sekundärprophylaxe, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF  
 Dosisreduktion 3x/Woche: BB, 1x/Woche: AT/III, Transaminasen, Amylase, BZ, Elektrolyte, Kreatinin, Harnsäure, Urinstatus, Gerinnung, EKG; Neurotoxizität, Konjunktivitis, Flüssigkeitsbilanzierung, Diurese + Zufuhr mindestens 2l/24h; MTX-Überdosierung: Spülung Liquorraum; Zytopenie: 1/Woche: Röntgen-Thorax; Rituximab: cave Cytokine-release-Syndrom  
 Cave bei cerebellären Symptomen, Exanthem, Bilirubin > 3,0mg/dl; bei Zytopenie Therapiepausen (keine Dosisreduktion) bei Leber- und Niereninsuffizienz; siehe Dosismodifikationstabelle: Cytarabin: DR  
 schweren Nebenwirkungen, Wiederaufnahme nach Abklingen mit 50% der Rate

**Cave**

Hepatitis-B-Virus-(HBV) Screening vor Behandlungsbeginn: aktive Hepatitis-B-Erkrankung -> Kontraindikation Rituximab; positive Hepatitis-B-Serologie (HBsAg oder HBcAb)-> vor Behandlungsbeginn Hepatologen konsultieren.

**Literatur**

Siehe aktuelle Therapieempfehlung der GMALL Studiengruppe: www.kompetenznetz-leukaemie.de; Provencio M et al., Ann Oncol 2006; 17(6):1027-8

Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken und ist Bestandteil der Studie GMALL 07/2003+Rituximab-Studie ([www.kompetenznetz-leukaemie.de](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de)). Die Studie ist inzwischen geschlossen und wird als Registerstudie fortgeführt. Vor Beginn der Behandlung sollte unbedingt Kontakt zur Studienzentrale aufgenommen werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**060101\_0400-12-R** GMALL 07/2003+Rituximab Erhaltungstherapie

**Indikation: ALL (CD20+)**

**ICD-10: 91.0**

#### Chemotherapie

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1, 8, 15, 22	0	Methotrexat	20 mg/m <sup>2</sup>	unverdünn	i.v.	B	Tag 22 optional
1-28	1-0-0-0	Mercaptopurin	60 mg/m <sup>2</sup>		p.o.		morgens nüchtern ohne Milch/Milchprodukte; Tag 22-28 optional

**Therapiedurchführung:** nach Reinduktion II und zwischen Konsolidationsblöcken III-VI. Nach Konsolidation VI bis zu einer Gesamtdauer von 2,5 Jahren. **Beginn:** Granulozyten >1 500/μl, Thrombozyten > 100 000/μl, Hb < 10g/dl während Konsolidationszyklen mit HD-MTX/PEG-Asparaginase: **nur** 6-Mercaptopurin Zytopenie unter Erhaltung: siehe aktuelle GMALL Therapieempfehlung

#### Obligate Prä- und Begleitmedikation

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1, 8, 15, 22	-15min	NaCl 0,9 %	500 ml		i.v.	1h	
1, 8, 15, 22	-15min	Dexamethason	4 mg abs.		i.v.	B	
1-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg abs.		p.o.		ab Tag 1; Mo,Mi,Fr Infektionsprophylaxe
1-28	1-1-1-1	Amphotericin B-Susp.	5 ml		p.o.		5 ml = 500 mg

Bedarfsmedikation

Metoclopramid/Paspertin® Osteopenie/-porose -Prophylaxe mit Pamidronat 60mg i.v. alle 3 Monate

FN-Risiko

< 10%

Kontrollen

Blutbild, Elektrolyte, Leberwerte, Gerinnung, Retentionswerte, eGFR, Harnsäure

Dosisreduktion

wenn Allopurinol nötig, dann 6-Mercaptopurin auf 1/3 der Dosis reduzieren (Potenzierung); bei Zytopenie Dosisreduktion: Leukozyten 3 000-2 000 oder Thrombozyten 100 000-150 000; 6-Mercaptopurin + Methotrexat auf 66%; Leukozyten 2 000-1 500 oder Thrombozyten 50 000-100 000; 6-Mercaptopurin/Methotrexat auf 50%; Leukozyten < 1 500 oder Thrombozyten < 50 000; Therapiepause

Literatur

Siehe aktuelle Therapieempfehlung der GMALL Studiengruppe: [www.kompetenznetz-leukaemie.de](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de).

Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken und ist Bestandteil der Studie GMALL 07/2003+Rituximab-Studie ([www.kompetenznetz-leukaemie.de](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de)). Die Studie ist inzwischen geschlossen und wird als Registerstudie fortgeführt. Vor Beginn der Behandlung sollte unbedingt Kontakt zur Studienzentrale aufgenommen werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

060101\_0400-F GMALL 07/2003+Rituximab Triple-Prophylaxe, Woche 52 Indikation: ALL (CD20+) ICD-10: C91.0

Hinweis: AraC/Dexa/Methotrexat, Woche 52

**Chemotherapie**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	Gabe	Cytarabin	40 mg abs.	ad 2ml Aqua	i.th.	B	
1	Gabe	Dexamethason	4 mg abs.	unverdünn	i.th.	B	
1	Gabe	Methotrexat	15 mg abs.	ad 3 ml Aqua	i.th.	B	

**Achtung:** Inkompatibilität von Cytarabin und Methotrexat, daher in angegebener Reihenfolge applizieren

**Memo:** Methotrexat (MTX)-Konzentration sollte 5mg/ml nicht überschreiten: arachnoidale Reizung; ab kumulativer MTX- Dosis von 160mg steigt das Risiko einer Leukenzephalopathie, zuweilen werden zwischen 24-48h p.i. potentiell myelosuppressive MTX- Blutspiegel erreicht  
**Leukovorinrescue:** routinemäßig nicht empfohlen; aber bei stark limitierter KM-Reserve oder vorbekannter systemischer Toxizität nach i.th. Applikation oder Niereninsuffizienz. Bei Dialyse-Patienten ist MTX kontraindiziert, Applikation alternativer liquorgängiger Substanzen erwägen. Transiente Paresen können sowohl unter MTX als auch unter Cytarabin auftreten.

Bedarfsmedikation Leukovorinrescue bei Hochrisikopatient (siehe Memo-Kasten) in low dose (4x5mg/m<sup>2</sup>/d) für 72h und erst ab 24h p.i., da aktiver Leukovorinmetabolit liquorgängig  
 Kontrollen Blutbild, neurologischer Status mit Meningismuszeichen, Serum-MTX-Spiegel nur in Ausnahmefällen (siehe Memo-Kasten)  
 Literatur Siehe aktuelle Therapieempfehlung der GMALL Studiengruppe: [www.kompetenznetz-leukaemie.de](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de).

### Leukovorin Rescue für ALL

Patientennummer: Station/KST: \_\_\_\_\_  
 Name: Protokoll-Nr.: \_\_\_\_\_  
 Vorname: Protokollname: \_\_\_\_\_  
 Geb.Dat.: Diagnose: \_\_\_\_\_  
Behandlungsdatum: \_\_\_\_\_  
Signatur Arzt \_\_\_\_\_

Körpergröße (cm): \_\_\_\_\_  
 Körpergewicht (kg): \_\_\_\_\_  
 Körperoberfläche (m<sup>2</sup>): \_\_\_\_\_  
 Krea.-Cl.: \_\_\_\_\_

Zyklus/Tag: X/Y

Leukovorin Applikation			
Stunde nach MTX-Beginn	Datum	Uhrzeit	MTX-Spiegel
Stunde 0 : Start MTX-Infusion			
Stunde 24 : Ende MTX-Infusion			
Stunde 36 : 1. LV-Applikation			
36h			
42h			
48h			
54h			
60h			
66h			
72h			
78h			
84h			
90h			
96h			
102h			
108h			
114h			
120h			

Bestimmung MTX-Spiegel			Leukovorin-Dosierung nach MTX-Spiegel				
Stunde nach MTX-Beginn	Datum	Uhrzeit	MTX-Spiegel (µmol/l)	falls MTX-Spiegel (µmol/l)	LV-Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	LV-Dosis absolut (mg)	Dauer LV-Rescue
24h				<150	-	-	Normalverlauf
				>=150	-	-	
36h				<3,0	-	-	
				3,0 - 4,0	60	-	
				>4,0	75	-	
42h				<2,0	30	-	insg. für 3 Tage
				2,1 - 3,0	45	-	
				3,1 - 4,0	60	-	
				4,1 - 5,0	75	-	
				>5,0	siehe 4.	-	
48h				<1,0	15	-	insg. für 3 Tage
				1,1 - 2,0	30	-	
				2,1 - 3,0	45	-	
				3,1 - 4,0	60	-	
				4,1 - 5,0	75	-	
				>5,0	siehe 4.	-	
54h				<1,0	15	-	insg. für 3 Tage
				1,1 - 2,0	30	-	
				2,1 - 3,0	45	-	
				3,1 - 4,0	60	-	
				4,1 - 5,0	75	-	
				>5,0	siehe 4.	-	
60h	Vorgehen wie Std. 54; ggf. MTX-Spiegel weiter alle 6h bestimmen bis <0,25 µmol/l						

**Bemerkungen**

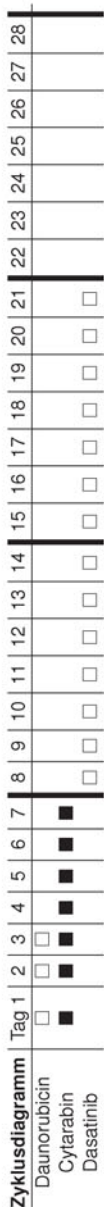
- Weiß hinterlegte Felder:** normaler MTX-Spiegelverlauf **Grau hinterlegte Felder:** Cave: Abweichung von normalen MTX - Spiegelverlauf
- Zeitangaben beziehen sich auf den Beginn der MTX-Infusion. Start der LV-Rescue ist: - 42h nach MTX-Beginn bei normalen Spiegelverlauf - 36h nach MTX-Beginn bei erhöhten Spiegeln - sofort bei:** klin. Toxizitätszeichen (auch unter regelrechtem MTX-Spiegelverlauf, z. B. bei Infektionen und schweren Entzündungen) od. MTX-Spiegel > 1000 µmol/l nach Ende d. MTX-Durchlaufes; die **LV-Dosis** muss dabei auf das **2- (bis 4-) fache** erhöht werden. Auf ausreichend Diurese achten.
- Leukovorin-gabe bei normalem und erhöhtem MTX-Spiegel** während des gesamten Rescues **alle 6h. Bei erhöhtem MTX-Spiegel zusätzlich Differenz zwischen** zuvor gegebener LV-Dosis und neu berechneter LV-Dosis sofort einmalig und bei der folg. LV-Gabe erhöhte, berechnete LV-Dosis bis zum nächsten Spiegelmessungsergebnis geben.
- Berechnung d. LV-Dosis (mg abs.): MTX-Spiegel vor 6 Stunden (in µmol/l) x Gewicht (kg)
- Bei stark erhöhten MTX-Spiegeln:** Gabe von Carboxypeptidase G2 als Antidot mögl.; Infos über Apotheke
- Bei LV-Dosen >20mg/kg KG:** Gabe in 250ml NaCl 0,9% über 1h
- Strikte Urin-Alkalisierung:** Urin- pH > 7,4; Kontrolle bei jeder Miktion

Diese Zytostatikatherapie birgt leichte Risiken und ist Bestandteil der Studie **AMLSG 21-13-Studie (www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/studien/studienregister/)**. Ein Studienabschluss durch die mit der Studie betrauten Kollegen/Zentren sollte unbedingt angestrebt werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**060102\_0859\_1 AMLSG 21-13-Studie Induktion** **ICD-10: C92.0**  
**Indikation: CBF AML**

**Chemotherapie (Zyklus 1)**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-3	0	Daurorubicin	60 mg/m <sup>2</sup>	unverdünnt	i.v.	B15min	
1-3	+15min	Cytarabin	200 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	24h	
4-7	0	Cytarabin	200 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	24h	
8-21	1-0-0-0	Dasatinib/Sprycel® (Studienmedikation)	100 mg abs.		p.o.		2 x 50mg Kaps., Einnahmehinweis siehe Memokasten



**Wiederholungsinfo:** Bei ungenügendem Ansprechen (PR): Tag 29 Durchführung eines 2. Induktionszyklus mit Dosisreduktion (siehe Protokoll AMLSG 21-13 Induktion Zyklus 2), bei CR oder CRi: zwischen Tag 29 und 35 Start Konsolidierung

**Achtung:** Dasatinib ist ein kompetitiver Inhibitor von CYP3A4 und wird über CYP3A4 abgebaut. Potente CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Grapefruit (-saft)) sind verboten (siehe Studienprotokoll). Ausnahme: Azole und Makrolide CYP3A4-Induktoren vermeiden -> Senkung des Dasatinib-Plasmaspiegels Antikoagulantien sowie Medikation mit lang wirksamen Thrombozytenfunktionshemmern vermeiden -> Auswaschperiode ≥ 7 Tage vor Start Dasatinib

**Dasatinib Einnahmehinweis:** Kapseln morgens zum Frühstück mit einem Glas Wasser als Ganzes einnehmen

**Achtung: Dasatinib mögliche QT-Zeit-Verlängerung:** Monitoring von K<sup>+</sup> und Mg<sup>2+</sup> Medikamenten, die eine QT-Zeit-Verlängerung induzieren, verboten -> Auswaschperiode > 7 Tage; EKG-Kontrolle (siehe Studienprotokoll). **erhöhtes Risiko für Perikard- und Pleuraergüsse**

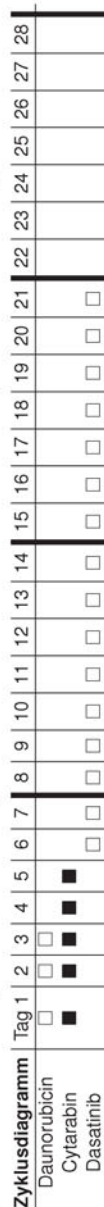
**Hepatitis-B-Virus-(HBV) Screening vor TKIs-Behandlungsbeginn:** -> positive Hepatitis-B-Serologie: vor Behandlungsbeginn Hepatologen konsultieren -> bei Träger von HBV, die eine Behandlung mit BCR-ABL TKIs benötigen: engmaschige Überwachung auf Zeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion während der Behandlung und für einige Monate nach dem Absetzen der Behandlung.

**Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1)**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-7	kontinuierlich	Heparin/Liquemin®	IE - Nach Anweisung -		i.v.	24h	nach ärztlicher Verordnung: 5000-15000 IE
1-7	-30min	NaCl 0,9 %	3 mg	2000 ml	i.v.	24h	
1-7	-30min	Granisetron/Kevatril®	960 mg		i.v.	B	
1-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte			i.v.		Mo,Mi,Fr

**Chemotherapie (Zyklus 2)**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-3	0	Daurorubicin	50 mg/m <sup>2</sup>	unverdünnt	i.v.	B15min	
1-3	+15min	Cytarabin	200 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	24h	
4-5	0	Cytarabin	200 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	24h	
6-21	1-0-0-0	Dasatinib/Sprycel® (Studienmedikation)	100 mg abs.		p.o.		2 x 50mg Kaps., Einnahmehinweis siehe Memokasten



**Wiederholungsinfo:** Bei CR oder CRi: zwischen Tag 29 und 35 Start Konsolidierung

**Dasatinib Einnahmehinweis:**  
Kapseln morgens zum Frühstück mit einem Glas Wasser als Ganzes einnehmen

**Achtung: Dasatinib mögliche QT-Zeit-Verlängerung:** Monitoring von K<sup>+</sup> und Mg<sup>2+</sup>-Medikamente, die eine QT-Zeit-Verlängerung induzieren, verboten  
-> Auswaschperiode > 7 Tage: EKG-Kontrolle (siehe Studienprotokoll).  
**erhöhtes Risiko für Perikard- und Pleuraergüsse**

**Achtung: Dasatinib ist ein kompetitiver Inhibitor von CYP3A4 und wird über CYP3A4 abgebaut.**  
**Potente CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Grapefruit (-saft)) sind verboten** (siehe Studienprotokoll).  
Ausnahme: Azole und Makrolide  
**CYP3A4-Induktoren vermeiden -> Senkung des Dasatinib-Plasmaspiegels**  
Antikoagulantien sowie Medikation mit lang wirksamen Thrombozytenfunktionshemmern vermeiden  
-> Auswaschperiode ≥ 7 Tage vor Start Dasatinib

#### Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 2)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzeldosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-5	kontinuierlich	Heparin/Liquemin®	IE - <i>Nach Anweisung</i> -		i.v.	24h	nach ärztlicher Verordnung: 5000-15000 IE
1-5	-30min	NaCl 0,9 %		2000 ml	i.v.	24h	
1-5	-30min	Granisetron/Kevatril®	3 mg		i.v.	B	
1-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		i.v.		Mo,Mi,Fr

**Bedarfsmedikation** Antidiarrhoika, Analgetika, Antibiotika, antitumorale Prophylaxe, Diuretika, Magnesium; RBC und Thrombozytentransfusion Metoclopramid/Paspertin®, Sucralfat/Ulcogant®

**FN-Risiko** FN-Risiko >20%

**Kontrollen** siehe Studienprotokoll: **wöchentlich:** Vitalfunktion, EOCG PS, Temperatur, Blutdruck, Puls, Schwangerschaftstest; **alle 2-3 Tage:** Blutbild (inkl. Hb, RBC, PLT, WBC), Differentialblutbild (an Evaluationstagen), BUN, Kreatinin, Albumin, AST, ALT, Gesamtbilirubin, ALP, LDH, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Phosphor, Serumharnsäure, Gerinnung (PT, APTT, Fibrinogen), Nebenwirkungen, Begleitmedikation; Zyklusende: Echo oder MUGA Scan, bukkaler Abstrich, Knochenmarksaspirat, Molekulargenetikanalyse, extramedulläre Erkrankung

**Dosisreduktion** Bei hämatologischer Toxizität Grad 3/4 länger als bis Tag 35 nach Induktion anhaltend => kein Dasatinib in Folgezyklen => Bei Normalisierung der hämatologischen Toxizität ohne Dasatinib im nächsten Zyklus (< 35d) => Therapiefortsetzung mit Dasatinib nach Studienprotokoll/Dasatinib Erhaltung; Bei nicht-hämatologischer Toxizität Grad 3/4 (außer Fieber bei Neutropenie, Alopecie, Übelkeit) => kein Dasatinib in Folgezyklen => Therapiefortsetzung mit Dasatinib wenn kein kausaler Zusammenhang zwischen Toxizität und Dasatinibtherapie nach vollständiger Erholung

**Cave** **keine Paracetamol-Einnahme während Therapie mit Dasatinib.** Durch Hemmung der UDP-Glucuronosyltransferase- Aktivität Potenzierung der Paracetamol induzierten Lebertoxizität möglich. Erhebliche Lebertoxizität beschrieben. Lit. Ratain M.J. BJCP 2011 71; 6: 917-20.

**Summendosis** Daunorubicin: Gefahr der Kardiotoxizität, maximale Summendosis 550mg/m<sup>2</sup>

**Erfolgsbeurteilung** [Zyklus 1:] zwischen Tag 21 und 28: Knochenmarksaspirat

[Zyklus 2:] FBC, Knochenmarksaspirat, bei extramedullärer Erkrankung: klinische Untersuchung und/oder Bildgebung

**Wiederholung** **Zyklus 1:** Bei ungenügendem Ansprechen (PR): Tag 29 Durchführung eines 2. Induktionszyklus mit Dosisreduktion (siehe Protokoll AMLSG 21-13 Induktion Zyklus 2), bei CR oder CRi: zwischen Tag 29 und 35 Start Konsolidierung

**Zyklus 2:** Bei CR oder CRi: zwischen Tag 29 und 35 Start Konsolidierung

**Literatur** siehe Studienprotokoll AMLSG 21-13-Studie

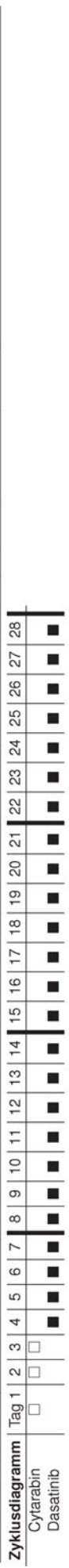
Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken und ist Bestandteil der Studie **AML5G 21-13-Studie (www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/studien/studienregister/)**. Ein Studieneinschluss durch die mit der Studie betrauten Kollegen/Zentren sollte unbedingt angestrebt werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**060102\_0859\_4 AML5G 21-13-Studie Konsolidierung: Pat. bis 60J.** **Indikation: CBF AML** **ICD-10: 92.0**

Hinweis: Cytarabin/Dasatinib

**Chemotherapie (Zyklus 1-n)**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-3	0	Cytarabin	3 000 mg/m <sup>2</sup>	250 ml	i.v.	3h	> 60 Jahre: DR auf 1000mg/m <sup>2</sup>
1-3	+12h	Cytarabin	3 000 mg/m <sup>2</sup>	250 ml	i.v.	3h	> 60 Jahre: DR auf 1000mg/m <sup>2</sup>
4-28	1-0-0-0	Dasatinib/Sprycel® (Studienmedikation)	100 mg abs.		p.o.		2 x 50mg Kaps., Einnahmehinweis siehe Memokasten



**Wiederholungsinfo:** zwischen Tag 29 und 35 für 4 Zyklen

**Achtung: Dasatinib mögliche QT-Zeit-Verlängerung:** Monitoring von K<sup>+</sup> und Mg<sup>2+</sup>. Medikamente, die eine QT-Zeit-Verlängerung induzieren, verboten -> Auswaschperiode > 7 Tage; EKG-Kontrolle (siehe Studienprotokoll). **erhöhtes Risiko für Perikard- und Pleuraergüsse**

**Dasatinib Einnahmehinweis:** Kapseln morgens zum Frühstück mit einem Glas Wasser als Ganzes einnehmen

**Hepatitis-B-Virus-(HBV) Screening vor TKIs-Behandlungsbeginn:** -> positive Hepatitis-B-Serologie: vor Behandlungsbeginn Hepatologen konsultieren -> bei Träger von HBV, die eine Behandlung mit BCR-ABL TKIs benötigen: engmaschige Überwachung auf Zeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion während der Behandlung und für einige Monate nach dem Absetzen der Behandlung.

**Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	1-0-0-0	Allopurinol/Zyloric®	300 mg		p.o.		einmalige Gabe an d1 in Zyklus 1; weiter entsprechend Harnsäurespiegel
1-3	kontinuierlich	Heparin/Liquemin®	IE - Nach Anweisung -		i.v.	24h	nach ärztlicher Verordnung: 5000-15000 IE
1-3	-30min	NaCl 0.9 %		2000 ml	i.v.	24h	kontinuierlich
1-3	-30min	Granisetron/Kevatril®	3 mg		i.v.	B	
1-3	+11h 30min	Granisetron/Kevatril®	3 mg		i.v.	B	
1-4	1-1-1-1	Dexa-Sine SE® Augentropfen	2 Trpf.		i.o.		alle 6 Stunden (Trpf. je Auge)
1-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo,Mi,Fr
5-9	1-1-1-1	Corneregel® Augentropfen	1 Trpf.		i.o.		alle 6 Stunden (Trpf. je Auge)

Bedarfsmedikation: Antidiarrhoika, Analgetika, Antibiotika, Antifungale Prophylaxe, Diuretika, Magnesium; RBC und Thrombozytentransfusion Metoclopramid/Paspertin®, Sucralfa/Ulcogant®

**FN-Risiko** > 20%

**Kontrollen** siehe Studienprotokoll: wöchentlich: Vitalfunktion, EOCG PS, Temperatur, Blutdruck, Puls, Schwangerschaftstest, alle 2-3 Tage: Blutbild (inkl. Hb, RBC, PLT, WBC), Differentialblutbild (an Evaluationstagen), BUN, Kreatinin, Albumin, AST, ALT, Gesamtbilirubin, ALP, LDH, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Phosphor, Serumharnsäure, Gerinnung (PT, APTT, Fibrinogen), Nebenwirkungen, Begleitmedikation. Zyklusende: Echo oder MUGA scan, Knochenmarksaspirat, Molekulargenetikanalyse, extramedulläre Erkrankung

**Dosisreduktion** **Dasatinib:** Bei hämatologischen Toxizitäten Grad 3-4 länger als bis Tag 35 nach Induktion anhaltend => kein Dasatinib in Folgezyklen => Bei Normalisierung der hämatologischen Toxizität Dauer (< 35d) => Dasatinib Erhaltung; Bei nicht-hämatologischen Toxizitäten Grad 3-4 (außer Fieber bei Neutropenie, Alopezie, Übelkeit) => kein Dasatinib in Folgezyklen => Therapiefortsetzung mit Dasatinib wenn kein kausaler Zusammenhang zwischen Toxizität und Dasatinibtherapie nach vollständiger Erholung. DR:\* **Cytarabin:** bei Patienten > 60 Jahre DR auf 2x1g/m<sup>2</sup>; Voraussetzung für Zyklusbeginn: ANC ≥ 1 000/µl, Thrombozyten ≥ 100 000/µl

**Cave** **keine Paracetamol-Einnahme während Therapie mit Dasatinib.** Durch Hemmung der UDP-Glucuronosyltransferase- Aktivität Potenzierung der Paracetamol induzierten Lebertoxizität möglich. Erhebliche Lebertoxizität beschrieben. Lit. Ratain M.J. BJCP 2011 71; 6: 917-20.

**Therapievoraussetzung** hämatologische Erholung: ANC ≥ 1 000/µl, Thrombozyten ≥ 100 000/µl; Erholung nicht-hämatologischer Toxizitäten auf ≤ Grad 1

**Therapieaufschub** max. 6 Wochen (42 Tage)

**Erfolgsbeurteilung** zwischen Tag 29 und 35 in jedem Zyklus: Knochenmarksaspirat

**Wiederholung** zwischen Tag 29 und 35 für 4 Zyklen

**Literatur** siehe Studienprotokoll AML5G 21-13-Studie

Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken und ist Bestandteil der Studie **AML5G 21-13-Studie (www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/studien/studienregister/)**. Ein Studienabschluss durch die mit der Studie betrauten Kollegen/Zentren sollte unbedingt angestrebt werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**060102\_0859\_2 AML5G 21-13-Studie Konsolidierung: Pat. ab 60J** **ICD-10: 92.0**

**Indikation: CBF AML**

**Hinweis:** Cytarabin/Dasatinib

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-3	0	Cytarabin	1 000 mg/m <sup>2</sup>	250 ml	i.v.	3h	< 60 Jahre: 3000mg/m <sup>2</sup>
1-3	+12h	Cytarabin	1 000 mg/m <sup>2</sup>	250 ml	i.v.	3h	< 60 Jahre: 3000mg/m <sup>2</sup>
4-28	1-0-0-0	Dasatinib/Sprycel® (Studienmedikation)	100 mg abs.		p.o.		2 x 50mg Kaps., Einnahmehinweis siehe Memokasten



**Wiederholungsinfo:** zwischen Tag 29 und 35 für 4 Zyklen

**Achtung:** Dasatinib ist ein kompetitiver Inhibitor von CYP3A4 und wird über CYP3A4 abgebaut. Potente CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Grapefruit (-saft)) sind verboten (siehe Studienprotokoll). Ausnahme: Azole und Makrolide CYP3A4-Induktoren vermeiden -> Senkung des Dasatinib-Plasmaspiegels Antikoagulantien sowie Medikation mit lang wirksamen Thrombozytenfunktionshemmern vermeiden -> Auswaschperiode ≥ 7 Tage vor Start Dasatinib

**Achtung: Dasatinib mögliche QT-Zeit-Verlängerung:** Monitoring von K<sup>+</sup> und Mg<sup>2+</sup> Medikamenten, die eine QT-Zeit-Verlängerung induzieren, verboten -> Auswaschperiode > 7 Tage; EKG-Kontrolle (siehe Studienprotokoll). **erhöhtes Risiko für Perikard- und Pleuraergüsse**

**Dasatinib Einnahmehinweis:** Kapseln morgens zum Frühstück mit einem Glas Wasser als Ganzes einnehmen

**Hepatitis-B-Virus-(HBV) Screening vor TKIs-Behandlungsbeginn:** -> positive Hepatitis-B-Serologie: vor Behandlungsbeginn Hepatologen konsultieren -> bei Träger von HBV, die eine Behandlung mit BCR-ABL TKIs benötigen: engmaschige Überwachung auf Zeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion während der Behandlung und für einige Monate nach dem Absetzen der Behandlung.

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	1-0-0-0	Allopurinol/Zyloric®	300 mg		p.o.		einmalige Gabe an d1 in Zyklus 1; weiter entsprechend Harnsäurespiegel
1-3	kontinuierlich	Heparin/Liquemin®	IE - Nach Anweisung -		i.v.	24h	nach ärztlicher Verordnung: 5000-15000 IE
1-3	-30min	NaCl 0,9 %		2000 ml	i.v.	24h	kontinuierlich
1-3	-30min	Granisetron/Kevatril®	3 mg		i.v.	B	
1-3	+11h 30min	Granisetron/Kevatril®	3 mg		i.v.	B	
1-4	1-1-1-1	Dexa-Sine SE® Augentropfen	2 Trpf.		i.o.		alle 6 Stunden (Trpf. je Auge)
1-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo,Mi,Fr
5-9	1-1-1-1	Corneregel® Augentropfen	1 Trpf.		p.o.		alle 6 Stunden (Trpf. je Auge)

**Bedarfsmedikation** Antidiarrhoika, Analgetika, Antiepileptika, Antifungale Prophylaxe, Diuretika, Magnesium, RBC und Thrombozytentransfusion Metoclopramid/Paspertin®, Sucralfat/Ulcogant®

**FN-Risiko** > 20%

**Kontrollen** siehe Studienprotokoll: wöchentlich: Vitalfunktion, EOCG PS, Temperatur, Blutdruck, Puls, Schwangerschaftstest, alle 2-3 Tage: Blutbild (inkl. Hb, RBC, PLT, WBC), Differentialblutbild (an Evaluationstagen), BUN, Kreatinin, Albumin, AST, ALT, Gesamtbilirubin, ALP, LDH, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Phosphor, Serumharnsäure, Gerinnung (PT, APTT, Fibrinogen), Nebenwirkungen, Begleitmedikation. Zyklusende: Echo oder MUGA scan, Knochenmarksaspirat, Molekulargenetikanalyse, extramedulläre Erkrankung

**Dosisreduktion** **Dasatinib:** Bei hämatologischen Toxizitäten Grad 3-4 länger als bis Tag 35 nach Induktion anhaltend => kein Dasatinib in Folgezyklen => Bei Normalisierung der hämatologischen Toxizität Dauer (< 35d) => Dasatinib Erhaltung; Bei nicht-hämatologischen Toxizitäten Grad 3-4 (außer Fieber bei Neutropenie, Alopecie, Übelkeit) => kein Dasatinib in Folgezyklen => Therapiefortsetzung mit Dasatinib wenn kein kausaler Zusammenhang zwischen Toxizität und Dasatinibtherapie nach vollständiger Erholung. DR\*\* **Cytarabin:** bei Patienten > 60 Jahre DR auf 2x1g/m<sup>2</sup>; Voraussetzung für Zyklusbeginn: ANC ≥ 1 000/μl, Thrombozyten ≥ 100 000/μl

**Cave** **keine Paracetamol-Einnahme während Therapie mit Dasatinib.** Durch Hemmung der UDP-Glucuronosyltransferase-Aktivität Potenzierung der Paracetamol induzierten Lebertoxizität möglich. Erhebliche Lebertoxizität beschrieben. Lit. Ratain M.J. BJCP 2011 71; 6: 917-20.

**Therapievoraussetzung** hämatologische Erholung: ANC ≥ 1 000/μl, Thrombozyten ≥ 100 000/μl; Erholung nicht-hämatologischer Toxizitäten auf ≤ Grad 1

**Therapieaufschub** max. 6 Wochen (42 Tage)

**Erfolgsbeurteilung** zwischen Tag 29 und 35 in jedem Zyklus: Knochenmarksaspirat

**Wiederholung** zwischen Tag 29 und 35 für 4 Zyklen

**Literatur** siehe Studienprotokoll AML5G 21-13-Studie



Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken und ist Bestandteil der Studie **AMLSG 21-13-Studie (www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/studien/studienregister/)**. Ein Studienabschluss durch die mit der Studie betrauten Kollegen/Zentren sollte unbedingt angestrebt werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**060102\_0859\_3 AMLSG 21-13-Studie Erhaltung** **ICD-10: 92.0**

**Hinweis:** Dasatinib **Indikation: CBF AML**

**Chemotherapie (Zyklus 1-n)**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-28	1-0-0-0	Dasatinib/Sprycel® (Studienmedikation)	100 mg abs.		p.o.		2 x 50mg Kaps. kontinuierlich, Einnahmehinweis siehe Memokasten

**Achtung:** Dasatinib ist ein kompetitiver Inhibitor von CYP3A4 und wird über CYP3A4 abgebaut.  
 Potente CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Grapefruit (-saft)) sind verboten (siehe Studienprotokoll).  
 Ausnahme: Azole und Makrolide  
 CYP3A4-Induktoren vermeiden -> Senkung des Dasatinib-Plasmaspiegels  
 Antikoagulantien sowie Medikation mit lang wirksamen Thrombozytenfunktionshemmern vermeiden  
 -> Auswaschperiode ≥ 7 Tage vor Start Dasatinib

**Dasatinib Einnahmehinweis:**  
 Kapseln morgens zum Frühstück mit einem Glas Wasser als Ganzes einnehmen

**Achtung: Dasatinib mögliche QT-Zeit-Verlängerung:** Monitoring von K<sup>+</sup> und Mg<sup>2+</sup> Medikamenten, die eine QT-Zeit-Verlängerung induzieren, verboten  
 -> Auswaschperiode > 7 Tage, EKG-Kontrolle (siehe Studienprotokoll).  
**erhöhtes Risiko für Perikard- und Pleuraergüsse**

**Hepatitis-B-Virus-(HBV) Screening vor TKIs-Behandlungsbeginn:**  
 -> positive Hepatitis-B-Serologie: vor Behandlungsbeginn Hepatologen konsultieren  
 -> bei Träger von HBV, die eine Behandlung mit BCR-ABL TKIs benötigen: engmaschige Überwachung auf Zeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion während der Behandlung und für einige Monate nach dem Absetzen der Behandlung.

**Bedarfsmedikation** Antiemese, Antidiarrhoika, Analgetika, Antibiotika, antitumorale Prophylaxe, Diuretika, Magnesium; RBC und Thrombozytentransfusion

**FN-Risiko** < 10% -> je nach Risikoabwägung, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF.

**Kontrollen** siehe Studienprotokoll: alle 4 Wochen: Vitalfunktion, EOCG PS; Temperatur, Blutdruck, Puls, Blutbild (inkl. Hb, RBC, PLT, WBC), Differentialblutbild, BUN, Kreatinin, Albumin, AST, ALT, Gesamtbilirubin, ALP, LDH, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Phosphor, Serumharnsäure, Gerinnung (PT, APTT, Fibrinogen), Urinanalyse (pH, Glucose, Protein), Schwangerschaftstest, 3-monatlich: Knochenmarksaspirat, Molekulargenetikanalyse; Nebenwirkungen, Begleitmedikation, extramedulläre Erkrankung

**Dosisreduktion** siehe Studienprotokoll: bei hämatologischer Toxizität ≥ Grad 2: Therapieunterbrechung bis zur kompletten Erholung. Therapiefortsetzung mit gleicher Dosis bei erstem Auftreten, DR auf 80mg/Tag bzw. 50mg/Tag bei wiederholtem Auftreten; bei nicht-hämatologischer Toxizität Grad 2: Therapieunterbrechung bis Erholung, danach Therapiefortsetzung mit gleicher Dosis bei erstem Auftreten, bei nicht-hämatologischer Toxizität Grad 3/4: Therapieunterbrechung bis Erholung, danach Therapiefortsetzung mit DR auf 80mg/Tag bzw. 50mg/Tag

**Cave** **keine Paracetamol-Einnahme während Therapie mit Dasatinib.** Durch Hemmung der UDP-Glucuronosyltransferase-Aktivität Potenzierung der Paracetamol induzierten Lebertoxizität möglich. Erhebliche Lebertoxizität beschrieben. Lit. Ratain M.J. BJCP 2011 71; 6: 917-20.

**Therapievoraussetzung** Bei CR oder CRI nach Konsolidierung Beginn der Erhaltungstherapie zwischen Tag 29 und 35 nach Start des letzten Konsolidierungszyklus, Erholung des Blutbilds: ANC ≥ 1 000/µl, Thrombozyten ≥ 100 000/µl und Erholung aller akuten Toxizitäten < Grad 2

**Erfolgsbeurteilung** alle 3 Monate: Knochenmarksaspirat

**Wiederholung** kontinuierlich für 1 Jahr (oder bis Rezidiv)

**Literatur** siehe Studienprotokoll AMLSG 21-13-Studie

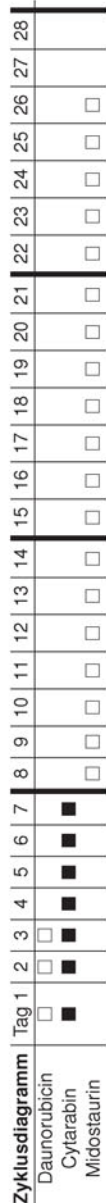
Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken und ist Bestandteil der Studie **AMLSG 16-10-Studie (www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/studien/studienregister/)**. Ein Studienschluss durch die mit der Studie betrauten Kollegen/Zentren sollte unbedingt angestrebt werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**060102\_0747\_1 AMLSG 16-10 Studie Induktion** **ICD-10: C92.0**

**Hinweis:** Daunorubicin/Cytarabin/Midostaurin **Indikation: AML mit FLT3-ITD**

**Chemotherapie (Zyklus 1-n)**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzeldosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-3	0	Daunorubicin	60 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	
1-3	+1h	Cytarabin	200 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	24h	
4-7	0	Cytarabin	200 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	24h	
8-28	1-0-1-0	Midostaurin (Studienware)	50 mg abs.		p.o.		ab Tag 8 bis 48h vor Beginn des nächsten Zyklus, verteilt auf 2 Einzeldosen pro Tag, 1Kapsel enthält 25mg, 2Kapseln jeweils zu den Mahlzeiten



**Wiederholungsinfo:** Bei PR: d29-43; Bei CR, CRi: Therapiefortführung d29-43 1. Konsolidierungszyklus

**Achtung:** mögliche QT-Zeit-Verlängerung mit Midostaurin:  
**Monitoring von K<sup>+</sup> und Mg<sup>2+</sup>**  
 gleichzeitig Gabe von Medikamenten, die eine QT-Zeit-Verlängerung induzieren, vermeiden

**Achtung:** Midostaurin ist ein CYP3A4-Substrat  
 Wechselwirkung mit potenten CYP3A4-Inhibitoren beachten, besonders Azol-Antimykotika (pulmonale Toxizität)

**Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzeldosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-7	-30min	NaCl 0,9 %		2000 ml	i.v.	24h	
1-7	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	15 min	
1-7	-30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	15min	
1-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo, Mi, Fr

**Bedarfsmedikation** Antidiarrhoika, Analgetika, Antibiotika, Antimykotika (Prophylaxe + Therapie), Erythrozyten- und Thrombozytentransfusion, Magnesium, Metoclopramid, Sucralfat, Allopurinol, Diuretika  
**FN-Risiko** > 20%

**Kontrollen** siehe Studienprotokoll: **wöchentlich:** Vitalzeichen, ECG, Blutbild (BUN, Kreatinin, AST, ALT, Gesamtbilirubin, ALP, LDH, Kalium, Natrium, Harnsäure); **alle 2-3 Tage und am Zyklusende:** Hämoglobin, FBC, PLT, WBC; Gerinnungsstatus (PT, aPTT, Fibrinogen), Nebenwirkungen, Begleitmedikation; **Tag 15 in jedem Zyklus:** Lipase-Wert; Plasmaprobe an **Tag 15 und Zyklusende:** Urinalyse, **Zyklusende:** ECG, extramedulläre Erkrankung, Differentialblutbild

**Dosisreduktion** siehe Studienprotokoll: **Midostaurin:** bei wiederholtem Auftreten von Neutropenie/Thrombozytopenie nach d35: 50mg/1x täglich, bei QT-Zeit > 470ms und < 500ms: 50mg/1x täglich bis QT-Zeit < 470ms (dann Fortsetzen der Therapie mit bisheriger Dosis); **Daunorubicin:** Gesamtbilirubin Grad > 2 und < 3: 25% Dosisreduktion, Gesamtbilirubin > 3: 50% Dosisreduktion  
**Cave** **Keine Paracetamol-Einnahme während Therapie mit Midostaurin.** Durch Hemmung der UDP-Glucuronosyltransferase- Aktivität Potenzierung der Paracetamol induzierten Lebertoxizität möglich. Erhebliche Lebertoxizität beschrieben. Lit. Ratain M.J. BJCP 2011 71, 6: 917-20.

**Summendosis** Daunorubicin: 550mg/m<sup>2</sup> Gefahr der Kardiotoxizität

**Therapievoraussetzung** Voraussetzung für Konsolidierungstherapie: hämatologische Regeneration: Thrombozyten > 100 X 10<sup>9</sup>/l, Neutrophile > 1,0 x 10<sup>9</sup>/l

**Therapieunterbrechung** siehe Studienprotokoll: **Midostaurin:** Neutropenie, Thrombozytopenie nach d35 Induktion > Grad4 bis Rückgang auf Grad < 3, Lungeninfiltrat Grad > 3 bis Grad < 1, QT-Zeit(Berechnung nach Bazett-Formel) > 500ms, nicht-hämatologische Toxizitäten Grad 3/4 bis Grad < 1

**Therapieabbruch** siehe Studienprotokoll: QT-Zeit > 500ms und keine Korrektur auf < 470ms innerhalb von 3 Wochen möglich, Reexposition möglich wenn QT-Zeit < 470ms, bei Therapieunterbrechung Midostaurin > 28Tage

**Erfolgsbeurteilung** d21-28: Knochenmarksaspirat, Blut- und Plasmaprobe

**Wiederholung** Bei PR: d29-43; Bei CR, CRi: Therapiefortführung d29-43 1. Konsolidierungszyklus

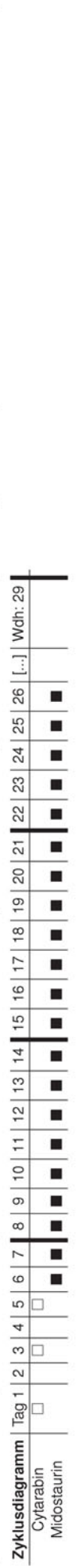
**Literatur** Studienprotokoll AMLSG16-10

Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken und ist Bestandteil der Studie **AMLSG 16-10-Studie (www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/studien/studienregister/)**. Ein Studienabschluss durch die mit der Studie betrauten Kollegen/Zentren sollte unbedingt angestrebt werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**060102\_0747\_2 AMLSG 16-10 Studie Konsolidierung 18-65Jahre** **ICD-10: ICD-10: C92.0**  
**Indikation: AML mit FLT3/ITD**

**Hinweis:** Cytarabin/Midostaurin

Chemotherapie (Zyklus 1-n)		Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1, 3, 5	0			Cytarabin	3 g/m <sup>2</sup>		i.v.	3h	im Abstand von 12h, Gesamtdosis: 18g/m <sup>2</sup> ; Patienten > 65 Jahre: 1g/m <sup>2</sup> alle 12h, Gesamtdosis: 6g/m <sup>2</sup>
1, 3, 5	+12h			Cytarabin	3 g/m <sup>2</sup>		i.v.	3h	im Abstand von 12h, Gesamtdosis: 18g/m <sup>2</sup> ; Patienten > 65 Jahre: 1g/m <sup>2</sup> alle 12h, Gesamtdosis: 6g/m <sup>2</sup>
6-26	1-0-1-0			Midostaurin (Studienware)	50 mg abs.		p.o.		ab Tag 6 Einnahme bis 48h vor Beginn des nächsten Zyklus; verteilt auf 2Einzelosen pro Tag, jeweils zu den Mahlzeiten



**Wiederholungsinfo:** bei ungenügendem Ansprechen: d29 für 3 weitere Zyklen Therapiefortführung; bei genügendem Ansprechen: Konditionierungsbehandlung vor HSCT

**Achtung:** Midostaurin ist ein CYP3A4-Substrat Wechselwirkung mit potenten CYP3A4-Inhibitoren beachten, besonders Azol-Antimykotika (pulmonale Toxizität)

**Achtung:** mögliche QT-Zeit-Verlängerung mit Midostaurin; Monitoring von K<sup>+</sup> und Mg<sup>2+</sup> gleichzeitig; Gabe von Medikamenten, die eine QT-Zeit-Verlängerung induzieren, vermeiden

**Cave- keine Paracetamol-Einnahme während Therapie mit Midostaurin.** Durch Hemmung der UDP-Glucuronosyltransferase- Aktivität Potenzierung der Paracetamol induzierten Lebertoxizität möglich. Erhebliche Lebertoxizität beschrieben. Lit. Ratain M.J. BJCP 2011 71; 6: 917-20.

**Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1, 3, 5	-30min	NaCl 0,9 %		2000 ml	i.v.	24h	
1, 3, 5	kontinuierlich	Heparin/Liquemin®	5 000 IE		i.v.	24h	Dosierung: 5000-15000IE
1, 3, 5	-30min	Granisetron/Kevatril®	3 mg	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	15min	
1, 3, 5	+11h 30min	Granisetron/Kevatril®	3 mg	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	15min	
1-6	1-1-1-1	Dexa-Sine SE® Augentropfen	2 Trpf.		i.o.		beidseitig alle 6h; bis 24h nach letzter Cytarabin-Gabe
1-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Montag, Mittwoch, Freitag
7-11	1-1-1-1	Corneregel® Augentropfen	1 Trpf.		i.o.		
12	1-0-0-0	Pegfilgrastim/Neulasta®	6 mg		s.c.		

**Bedarfsmedikation** Antidiarrhoika, Analgetika, Antibiotika, Antimykotika (Prophylaxe + Therapie), Erythrozyten- und Thrombozytentransfusion, Allopurinol zur Tumortolyse-Prophylaxe

**Kontrollen** siehe Studienprotokoll: **wöchentlich:** Vitalzeichen, ECG, Blutbild (BUN, Kreatinin, AST, ALT, Gesamtbilirubin, ALP, LDH, Kalium, Natrium, Harnsäure); **alle 2-3 Tage und am Zyklusende:** Hämoglobin, RBC, PLT, WBC; Gerinnungsstatus (PT, aPTT, Fibrinogen), Nebenwirkungen, Begleitmedikation; **Tag 15 in jedem Zyklus:** Lipase-Wert; Plasmaprobe an **Tag 15 und Zyklusende:** Urinalyse, Ende Konsolidierungszyklus: ECG, extramedulläre Erkrankung, Differentialblutbild

**Dosisreduktion** siehe Studienprotokoll: **Midostaurin:** bei wiederholtem Auftreten von Neutropenie/Thrombozytopenie nach d35: 50mg/1täglich, bei QT-Zeit > 470ms und < 500ms: 50mg/1täglich bis QT-Zeit < 470ms (dann Fortsetzen der Therapie mit bisheriger Dosis), nach Therapieunterbrechung bei Cytarabin-bedingter Neurotoxizität Cytarabin 2g/m<sup>2</sup> (18-65 Jahre)

**Cave** Cave- keine Paracetamol-Einnahme während Therapie mit Midostaurin. Durch Hemmung der UDP-Glucuronosyltransferase- Aktivität Potenzierung der Paracetamol induzierten Lebertoxizität möglich. Erhebliche Lebertoxizität beschrieben. Lit. Ratain M.J. BJCP 2011 71; 6: 917-20.

**Therapievoraussetzung** hämatologische Regeneration: Thrombozyten > 100 x 10<sup>9</sup>/l, Neutrophile > 1,0 x 10<sup>9</sup>/l

**Therapieunterbrechung** siehe Studienprotokoll: Midostaurin: Neutropenie, Thrombozytopenie nach d35 Induktion Grad >4 bis Rückgang auf Grad <3, Lungeninfiltrat Grad >3 bis Grad <1, QT-Zeit(Berechnung nach Bazett-Formel)->500ms, nicht-hämatologische Toxizitäten Grad 3/4 bis Grad <1, Cytarabin-bedingte Neurotoxizität Grad >2 Therapieunterbrechung für den aktuellen Zyklus ->wenn Rückgang auf Grad <1: Fortführung mit reduzierter Dosis

**Therapieabbruch** siehe Studienprotokoll: QT-Zeit->500ms und keine Korrektur auf <470ms innerhalb von 3 Wochen möglich, Reexposition möglich wenn QT-Zeit-<470ms, bei Therapieunterbrechung Midostaurin >28Tage, bei wiederholtem Auftreten von Cytarabin-bedingter Neurotoxizität auch nach Dosisreduktion Grads>2

**Erfolgsbeurteilung** d35-42: Knochenmarksaspirat, Blut- und Plasmaprobe

**Wiederholung** Tag 29, bei ungenügendem Ansprechen: d29 für 3 weitere Zyklen Therapiefortführung; bei genügendem Ansprechen: Konditionierungsbehandlung vor HSCT

**Literatur** Studienprotokoll AMLSG16-10, Fachinformation Cytarabin

Diese Zytostatikatherapie birgt leichte Risiken und ist Bestandteil der Studie **AMLSG 16-10-Studie (www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/studien/studienregister/)**. Ein Studieneinschluss durch die mit der Studie betrauten Kollegen/Zentren sollte unbedingt angestrebt werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**060102\_0747\_3 AMLSG 16-10 Studie Konsolidierung >65Jahre** **ICD-10: ICD-10: C92.0**

**Hinweis:** Cytarabin/Midostaurin **Indikation: AML mit FLT3/ITD**

Chemotherapie (Zyklus 1-n)		Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1, 3, 5	0			Cytarabin	1 000 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	3h	im Abstand von 12h; Gesamtdosis: 6000mg/m <sup>2</sup> (>65Jahre)
1, 3, 5	+12h			Cytarabin	1 000 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	3h	im Abstand von 12h; Gesamtdosis: 6000mg/m <sup>2</sup> (>65Jahre)
6-26	1-0-1-0			Midostaurin (Studienware)	50 mg abs.		p.o.		ab Tag 6 Einnahme bis 48h vor Beginn des nächsten Zyklus; verteilt auf 2 Einzeldosen pro Tag, jeweils zu den Mahlzeiten



**Wiederholungsinfo:** bei ungenügendem Ansprechen: d29 für 3 weitere Zyklen Therapiefortführung; bei genügendem Ansprechen: Konditionierungsbehandlung vor HSCT

**Achtung:** Midostaurin ist ein CYP3A4-Substrat Wechselwirkung mit potenten CYP3A4-Inhibitoren beachten, besonders Azol-Antimykotika (pulmonale Toxizität)

**Achtung:** mögliche QT-Zeit-Verlängerung mit Midostaurin; **Monitoring von K+ und Mg2+** während Therapie mit Midostaurin. Durch Hemmung der UDP-Glucuronosyltransferase-Aktivität Potenzierung der Paracetamol induzierten Lebertoxizität möglich. Erhebliche Lebertoxizität beschrieben. Lit. Ratain M.J. BUCP 2011 71; 6; 917-20.

**Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1, 3, 5	-30min	NaCl 0,9 %		2000 ml	i.v.	24h	
1, 3, 5	kontinuierlich	Heparin/Liquemin®	5 000 IE		i.v.	24h	Dosierung: 5000-15000IE
1, 3, 5	-30min	Granisetron/Kevatril®	3 mg	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	15min	
1, 3, 5	+11h 30min	Granisetron/Kevatril®	3 mg	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	15min	
1-6	1-1-1-1	Dexa-Sine SE® Augentropfen	2 Trpf.		i.o.		beidseitig alle 6h; bis 24h nach letzter Cytarabin-Gabe
1-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Montag, Mittwoch, Freitag
7-11	1-1-1-1	Corneregel® Augentropfen	1 Trpf.		i.o.		
12	1-0-0-0	Pegfilgrastim/Neulasta®	6 mg		s.c.		

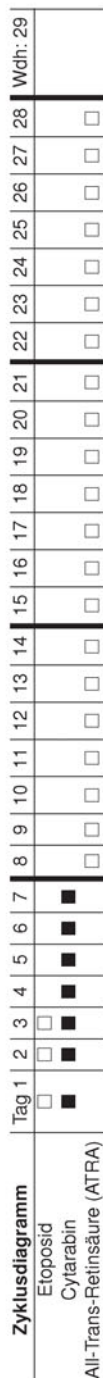
- Bedarfsmedikation** Antidiarrhoika, Analgetika, Antibiotika, Antimykotika (Prophylaxe + Therapie), Erythrozyten- u. Thrombozytentransfusion, Allopurinol zur Tumolyse-Prophylaxe
- Kontrollen** s. Studienprotokoll: wöchentlich: Vitalzeichen, ECG, Blutbild (BUN, Kreatinin, AST, ALT, Gesamtbilirubin, ALP, LDH, Kalium, Natrium, Harnsäure); alle 2-3 Tage und am Zyklusende:Hämoglobin, RBC, PLT, WBC; Gerinnungsstatus (PT, aPTT, Fibrinogen), Nebenwirkungen, Begleitmedikation; **Tag 15 in jedem Zyklus:** Lipase-Wert; Plasmaprobe an Tag 15 und Zyklusende; Urinanalyse, Ende Konsolidierungszyklus: ECG, extramedulläre Erkrankung, Differenzialblutbild
- Dosisreduktion** s. Studienprotokoll: Midostaurin: bei wiederholtem Auftreten von Neutropenie/Thrombozytopenie nach d35: 50mg/1 täglich, bei QT-Zeit >470ms und <500ms: 50mg/1täglich bis QT-Zeit <470ms (dann Fortsetzen der Therapie mit bisheriger Dosis), nach Therapieunterbrechung bei Cytarabin-bedingter Neurotoxizität Cytarabin 0.5g/m<sup>2</sup> (>65Jahre)
- Cave** Cave- keine Paracetamol-Einnahme während Therapie mit Midostaurin. Durch Hemmung der UDP-Glucuronosyltransferase- Aktivität Potenzierung der Paracetamol induzierten Lebertoxizität möglich. Erhebliche Lebertoxizität beschrieben. Lit. Ratain M.J. BUCP 2011 71; 6: 917-20.
- Therapievoraussetzung** hämatologische Regeneration: Thrombozyten >100 \*10<sup>9</sup>/l, Neutrophile >1,0 \*10<sup>9</sup>/l
- Therapieunterbrechung** siehe Studienprotokoll: Midostaurin: Neutropenie, Thrombozytopenie nach d35 Induktion Grad >4 bis Rückgang auf Grad <3, Lungeninfiltrat Grad >3 bis Grad <1, QT-Zeit(Berechnung nach Bazett-Formel)>500ms, nicht-hämatologische Toxizitäten Grad 3/4 bis Grad <1, Cytarabin-bedingte Neurotoxizität Grad >2 Therapieunterbrechung für den aktuellen Zyklus ->wenn Rückgang auf Grad <1: Fortführung mit reduzierter Dosis
- Therapieabbruch** siehe Studienprotokoll: QT-Zeit>500ms und keine Korrektur auf <470ms innerhalb von 3 Wochen möglich, Reexposition möglich wenn QT-Zeit<470ms, bei Therapieunterbrechung Midostaurin >28 Tage, bei wiederholtem Auftreten von Cytarabin-bedingter Neurotoxizität auch nach Dosisreduktion Grad>2
- Erfolgsbeurteilung** d35-42: Knochenmarksaspirat, Blut- und Plasmaprobe
- Wiederholung** bei ungenügendem Ansprechen: d29 für 3 weitere Zyklen Therapiefortführung; bei genügendem Ansprechen: Konditionierungsbehandlung vor HSCT
- Literatur** Studienprotokoll AMLSG16-10, Fachinformation Cytarabin

Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken und ist Bestandteil der Studie **AML5G 15-10-Studie (www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/studien/studienregister/)**. Ein Studieneinschluss durch die mit der Studie betrauten Kollegen/Zentren sollte unbedingt angestrebt werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**060102\_0734\_1\_BB AML5G 15-10 Studie Arm: A-EC (BB2016)** **Indikation: AML mit NPM1 Mutation** **ICD-10: C 92.0**

**Chemotherapie (Zyklus 1-n)**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzel dosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-3	+6h	Etoposid (Base)	50 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	24h	Max 0,4mg/ml; ab Zyklus 2: 100mg absolut p.o. pro Tag an Tagen 1-3, in Zyklus 1: 50mg/m <sup>2</sup> i.v. alle 12h
1-7	0	Cytarabin	20 mg abs.		s.c.		
1-7	+12h	Cytarabin	20 mg abs.		s.c.		
8-10	1-1-1-0	All-Trans-Retinsäure (ATRA)	15 mg/m <sup>2</sup>		p.o.		Tage 8-10: Tagesdosis 45mg/m <sup>2</sup> aufgeteilt in 3 Einzeldosen, jeweils zu oder kurz nach den Mahlzeiten einzunehmen; ab Tag 11 Dosisreduktion auf 15mg/m <sup>2</sup> /d
11-28	1-1-1-0	All-Trans-Retinsäure (ATRA)	5 mg/m <sup>2</sup>		p.o.		Tage 11-28: Tagesdosis 15mg/m <sup>2</sup> aufgeteilt in 3 Einzeldosen, jeweils zu oder kurz nach den Mahlzeiten einzunehmen



**Wiederholungsinfo:** alle 29 - 43 Tage; Maximal 6 Zyklen in Abwesenheit eines Leukämie-Progresses

**Inkompatibilität:**  
Etoposid ↔ alkalische Lösungen  
ggf. Bicarbonat-Gabe während Etoposid pausieren

**Absetzen von Tretinoin (ATRA) und Gabe von hochdosiertem Dexamethason (10 mg/12h i.v.) bei Leukozytenanstieg 10 000/µl vor oder während ATRA Gabe oder Anzeichen von ATRA-Syndrom (pulmonale Verschlechterung, unklares Nierenversagen)**

**Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzel dosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-3	kontinuierlich	NaCl 0,9 %		2000 ml	i.v.	24h	nur in Zyklus 1
1-3	kontinuierlich	KCl 7,45%	ml - Nach Anweisung -		i.v.		1mmol/ml; in Bewässerung, Dosierung nach Wert; nur in Zyklus 1
1-3	kontinuierlich	Magnesium/Magnesium Veria® Injektionslösung	ml - Nach Anweisung -		i.v.		3,15mmol/10ml ; in Bewässerung, Dosierung nach Wert; nur in Zyklus 1
1-43	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrimoforte	960 mg		p.o.		Mo,Mi,Fr

**Bedarfsmedikation** Antiemese (Granisetron), bei Thrombozyten > 50 000 LMWH s.c., Antidiarrhoika, RBC und Thrombozyteninfusion, Antibiose, Antifungale Prophylaxe, Analgesie, Corticosteroide, Antihistaminika, Sympathomimetika, Allopurinol, Pantoprazol

**FN-Risiko** 10-20% -> je nach Risikoabwägung als Primärprophylaxe, bei FN im 1. Zyklus als Sekundärprophylaxe, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF

**Kontrollen** siehe Studienprotokoll: Vitalfunktion, bukkaler Abstrich, Blutbild (inkl. Hb, RBC, PLT, WBC, BB diff.), BUN, Kreatinin, Albumin, AST, ALT, AP, Bilirubin, ALP, LDH, Urea, Elektrolyte (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Phosphat), Koagulation (PT, INR, aPTT), Knochenmarksaspirat, Morphologie, molekulargenetische Analyse, extramedulläre Erkrankung, Nebenwirkungen, Begleitmedikation, neurologische Funktion, Infusionsreaktionen

**Dosisreduktion** keine vorgesehen

**Erfolgsbeurteilung** siehe Studienprotokoll: Knochenmarksaspirat jeweils zwischen d29 und d43, CBC, Status der extramedullären Erkrankung

**Wiederholung** Tag 29, alle 29 - 43 Tage; Maximal 6 Zyklen in Abwesenheit eines Leukämie-Progresses

**Literatur** Studienprotokoll AML5G 15-10

Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken und ist Bestandteil der Studie **AMLSG 15-10-Studie (www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/studien/studienregister/)**. Ein Studieneinschluss durch die mit der Studie betrauten Kollegen/Zentren sollte unbedingt angestrebt werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**060102\_0734\_2\_BB AMLSG 15-10 Studie Arm: EC Kontroll-Arm (BB2016)**

**Indikation: AML mit NPM1 Mutation ICD-10: C 92.0**

#### Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-3	+6h	Etoposid (Base)	50 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	24h	Max 0,4mg/ml; ab Zyklus 2: 100mg absolut p.o. pro Tag an Tagen 1-3, in Zyklus 1: 50mg/m <sup>2</sup> i.v.
1-7	0	Cytarabin	20 mg abs.		s.c.		alle 12h
1-7	+12h	Cytarabin	20 mg abs.		s.c.		

Zyklusdiagramm	Tag 1	2	3	4	5	6	7	[...]	Wdh: 29
Etoposid	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Cytarabin	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		

**Cave:** Keine gleichzeitige Gabe von Etoposidphosphat und Natriumbicarbonat über den gleichen Zugang

**Wiederholungsinfo:** alle 29 - 43 Tage; Maximal 6 Zyklen in Abwesenheit eines Leukämie-Progresses

#### Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-3	kontinuierlich	NaCl 0,9 %		2000 ml	i.v.	24h	nur in Zyklus 1
1-3	kontinuierlich	KCl 7,45%			i.v.		1mmol/ml; in Bewässerung, Dosierung nach Wert; nur in Zyklus 1
1-3	kontinuierlich	Magnesium/Magnesium Verla® Injektionslösung			i.v.		3,15mmol/10ml ; in Bewässerung, Dosierung nach Wert; nur in Zyklus 1
1-43	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo,Mi,Fr; Infektionsprophylaxe

**Bedarfsmedikation** Antiemese (Granisetron), bei Thrombozyten > 50 000 LMWH s.c., Antidiarrhoika, RBC und Thrombozyteninfusion, Antibiose, Antifungale Prophylaxe, Analgesie, Corticosteroide, Antihistaminika, Sympathomimetika, Allopurinol, Pantoprazol

**FN-Risiko** 10-20% -> je nach Risikobewertung als Primärprophylaxe, bei FN im 1. Zyklus als Sekundärprophylaxe, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF

**Kontrollen** siehe Studienprotokoll: Vitalfunktion, bukkaler Abstrich, Blutbild (inkl. Hb, RBC, PLT, WBC, BB diff.), BUN, Kreatinin, Albumin, AST, ALT, AP, Bilirubin, ALP, LDH, Urea, Elektrolyte (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Phosphat), Koagulation (PT, INR, aPTT), Knochenmarksaspirat, Morphologie, molekulargenetische Analyse, extramedulläre Erkrankung, Nebenwirkungen, Begleitmedikation, neurologische Funktion, Infusionsreaktionen

**Dosisreduktion** keine vorgesehen

**Erfolgsbeurteilung** siehe Studienprotokoll: Knochenmarksaspirat jeweils zwischen d29 und 43 , CBC, Status der extramedullären Erkrankung

**Wiederholung** Tag 29, alle 29 - 43 Tage; Maximal 6 Zyklen in Abwesenheit eines Leukämie-Progresses

**Literatur** Studienprotokoll AMLSG 15-10

Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken und ist Bestandteil der Studie **AML-21-(EORTC-1301-LG-)** Studie ([www.eortc.org](http://www.eortc.org)). Ein Studieneinschluss durch die mit der Studie betrauten Kollegen/Zentren sollte unbedingt angestrebt werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**060102\_0898\_1** **AML-21-(EORTC-1301-LG-)Studie Arm A: "3+7"**, **D Daunorubicin/Cytarabin Zyklus 1** **Indikation: AML (> 60Jahre)** **ICD-10: 92.0**

**Chemotherapie**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-3	0	Daunorubicin	60 mg/m <sup>2</sup>	50 ml NaCl 0,9%	i.v.	15-30min	
1-3	+30min	Cytarabin	200 mg/m <sup>2</sup>	1000 ml NaCl 0,9%	i.v.	24h	
4-7	0	Cytarabin	200 mg/m <sup>2</sup>	1000 ml NaCl 0,9%	i.v.	24h	



**Obligate Prä- und Begleitmedikation**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-7	-15min	NaCl 0,9 %	1 000 ml		i.v.	24h	kontinuierlich
1-7	-15min	Heparin/Liquemin®	5 000 IE abs.		i.v.	24h	5000-15000IE; kontinuierlich; bei Hickman-Katheter oder ZVK
1-7	-15min	Granisetron/Kevatril®	1 mg abs.		i.v.	B	Bei Ermesis Dosiserhöhung auf 3mg
1-28	0-0-1-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg abs.		p.o.		Mo, Mi, Fr; Infektionsprophylaxe
1-28	1-0-0-0	Allopurinol/Zyloric®	300 mg		p.o.		

**Bedarfsmedikation**

Vorbehandlung mit Hydroxyurea vor Therapiebeginn bei WBC > 30 000/μl für maximal 5 Tage, muss 2 Tage vor Therapiebeginn beendet sein; Breitspektrum-Antibiotika bei Patienten mit Fieber; Erythrozyten- und Thrombozyten-Transfusionen

**Kontrollen**

Blutbild, Darmtoxizität, Elektrolyte, Leberwerte, Gerinnung, Retentionswerte, Kreatinin-Clearance, Flüssigkeitsbilanz, Herzfunktion (Echokardiographie vor 1. Therapie), Neurotoxizität

**Dosisreduktion**

keine Dosisanpassung vorgesehen laut Studienprotokoll

**Summendosis**

Daunorubicin 550mg/m<sup>2</sup>

**Erfolgsbeurteilung**

Tag 29 (Knochenmarkbefund)

**Wiederholung**

Tag 29.

**Literatur**

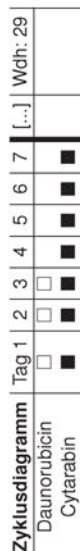
Studienprotokoll AML-21-(EORTC-1301-LG-)Studie

Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken und ist Bestandteil der Studie **AML-21-(EORTC-1301-LG-)** Studie ([www.eortc.org](http://www.eortc.org)). Ein Studieneinschluss durch die mit der Studie betrauten Kollegen/Zentren sollte unbedingt angestrebt werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**060102\_0898\_2** **AML-21-(EORTC-1301-LG-)Studie Arm A: "3+7", Daunorubicin/Cytarabin Zyklus 2** **Indikation: AML (> 60 Jahre)** **ICD-10: 92.0**

**Chemotherapie**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-3	0	Daunorubicin	45 mg/m <sup>2</sup>	50 ml NaCl 0,9%	i.v.	15-30min	
1-3	+30min	Cytarabin	200 mg/m <sup>2</sup>	1000 ml NaCl 0,9%	i.v.	24h	
4-7	0	Cytarabin	200 mg/m <sup>2</sup>	1000 ml NaCl 0,9%	i.v.	24h	



**Obligate Prä- und Begleitmedikation**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-7	-15min	NaCl 0,9 %	1 000 ml		i.v.	24h	kontinuierlich
1-7	-15min	Heparin/Liquemin®	5 000 IE abs.		i.v.	24h	5000-15000IE; kontinuierlich; bei Hickman-Katheter oder ZVK
1-7	-15min	Granisetron/Kevatril®	1 mg abs.		i.v.	B	Bei Ernesis Dosiserhöhung auf 3mg
1-28	0-0-1-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg abs.		p.o.		Mo, Mi, Fr; Infektionsprophylaxe
1-28	1-0-0-0	Allopurinol/Zyloric®	300 mg		p.o.		

**Dosisreduktion**

keine Dosisanpassung vorgesehen laut Studienprotokoll

**Summendosis** Daunorubicin 550mg/m<sup>2</sup>

**Bedarfsmedikation** Vorbehandlung mit Hydroxyurea vor Therapiebeginn bei WBC > 30 000/µl für maximal 5 Tage; Breispektrum-Antibiotika bei Patienten mit Fieber; Erythrozyten- und Thrombozyten-Transfusionen

**Kontrollen** Blutbild, Darmtoxizität, Elektrolyte, Leberwerte, Gerinnung, Retentionswerte, Kreatinin-Clearance, Flüssigkeitsbilanz, Herzfunktion (Echokardiographie vor 1. Therapie), Neurotoxizität

**Therapievoraussetzung** CR nach Zyklus 1, CRi nach hämatologischer Erholung (max. 10 Wochen nach Start Zyklus 1), PR oder SD (unabhängig von hämatologischer Erholung)

**Erfolgsbeurteilung** Tag 29 (Knochenmarkbefund)

**Wiederholung** Tag 29.

**Literatur** Studienprotokoll AML-21-(EORTC-1301-LG-)Studie



Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken und ist Bestandteil der Studie **TRANSATRA-Studie** (<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=TRANSATRA&Search=Search>). Ein Studieneinschluss durch die mit der Studie betrauten Kollegen/Zentren sollte unbedingt angestrebt werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**060102\_0806\_2**      **TRANSATRA-Studie: TCP+ATRA+Arac Zyklus 1,4,7,10**      **ICD-10: C92.0**  
**Indikation: AML**

**Chemotherapie**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-10	0	Cytarabin	20 mg	1 ml NaCl 0,9%	s.c.		ab Zyklus 2 optional
1-10	+12h	Cytarabin	20 mg	1 ml NaCl 0,9%	s.c.		ab Zyklus 2 optional
1-28	1-0-1-0	Tranylcypromin (Studienmedikation)	mg - Nach Anweisung -		p.o.		Startdosis: 2 x 10mg/Tag (20mg/Tag); Dosissteigerung in Zyklus 1 siehe Memokasten; Tabletten sind teilbar, wenn halbe Tabletten eingenommen werden, muss die andere Hälfte verworfen werden
10-28	1-0-1-0	All-Trans-Retinsäure (ATRA) (Studienmedikation)	22,5 mg/m <sup>2</sup>		p.o.		2 Tagesdosen (insgesamt 45mg/m <sup>2</sup> /d); jeweils zu oder kurz nach den Mahlzeiten

**Zyklusdiagramm**

	Tag 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	
Cytarabin (ab Zyklus 2 optional)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tranylcypromin	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
All-Trans-Retinsäure (ATRA)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

**CAVE: - APL- Differenzierungssyndrom** bei ATRA- Therapie möglich; bei ersten Anzeichen (z.B. unerklärbares Fieber, Dyspnoe, Gewichtszunahme, unklare abnormale Thoraxauskultation/ radiologische Veränderungen): Dexamethason 10mg/d p.o. oder i.v., mindestens für 3d

**Dosislevel Tranylcypromin:**  
**Startdosis in Zyklus 1:** 2x täglich 10mg morgens und abends (20mg/Tag)  
**Dosiserhöhung in Zyklus 1:** in 10mg-Schritten, täglich bzw. in längeren Intervallen abhängig von Verträglichkeit bis zur tolerierten Zieldosis  
**Dosislevel Tagesdosis (aufgeteilt auf 2 Gaben)**  
 1 (Start) 10mg  
 2 20mg  
 3 40mg  
 4 60mg  
 5 80mg

**Obligate Prä- und Begleitmedikation**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim@forte	960 mg		p.o.		Mo, Mi, Fr

**Bedarfsmedikation** bei WBC  $\geq$  30 000/ $\mu$ l: Hydroxyurea vor Therapiebeginn: 2g/Tag p.o. aufgeteilt auf 2 Gaben bis zu 10 Tage vor und für bis zu 30 Tagen bis WBC  $<$  30 000/ $\mu$ l, bei unzureichendem WBC-Abfall Dosiserhöhung bis zu 6g/Tag möglich; G-CSF: Granulocytin-, Erythrocyten-, Thrombozytentransfusion, Dexmethason bei Verdacht auf oder aktivem ATRA-Syndrom

**FN-Risiko** 10-20%  $\rightarrow$  je nach Risikoabwägung als Primärprophylaxe, bei FN im 1. Zyklus als Sekundärprophylaxe, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF

**Kontrollen** siehe Studienprotokoll: körperliche Untersuchung, Vitalzeichen, ECOG Performance Status, Differentialblutbild, Klinische Chemie, Begleitmedikation, Nebenwirkungen, TCP-Plasmaspiegel (Tag 10, 20 und 28 in Zyklus 1), peripheres Blut für translationale Untersuchungen, Depressionschweregrad, EKG bei Screening

**Dosisreduktion** **bei Nebenwirkungen Grad 3:** TCP: schrittweise Reduktion in 10mg-Schritten, Therapieunterbrechung bis Erholung auf Grad  $\leq$  2, dann Therapiefortsetzung mit der nächsten niedrigeren Dosis; **ATRA:** Therapieunterbrechung bis Erholung auf Grad  $\leq$  2, dann Therapiefortsetzung mit bisheriger Dosis

**Cave** **Tranylcypromin:** Tyramin-haltige Lebensmittel ab 1 Tag vor und bis zu 14 Tagen nach TCP-Einnahme konsequent vermeiden, z.B. Käse, Salz-/Majjeshering, kalt geräucherter Fisch, Rinder- und Geflügelieber, braune/weiße Bohnen, Kakao und Kakaoerzeugnisse, Hefe und Hefeprodukte, Bananen, Avocados, Wainusse, Sauerkraut, Sojasauce und sojahlaltige Lebensmittel; Nahrungsmittel sind so frisch als möglich zu verwenden

**Wechselwirkungen** **Tranylcypromin:** keine gleichzeitige Anwendung von Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern, L-Tryptophan, Serotonin-Agonisten, Buspiron, Imipramin, indirekte Sympathomimetika, Amphetamine, Peithidin, Tramadol, Dextromethorphan, Disulfiram, Levodopa, Linezolid, direkte Sympathomimetika, Anästhetika; **ATRA:** keine gleichzeitige Anwendung von Tetracyklinen, Vitamin A; **Cytarabin:** keine gleichzeitige Anwendung von 5-Fluorocytosin

**Erfolgsbeurteilung** nach Zyklus 1 und 2: Knochenmarkaspirat/-biopsie, nach Zyklus 1 und 2: zentrale Hämatopathologie (Knochenmark and pB smears)

**Wiederholung** Tag 29.

**Literatur** Studienprotokoll TRANSATRA-Studie

Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken und ist Bestandteil der Studie **TRANSATRA-Studie** (<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=TRANSATRA&Search=Search>). Ein Studieneinschluss durch die mit der Studie betrauten Kollegen/Zentren sollte unbedingt angestrebt werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**TRANSATRA-Studie: TCP+ATRA+Arac Zyklus 2,3,5,6,8,9,11,12** **Indikation: AML** **ICD-10: C92.0**

**Chemotherapie**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-10	0	Cytarabin	20 mg	1 ml NaCl 0,9%	s.c.		ab Zyklus 2 optional
1-10	+12h	Cytarabin	20 mg	1 ml NaCl 0,9%	s.c.		ab Zyklus 2 optional
1-28	1-0-1-0	All-Trans-Retinsäure (ATRA) (Studienmedikation)	22,5 mg/m <sup>2</sup>		p.o.		2 Tagesdosen (insgesamt 45mg/m <sup>2</sup> /d); jeweils zu oder kurz nach den Mahlzeiten
1-28	1-0-1-0	Tranylcypromin (Studienmedikation)	mg - Nach Anweisung -		p.o.		Startdosis: 2 x 10mg/Tag (20mg/Tag); Dosissteigerung in Zyklus 1 siehe Memokasten; Tabletten sind teilbar, wenn halbe Tabletten eingenommen werden, muss die andere Hälfte verworfen werden

**Zyklusdiagramm**

	Tag 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	Wdh: 29
Cytarabin (ab Zyklus 2 optional)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
All-Trans-Retinsäure (ATRA)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Tranylcypromin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**CAVE:** - **APL- Differenzierungssyndrom** bei ATRA- Therapie möglich; bei ersten Anzeichen (z.B. unerklärbarem Fieber, Dyspnoe, Gewichtszunahme, unklare abnormale Thoraxauskultation/ radiologische Veränderungen): Dexamethason 10mg/d p.o. oder i.v., mindestens für 3d

**Dosislevel Tranylcypromin:**  
**Startdosis in Zyklus 1:** 2x täglich 10mg morgens und abends (20mg/Tag)  
**Dosiserhöhung in Zyklus 1:** in 10mg-Schritten, täglich bzw. in längeren Intervallen abhängig von Verträglichkeit bis zur tolerierten Zielsdosis  
**Dosislevel Tagesdosis (aufgeteilt auf 2 Gaben)**  
 -1 10mg  
 1 (Start) 20mg  
 2 40mg  
 3 60mg  
 4 80mg

**Obligate Prä- und Begleitmedikation**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim@forte	960 mg		p.o.		Mo, Mi, Fr

**Bedarfsmedikation** bei WBC  $\geq$  30 000/ $\mu$ l: Hydroxyurea vor Therapiebeginn: 2g/Tag p.o. aufgeteilt auf 2 Gaben bis zu 10 Tage vor und für bis zu 30 Tagen bis WBC < 30 000/ $\mu$ l, bei unzureichendem WBC-Abfall Dosiserhöhung bis zu 6g/Tag möglich; G-CSF: Granulocytin-, Erythrocyten-, Thrombozytentransfusion, Dexmethason bei Verdacht auf oder aktivem ATRA-Syndrom

**FN-Risiko** 10-20%  $\rightarrow$  je nach Risikoabwägung als Primärprophylaxe, bei FN im 1. Zyklus als Sekundärprophylaxe, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF

**Kontrollen** siehe Studienprotokoll: körperliche Untersuchung, Vitalzeichen, ECOG Performance Status, Differentialblutbild, Klinische Chemie, Begleitmedikation, Nebenwirkungen, TCP-Plasmaspiegel (Tag 10, 20 und 28 in Zyklus 1), peripheres Blut für translationale Untersuchungen, Depressionschweregrad, EKG bei Screening

**Dosisreduktion** **bei Nebenwirkungen Grad 3:** TCP: schrittweise Reduktion in 10mg-Schritten, Therapieunterbrechung bis Erholung auf Grad  $\leq$  2, dann Therapiefortsetzung mit der nächsten niedrigeren Dosis; **ATRA:** Therapieunterbrechung bis Erholung auf Grad  $\leq$  2, dann Therapiefortsetzung mit 50% DR; **Cytarabin:** Therapieunterbrechung bis Erholung auf Grad  $\leq$  2, dann Therapiefortsetzung mit bisheriger Dosis

**Cave** **CAVE Tranylcypromin:** Tyramin-haltige Lebensmittel ab 1 Tag vor und bis zu 14 Tagen nach TCP-Einnahme konsequent vermeiden, z.B. Käse, Salz-/Majeshering, kalt geräucherter Fisch, Rinder- und Geflügelleder, braune/weiße Bohnen, Kakao und Kakaoverzeugnisse, Hefe und Hefeprodukte, Bananen, Avocados, Wainusse, Sauerkraut, Sojasauce und sojahlaltige Lebensmittel; Nahrungsmittel sind so frisch als möglich zu verwenden

**Wechselwirkungen** **Tranylcypromin:** keine gleichzeitige Anwendung von Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern, L-Tryptophan, Serotonin-Agonisten, Buspiron, Imipramin, indirekte Sympathomimetika, Amphetamine, Peithidin, Tramadol, Dextromethorphan, Disulfiram, Levodopa, Linezolid, direkte Sympathomimetika, Anästhetika; **ATRA:** keine gleichzeitige Anwendung von Tetracyklinen, Vitamin A; **Cytarabin:** keine gleichzeitige Anwendung von 5-Fluorocytosin

**Erfolgsbeurteilung** nach Zyklus 1 und 2: Knochenmarkaspirat/-biopsie, nach Zyklus 1 und 2: zentrale Hämatopathologie (Knochenmark and pB smears)

**Wiederholung** Tag 29.

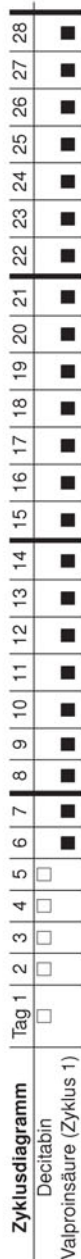
**Literatur** Studienprotokoll TRANSATRA-Studie

Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken und ist Bestandteil der Studie DECIDER Studie (00332/AML5G 14-09) (www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/studien/studienregister). Ein Studieneinschluss durch die mit der Studie betrauten Kollegen/Zentren sollte unbedingt angestrebt werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

060102\_0764\_B DECIDER Studie (00332/AML5G 14-09) Arm B ICD-10: C 92.0 Indikation: AML

**Chemotherapie (Zyklus 1)**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-5	0	Decitabin/DAC (Studienware)	20 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	1h	Lösung nur 4h haltbar; Kühlkette einhalten, max. 1h vor der Applikation bei Raumtemp.
6-7	0-0-1-0	Valproinsäure-Ratiopharm® chrono (Studienware)	500 mg		p.o.		
7	1-0-0-0	Valproinsäure-Ratiopharm® chrono (Studienware)	250 mg		p.o.		250mg=1/2 Tablette
8-9	1-0-1-0	Valproinsäure-Ratiopharm® chrono (Studienware)	500 mg		p.o.		Serumspiegelkontrolle s. Studienprotokoll (Ziel-Bereich: 50-110µg/ml)
9	0-1-0-0	Valproinsäure-Ratiopharm® chrono (Studienware)	250 mg		p.o.		250mg=1/2 Tablette
10-28	1-1-1-0	Valproinsäure-Ratiopharm® chrono (Studienware)	500 mg		p.o.		Serumspiegelkontrolle s. Studienprotokoll (Ziel-Bereich: 50-110µg/ml)



Wiederholungsinfo: Tag 29: Start Zyklus 2; für 6 Zyklen dann ggf. Erhaltungstherapie in Abhängigkeit vom Ansprechen bis Rückfall oder PD

Prot.-tag	Valproinsäure-Ratiopharm® Chrono (Studienmedikation)
6	morgens 500mg abends 500mg
7	250mg 500mg
8	500mg 500mg
9	250mg 500mg
10	500mg 500mg
11	500mg 500mg
12-28	weiter bis Tag 28 bzw. Dosierung nach Serumspiegel (Ziel-Bereich 50-110µg/ml)

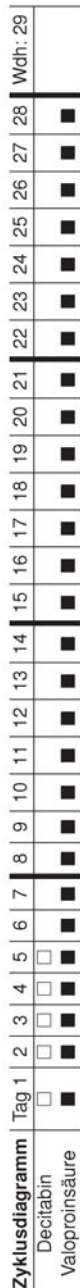
**Einnahme Valproinsäure:** möglichst 1 Stunde vor dem Essen (bei gastrointest. nalen NW können die Tabletten auch während oder nach einer Mahlzeit eingenommen werden). Tabletten unzerkaut, ganz oder in zwei Hälften, mit reichlich Flüssigkeit (z.B. einen Glas Wasser) einzunehmen

**Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1)**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-5	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.	1h30min	

**Chemotherapie (Zyklus 2-n)**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-5	0	Decitabin/DAC (Studienware)	20 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	1h	Lösung nur 4h haltbar; Kühlkette einhalten, max. 1h vor der Applikation bei Raumtemp., bei Erhaltungstherapie (d.h. nach Zyklus 6) auch d1-3 mögl. in Abh.v. hämatologischen Parametern
1-28	1-1-1-0	Valproinsäure-Ratiopharm® chrono (Studienware)	mg - Nach Anweisung		p.o.		Dosierung nach Serumspiegel; Serumspiegelkontrolle s. Studienprotokoll (Ziel-Bereich: 50-110µg/ml)



**Einnahme Valproinsäure:** möglichst 1 Stunde vor dem Essen (bei gastrointestimalen NW können die Tabletten auch während oder nach einer Mahlzeit eingenommen werden). Tabletten unzerkaut, ganz oder in zwei Hälften, mit reichlich Flüssigkeit (z.B. einen Glas Wasser) einzunehmen

Wiederholungsinfo: für 6 Zyklen dann ggf. Erhaltungstherapie in Abhängigkeit vom Ansprechen bis Rückfall oder PD

## Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 2-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerföschung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-5	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.	1h30min	

**Bedarfsmedikation** Antibiose, Hydroxyurea bei Leukozytose (s. Studienprotokoll); Als Notfallmedikation: G-CSF bei lebensbedrohlicher Infektion und dokumentierter Knochenmarkshypoplasie, Granulozytentransfusionen bei lebensbedrohlichen Infektionen, Erythrozytentransfusionen und/oder Erythropoese-stimulierende Substanzen bei starker/lebensbedrohlicher Anämie

**Kontrollen** **s. Studienprotokoll:** PS, Körpergewicht, Vitalfunktion, körperliche Untersuchung, BB, WBC diff., **Valproat Plasmaspiegel**, Gerinnung, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, K<sup>+</sup>, Glucose, Gesamtbilirubin, ALP, ALT, AST, LDH,  $\gamma$ -GT, Gesamtprotein, Albumin, Triglyceride, Knochenmarksaspirat, Translationale Forschung, Knochenmarksbiopsie, Ausstrich (peripheres Blut und Knochenmark), zentrale Zytogenetik Knochenmark, zentrale molekulare Diagnostik Knochenmark, EORTC QLQ-C30, ADL, Resilienzskala, Gabe der Studienmedikation und Begleittherapie, Nebenwirkungen

**Dosisreduktion** **Valproinsäure:** s. Studienprotokoll

**Decitabin nur bei Erhaltungstherapie:** bei ANC <1000/ $\mu$ l und  $\geq$ 200/ $\mu$ l oder Thrombozyten <50000/ $\mu$ l und  $\geq$ 20000/ $\mu$ l; Decitabin nur Tag 1-3; bei ANC <200/ $\mu$ l oder Thrombozyten <20000/ $\mu$ l Decitabin-Gabe verzögern bis ANC  $\geq$ 200/ $\mu$ l und Thrombozyten  $\geq$ 20000/ $\mu$ l.

**Therapieabbruch** Bei Grad 4 nicht-hämatologischer Toxizität und Tox. die mit der Studienmedikation zusammenhängt; Signifikante Zustandsverschlechterung bedingt durch Therapie oder Krankheit (PS>3); Starke Neutropenie oder Thrombozytopenie für länger als 10 Wochen nach der ersten DAC-Gabe; in diesem Fall sollte eine Knochenmarksaspiration/-biopsie durchgeführt werden, um zwischen anhaltender Myelotoxizität und zugrundeliegender hämatologischer Erkrankung zu unterscheiden; Starke Anaphylaxie

**Erfolgsbeurteilung** Knochenmarksaspirat nach Zyklus 2, 4 und 6 (bei CR, PR, ALE oder SD erfolgt die Gabe weiterer 2 Zyklen)

**Wiederholung** **Zyklus 1:** Tag 29; Start Zyklus 2; für 6 Zyklen dann ggf. Erhaltungstherapie in Abhängigkeit vom Ansprechen bis Rückfall oder PD

**Zyklus 2-n:** Tag 29, für 6 Zyklen dann ggf. Erhaltungstherapie in Abhängigkeit vom Ansprechen bis Rückfall oder PD

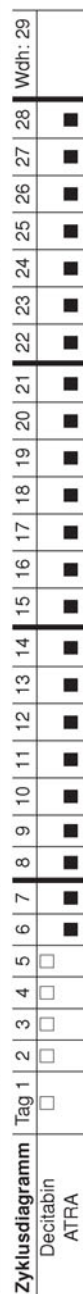
**Literatur** Studienprotokoll Decider-Trial (00332/AML5G 14-09); Lübbert et al., Haematologica 2011 (Revision); Studienprotokoll Decider-Trial (00332/AML5G 14-09); Lübbert et al. Haematologica 2011 (Revision)

Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken und ist Bestandteil der Studie DECIDER Studie (00332/AML5G 14-09) (www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/studien/studienregister). Ein Studieneinschluss durch die mit der Studie betrauten Kollegen/Zentren sollte unbedingt angestrebt werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.  
**ICD-10: C 92.0**  
**060102\_0764\_2 DECIDER Studie (00332/AML5G 14-09) Arm C**  
**Indikation: AML**

Hinweis: Decitabin / ATRA

**Chemotherapie (Zyklus 1-n)**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-5	0	Decitabin/DAC (Studienware)	20 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	1h	Lösung nur 4h haltbar; Kühlkette einhalten, max. 1h vor der Applikation bei Raumtemp.; bei Erhaltungstherapie (d.h. nach Zyklus 6) auch d1-3 mögl. in Abh.v. hämatologischen Parametern
6-28	1-0-0-0	All-Trans-Retinsäure (ATRA)	22,5 mg/m <sup>2</sup>		p.o.		45mg/m <sup>2</sup> /d verteilt auf 2 Einzeldosen, jeweils zu oder kurz nach den Mahlzeiten
6-28	0-0-1-0	All-Trans-Retinsäure (ATRA)	22,5 mg/m <sup>2</sup>		p.o.		45mg/m <sup>2</sup> /d verteilt auf 2 Einzeldosen, jeweils zu oder kurz nach den Mahlzeiten



**Wiederholungsinfo:** für 6 Zyklen dann ggf. Erhaltungstherapie in Abhängigkeit vom Ansprechen bis Rückfall oder PD

**Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-5	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.	1h30min	

Bedarfsmedikation

Antibiose (keine Tetracycline), Hydroxyurea bei Leukozytose (s. Studienprotokoll); Als Notfallmedikation: G-CSF bei lebensbedrohlicher Infektion und dokumentierter Knochenmarkshypoplasie, Dexamethason bei Verdacht auf ATRA-Syndrom, Granulozytentransfusionen bei lebensbedrohlichen Infektionen, Erythrozytentransfusionen und/oder Erythroese-stimulierende Substanzen bei starker/lebensbedrohlicher Anämie

Kontrollen

**s. Studienprotokoll:** PS, Körpergewicht, Vitalfunktion, körperliche Untersuchung, BB, WBC diff., Gerinnung, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, K<sup>+</sup>, Glucose, Gesamtbilirubin, ALPALT, AST, LDH, γ-GT, Gesamtprotein, Albumin, Triglyceride, Knochenmarksaspirat, Translationale Forschung, Knochenmarksbiopsie, Ausstrich (peripheres Blut und Knochenmark), zentrale molekulare Diagnostik Knochenmark, EORTC QLQ-C30, ADL, Resilienzskala, Gabe der Studienmedikation und Begleittherapie, Nebenwirkungen

Dosisreduktion

**Decitabin nur bei Erhaltungstherapie:** bei ANC <1000/μl und ≥200/μl oder Thrombozyten <50000/μl und ≥20000/μl  
 Decitabin-Gabe verzögern bis ANC ≥200/μl und Thrombozyten ≥20000/μl  
**ATRA:** s. Studienprotokoll

Therapieabbruch

Bei Grad 4 nicht-hämatologischer Toxizität und Tox. die mit der Studienmedikation zusammenhängt; Signifikante Zustandsverschlechterung bedingt durch Therapie oder Krankheit (PS>3); Starke Neutropenie oder Thrombozytopenie für länger als 10 Wochen nach der ersten DAC-Gabe; in diesem Fall sollte eine Knochenmarksaspiration/-biopsie durchgeführt werden, um zwischen anhaltender Myelotoxizität und zugrundeliegender hämatologischer Erkrankung zu unterscheiden; Starke Anaphylaxie

Erfolgsbeurteilung

Knochenmarksaspirat nach Zyklus 2, 4 und 6 (bei CR, PR, ALE oder SD erfolgt die Gabe weiterer 2 Zyklen)

Wiederholung

Tag 29. für 6 Zyklen dann ggf. Erhaltungstherapie in Abhängigkeit vom Ansprechen bis Rückfall oder PD

Literatur

Studienprotokoll Decider-Trial (00332/AML5G 14-09); Lübbert et al., Haematologica 2011 (Revision)

Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken und ist Bestandteil der Studie **DECIDER Studie (00332/AML5G 14-09)** ([www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/studien/studienregister/](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/studien/studienregister/)). Ein Studieneinschluss durch die mit der Studie betrauten Kollegen/Zentren sollte unbedingt angestrebt werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.  
**DECIDER Studie (00332/AML5G 14-09) Arm D**  
**ICD-10: C 92.0**  
**Indikation: AML**

**Chemotherapie (Zyklus 1)**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-5	0	Decitabin/DAC (Studienware)	20 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	1h	Lösung nur 4h haltbar; Kühlkette einhalten, max. 1h vor der Applikation bei Raumtemp.; bei Erhaltungstherapie (d.h. nach Zyklus 6) auch d1-3 mögl. in Abh.v. hämatologischen Parametern
6-7	0-0-1-0	Valproinsäure-Ratiopharm® chrono (Studienware)	500 mg		p.o.		45mg/m <sup>2</sup> /d verteilt auf 2 Einzeldosen, jeweils zu oder kurz nach den Mahlzeiten
6-28	1-0-0-0	All-Trans-Retinsäure (ATRA)	22,5 mg/m <sup>2</sup>		p.o.		45mg/m <sup>2</sup> /d verteilt auf 2 Einzeldosen, jeweils zu oder kurz nach den Mahlzeiten
6-28	0-0-1-0	All-Trans-Retinsäure (ATRA)	22,5 mg/m <sup>2</sup>		p.o.		250mg=1/2 Tablette
7	1-0-0-0	Valproinsäure-Ratiopharm® chrono (Studienware)	250 mg		p.o.		250mg=1/2 Tablette
8-9	1-0-1-0	Valproinsäure-Ratiopharm® chrono (Studienware)	500 mg		p.o.		Serumspiegelkontrolle s. Studienprotokoll (Ziel-Bereich: 50-110µg/ml)
9	0-1-0-0	Valproinsäure-Ratiopharm® chrono (Studienware)	250 mg		p.o.		
10-28	1-1-1-0	Valproinsäure-Ratiopharm® chrono (Studienware)	500 mg		p.o.		



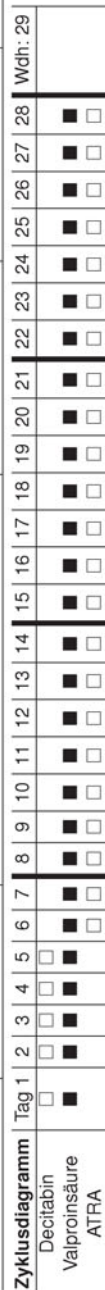
**Wiederholungsinfo:** für 6 Zyklen dann ggf. Erhaltungstherapie in Abhängigkeit vom Ansprechen bis Rückfall oder PD

**Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1)**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-5	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.	1h30min	

**Chemotherapie (Zyklus 2-n)**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-5	0	Decitabin/DAC (Studienware)	20 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	1h	Lösung nur 4h haltbar; Kühlkette einhalten, max. 1h vor der Applikation bei Raumtemp.; bei Erhaltungstherapie (d.h. nach Zyklus 6) auch d1-3 mögl. in Abh.v. hämatologischen Parametern
1-28	1-1-1-0	Valproinsäure-Ratiopharm® chrono (Studienware)	mg - Nach Anweisung -		p.o.		Dosierung nach Serumspiegel ; Serumspiegelkontrolle s. Studienprotokoll (Ziel-Bereich: 50-110µg/ml)
6-28	1-0-0-0	All-Trans-Retinsäure (ATRA)	22,5 mg/m <sup>2</sup>		p.o.		45mg/m <sup>2</sup> /d verteilt auf 2 Einzeldosen, jeweils zu oder kurz nach den Mahlzeiten
6-28	0-0-1-0	All-Trans-Retinsäure (ATRA)	22,5 mg/m <sup>2</sup>		p.o.		45mg/m <sup>2</sup> /d verteilt auf 2 Einzeldosen, jeweils zu oder kurz nach den Mahlzeiten



**Wiederholungsinfo:** für 6 Zyklen dann ggf. Erhaltungstherapie in Abhängigkeit vom Ansprechen bis Rückfall oder PD

## Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 2-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerföschung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-5	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.	1h30min	

**Bedarfsmedikation** Antibiose (keine Tetracycline), Hydroxyurea bei Leukozytose (s. Studienprotokoll); Als Notfallmedikation: G-CSF bei lebensbedrohlicher Infektion und dokumentierter Knochenmarkshypoplasie, Dexamethason bei (Verdacht auf) ATRA-Syndrom, Granulozytentransfusionen bei lebensbedrohlichen Infektionen, Erythrozytentransfusionen und/oder Erythropoese-stimulierende Substanzen bei starker/lebensbedrohlicher Anämie

**Kontrollen** **s. Studienprotokoll:** PS, Körpergewicht, Vitalfunktion, körperliche Untersuchung, BB, WBC diff., **Valproat Plasmaspiegel**, Gerinnung, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, K<sup>+</sup>, Glucose, Gesamtbilirubin, ALP/ALT, AST, LDH,  $\gamma$ -GT, Gesamtprotein, Albumin, Triglyceride, Knochenmarksaspirat, Translationale Forschung, Knochenmarksbiopsie, Ausstrich (peripheres Blut und Knochenmark), zentrale Zytogenetik Knochenmark, zentrale molekulare Diagnostik Knochenmark, EORTC QLQ-C30, ADL, Resilienzskala, Gabe der Studienmedikation und Begleittherapie, Nebenwirkungen

**Dosisreduktion** **Valproinsäure und ATRA:** s. Studienprotokoll

**Decitabin nur bei Erhaltungstherapie:** bei ANC <1000/ $\mu$ l und  $\geq$ 200/ $\mu$ l oder Thrombozyten <50000/ $\mu$ l und  $\geq$ 20000/ $\mu$ l; bei ANC <200/ $\mu$ l oder Thrombozyten <20000/ $\mu$ l Decitabin-Gabe verzögern bis ANC  $\geq$ 200/ $\mu$ l und Thrombozyten  $\geq$ 20000/ $\mu$ l.

**Therapieabbruch** Bei Grad 4 nicht-hämatologischer Toxizität und Tox. die mit der Studienmedikation zusammenhängt; Signifikante Zustandsverschlechterung bedingt durch Therapie oder Krankheit (PS>3); Starke Neutropenie oder Thrombozytopenie für länger als 10 Wochen nach der ersten DAC-Gabe; in diesem Fall sollte eine Knochenmarksaspiration/-biopsie durchgeführt werden, um zwischen anhaltender Myelotoxizität und zugrundeliegender hämatologischer Erkrankung zu unterscheiden; Starke Anaphylaxie

**Erfolgsbeurteilung** Knochenmarksaspirat nach Zyklus 2, 4 und 6 (bei CR, PR, ALE oder SD erfolgt die Gabe weiterer 2 Zyklen)

**Wiederholung** Tag 29. für 6 Zyklen dann ggf. Erhaltungstherapie in Abhängigkeit vom Ansprechen bis Rückfall oder PD

**Literatur** Studienprotokoll Decider-Trial (00332/AMLSG 14-09); Lübbert et al., Haematologica 2011 (Revision); Studienprotokoll Decider-Trial (00332/AMLSG 14-09); Lübbert et al.; Haematologica 2011 (Revision)

Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**060102\_11\_7 analog AMLSG 07-04 Studie: Vorphase**

**Indikation: AML**

**ICD-10: 92.0**

**Chemotherapie (Zyklus 1-n)**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	0	Cytarabin	100 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	24h	sobald Leukozytenzahl unter 50.000 Beginn mit erstem Induktionszyklus Verkürzung AraC- Gabe in Induktion I um gegebene Tage im Rahmen der Vorphase

**Inkompatibilität:**

Cytarabin ↔ Heparin  
(y-site kompatibel)

**Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	-15min	NaCl 0,9 %		2000 ml	i.v.	24h	ggf. Notfallleukapherese
1	-15min	KCl 7,45%	ml - Nach Anweisung -		i.v.		in Bewässerung, nach Wert
1	-15min	Magnesium Veria® 3,15 mmol	ml - Nach Anweisung -		i.v.		in Bewässerung, nach Wert
1	-15min	Granisetron/Kevatril®	3 mg		i.v.	B	

Bedarfsmedikation Allopurinol/Zyloric® nach Harnsäure; Alkalisierung; Metoclopramid/Paspertin® p.o. oder i.v.

FN-Risiko > 10%

Kontrollen Blutbild, Gerinnung, Elektrolyte, Retentionswerte, eGFR, Harnsäure, LDH, Flüssigkeitsbilanz, Leberwerte

Dosisreduktion siehe Dosismodifikationstabelle

Literatur Studienprotokoll AMLSG-07/04, [www.uni-ulm.de/onkologie/AMLSG/index.html](http://www.uni-ulm.de/onkologie/AMLSG/index.html)



Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**060102\_T1\_2\_BB analog AMLSG 07-04 Studie Arm A: Induktion ICE (BB2016)** **ICD-10: 92.0**

**Indikation: AML**

**Chemotherapie (Zyklus 1-2)**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1, 3	+2h	Etoposid (Base)	100 mg/m <sup>2</sup>	NaCl 0,9%	i.v.	2h	Max 0,4mg/ml
1, 3	+4h	Cytarabin	100 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	22h	
1, 3, 5	0	Idarubicin	12 mg/m <sup>2</sup>	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	2h	2. Induktion: nur Tag 1,3
2	0	Etoposid (Base)	100 mg/m <sup>2</sup>	NaCl 0,9%	i.v.	2h	Max 0,4mg/ml
2	+2h	Cytarabin	100 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	22h	
4, 6-7	0	Cytarabin	100 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	22h	
5	+2h	Cytarabin	100 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	22h	



**Wiederholungsinfo:** zwischen Tag 22 und 29; Tag 15 Aplasiekontrolle mit BB, Differential-BB und KM-Zytologie

**Cave:** Keine gleichzeitige Gabe von Etoposidphosphat und Natriumbicarbonat über den gleichen Zugang

**Inkompatibilitäten:** Idarubicin ↔ Heparin  
Cytarabin ↔ Heparin

**Achtung Antiemese:** Dexamethason wenn möglich vermeiden (Aspergillus-Risiko)  
**ab Tag 1 Infektionsprophylaxe:** Cotrimoxazol/Cotrim® forte 960mg p.o. 0-1-0-0 Mo. Mi, Fr

**Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-2)**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-3	-15min	NaCl 0,9 %		1500 ml	i.v.	24h	1500ml bei Infusionsvolumen Etoposid: 500ml bzw. 1000ml bei Infusionsvolumen Etoposid: 1000ml
1-7	kontinuierlich	Heparin/Liquemin®	IE abs. - Nach Anweisung -		i.v.	24h	bei ZVK 5000-15000 IE nach Bedarf
1-7		Magnesium Verla® (3,15mmol Magnesium/10ml)	ml - Nach Anweisung -		i.v.		nach Magnesium-Wert (Ref. bereich: 0,66 - 0,99mmol/L), in NaCl 0,9%
1-7		KCl 7,45% (1mmol K <sup>+</sup> /ml)	ml - Nach Anweisung -		i.v.		nach Kalium-Wert (Ref. bereich: 3,5-5,1mmol/L), in NaCl 0,9%
1-7	-15min	Granisetron/Kevatril®	3 mg		i.v.	B	
1-30	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo,Mi,Fr; Infektionsprophylaxe
4-7	-15min	NaCl 0,9 %		2000 ml	i.v.	24h	kontinuierlich

**FN-Risiko** >20%-> Primärprophylaxe mit Filgrastim/Neupogen® oder Pegfilgrastim/Neulasta®, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF

**Kontrollen** Blutbild, Elektrolyte, Leberwerte, Diurese, Herzfunktion (Echokardiographie vor 1. Therapie), Neurotoxizität

**Dosisreduktion** Anthracycline bei Leberfunktionsstörung

**Cave** kardiale Vorschädigung, siehe Dosismodifikationstabelle

**Summendosis** Idarubicin >120mg/m<sup>2</sup> i.v.: Gefahr der Kardiotoxizität

**Wiederholung** zwischen Tag 22 und 29; Tag 15 Aplasiekontrolle mit BB, Differential-BB und KM-Zytologie

**Literatur** Studienprotokoll zur Induktions- und Konsolidierungstherapie bei jüngeren Patienten mit neu diagnostizierter AML; Universitätsklinikum Ulm, www.uni-ulm.de/onkologie/AMLSG/index.html

Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**060102\_11\_1 analog AMLSG 07-04 Studie Arm A: Konsolidierung Kohorte 1**

**Indikation: AML**

**ICD-10: 92.0**

**Chemotherapie (Zyklus 1-n)**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1, 3, 5	0	Cytarabin	3 g/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	3h	alle 12h
1, 3, 5	+12h	Cytarabin	3 g/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	3h	alle 12h

**Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	1-0-0-0	Allopurinol/Zyloric®	300 mg		p.o.		einmalige Gabe; weiter entsprechend Harnsäure-Serumspiegel
1, 3, 5	kontinuierlich	Heparin/Liquemin®	IE abs. - Nach Anweisung -		i.v.		bei ZVK 5000-15000 IE nach Bedarf
1, 3, 5	-15min	NaCl 0,9 %		2000 ml	i.v.	24h	kontinuierlich, mit Kalium und Magnesium Zusatz nach Spiegel
1, 3, 5		Magnesium Verla® (3,15mmol Magnesium/10ml)	ml		i.v.		nach Magnesium-Wert (Ref. bereich: 0,66 - 0,99mmol/L), in NaCl 0,9%
1, 3, 5		KCl 7,45% (1mmol K <sup>+</sup> /ml)	ml - Nach Anweisung -		i.v.		nach Kalium-Wert (Ref. bereich: 3,5-5,1mmol/L), in NaCl 0,9%
1, 3, 5	-15min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	
1, 3, 5	-15min	Granisetron/Kevatri®	3 mg		i.v.	B	
1, 3, 5	+11h 45min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	
1, 3, 5	+11h 45min	Granisetron/Kevatri®	3 mg		i.v.	B	
1, 3, 5	1-1-1-1	Dexa-Sine SE® Augentropfen	2 Trpf.		i.o.		alle 6h, bis 24h nach Ende Cytarabin-Therapie, dann durch Cornegel Augentropfen ersetzen
1-30	0-0-1-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo, Mi, Fr; Infektionsprophylaxe
10	1-0-0-0	Pegfilgrastim/Neulasta®	6 mg		s.c.		einmalige Gabe

Bedarfsmedikation Metoclopramid/Paspertin® p.o. oder i.v., Natriumbicarbonat/Bicanorm® 4x2g tägl. p.o. oder NaHCO<sub>3</sub> i.v.

FN-Risiko >20%

Kontrollen Blutbild, Elektrolyte, Leberwerte, Diurese, Blutgase, Herzfunktion (Echokardiographie vor 1. Therapie), Neurotoxizität

Erfolgsbeurteilung Evaluation zwischen Tag 36 und 43 des vorhergehenden Konsolidierungszyklus mit PB, Diff-PB und KM-Zytologie

Wiederholung zwischen Tag 36 und 43

Literatur Studienprotokoll zur Induktions- und Konsolidierungstherapie sowie Pegfilgrastim in der Konsolidierungstherapie bei jüngeren Patienten mit neu diagnostizierter AML; Universitätsklinikum Ulm, [www.uni-ulm.de/onkologie/AMLSG/index.html](http://www.uni-ulm.de/onkologie/AMLSG/index.html)

Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**060102\_02 Ida/Ara 3+7 Induktion** **ICD-10: 92.0**

**Indikation: AML**

**Chemotherapie (Zyklus 1-n)**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-2, 6-7	0	Cytarabin	100 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	22h	
3-5	0	Idarubicin	12 mg/m <sup>2</sup>	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	B15min	
3-5	+15min	Cytarabin	100 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	22h	

**Zykusdiagramm** | Tag 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | [...] | Wdh: 22

Cytarabin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Idarubicin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

**Inkompatibilität:**  
Cytarabin ↔ Heparin  
(γ-site kompatibel)

**Wiederholungsinfo:** nach 3-4 Wochen (nach hämatopoetischer Regeneration Knochenmarkpunktion und Blutbild); 1 Woche nach Therapieende: Aplasiekontrolle

**Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-7	1-0-1-0	Dexamethason	8 mg		p.o.		
1-2, 6-7	1-1-1-1	Metoclopramid/Paspertin®	30 mg		p.o.		
1-7	-15min	NaCl 0,9 %		2000 ml	i.v.	24h	kontinuierlich
1-7	+22h	Heparin/Liquemin®	5 000 IE		i.v.	24h	5 000-15 000IE; bei ZVK; kontinuierlich
1-30	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo, Mi, Fr; Infektionsprophylaxe
3-5	-15min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	Erbis: Dosiserhöhung auf 3mg
14-30	1-0-0-0	Filgrastim	5 µg/kg		s.c.		1x täglich; ab Tag 14 nach Aplasie-Kontrolle, bei Leukos < 1 000/µl bis > 1 000/µl

**Bedarfsmedikation** Metoclopramid/Paspertin® p.o. oder i.v., Natriumbicarbonat/Bicanorm® 4x2g täglich p.o. oder NaHCO<sub>3</sub> i.v.

**FN-Risiko** > 20% -> Primärprophylaxe mit Filgrastim/Neupogen® oder Pegfilgrastim/Neulasta®, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF

**Kontrollen** Blutbild, Elektrolyte, Leberwerte, Diurese, Blutgase, Herzfunktion (Echokardiographie vor 1. Therapie), Neurotoxizität

**Dosisreduktion** Anthracycline bei Leberfunktionsstörung

**Cave** kardiale Verschädigung, siehe Dosismodifikationstabellen

**Summendosis** Idarubicin > 120mg/m<sup>2</sup> i.v.: Gefahr der Kardiotoxizität

**Wiederholung** Tag 22. nach 3-4 Wochen (nach hämatopoetischer Regeneration Knochenmarkpunktion und Blutbild); 1 Woche nach Therapieende: Aplasiekontrolle

**Literatur** Berman et al., Blood, 1991;77(8):1666-1674

Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

### 060102\_03 **Ida/Ara ID 3+4 Konsolidierung**

#### **Indikation: AML**

**ICD-10: 92.0**

**Hinweis:** (Induktion bei Pat. > 65J.)

#### **Chemotherapie (Zyklus 1-n)**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	0	Cytarabin	1 g/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	3h	alle 12 Stunden
1	+12h	Cytarabin	1 g/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	3h	alle 12 Stunden
2-4	0	Idarubicin	12 mg/m <sup>2</sup>	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	B15min	
2-4	+15min	Cytarabin	1 g/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	3h	alle 12 Stunden
2-4	+12h 15min	Cytarabin	1 g/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	3h	alle 12 Stunden

#### **Zyklusdiagramm** | Tag 1 | 2 | 3 | 4 | [...] | Wdh: 22

Cytarabin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	[...]	<input type="checkbox"/>
Idarubicin	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	[...]	<input checked="" type="checkbox"/>

**Wiederholungsinfo:** nach 3-4 Wochen (nach hämatopoetischer Regeneration Knochenmarkpunktion und Blutbild); bei Induktion: Aplatiekontrolle 1 Woche nach Ende

#### **Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	+11h 45min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	
1	+11h 45min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	
1-4	-15min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	
1-4	-15min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	
1-5	1-1-1-1	Dexa-Sine SE® Augentropfen	2 Trpf.		i.o.	24h	alle 6 Stunden
1-5	-15min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	kontinuierlich	5000-15000IE; bei ZVK; kontinuierlich
1-5	-15min	Heparin/Liquemin®	5 000 IE		i.v.	24h	Mo, Mi, Fr; Infektionsprophylaxe
1-30	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		
2-4	+12h	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	
2-4	+12h	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	
6-10	1-1-1-1	Corneregel® Augentropfen	1 Trpf.		i.o.		alle 6 Stunden
11-30	1-0-0-0	Filgrastim	5 µg/kg		s.c.		1x täglich; ab Tag 11 nach Aplatie-Kontrolle, bei Leukos <1000/µl bis >1000/µl

**Bedarfsmedikation** Metoclopramid/Paspertin® p.o. oder i.v., Natriumbicarbonat/Bicanorm® 4x2g täglich p.o. oder NaHCO<sub>3</sub> i.v.

**FN-Risiko** > 20% → Primärprophylaxe mit Filgrastim/Neupogen® oder Pegfilgrastim/Neulasta®, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF

**Kontrollen** Blutbild, Elektrolyte, Leberwerte, Diurese, Blutgase, Herzfunktion (Echokardiographie vor 1. Therapie), Neurotoxizität und Kleinhirn-Zeichen

**Dosisreduktion** Anthracycline bei Leberfunktionsstörung, cave: kardiale Verschädigung, bei cerebellären Symptomen, Exanthem, Bilirubin > 3,0mg/dl, GOT-, AP-Anstieg; Cytarabin stoppen; bei Zytopenie Therapiepausen (keine Dosisreduktion); siehe Dosismodifikationsstabelle

**Summendosis** Idarubicin >120mg/m<sup>2</sup> i.v.: Gefahr der Kardiotoxizität

**Erfolgsbeurteilung** nach jedem Zyklus

**Wiederholung** Tag 22. nach 3-4 Wochen (nach hämatopoetischer Regeneration Knochenmarkpunktion und Blutbild); bei Induktion: Aplatiekontrolle 1 Woche nach Ende

**Literatur** Baer M et al., Semin Oncol, 1993;20(6):Suppl8

Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

ICD-10: 92.0

Indikation: AML

060102\_05 MICE Induktion  
Hinweis: (Induktion analog EORTC-LCG AML 17)

**Chemotherapie (Zyklus 1-n)**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1, 3	+30min	Etoposid (Base)	100 mg/m <sup>2</sup>	NaCl 0,9%	i.v.	2h	0,4mg/ml
1, 3	+2h 30min	Cytarabin	100 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	22h	
1, 3, 5	0	Mitoxantron	7 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	30min	
2	0	Etoposid (Base)	100 mg/m <sup>2</sup>	NaCl 0,9%	i.v.	2h	0,4mg/ml
2	+2h	Cytarabin	100 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	22h	
4, 6-7	0	Cytarabin	100 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	22h	
5	+30min	Cytarabin	100 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	22h	

**Zyklusdiagramm**

	Tag 1	2	3	4	5	6	7	[...]	Wdh: 29
Etoposid (Base)	□	□	□	□	□	□	□		
Cytarabin	■	■	■	■	■	■	■		
Mitoxantron	□	□	□	□	□	□	□		

**Cave:** Keine gleichzeitige Gabe von Etoposidphosphat und Natriumbicarbonat über den gleichen Zugang

**Inkompatibilitäten:** Cytarabin ↔ Heparin  
Mitoxantron ↔ Heparin

**Wiederholungsinfo:** (nach hämatopoetischer Regeneration Knochenmarkpunktion und Blutbild, Tag 8 und 29); 1 Woche nach Therapieende: Aplasiestrukturkontrolle

**Therapiefortführung und Prophylaxen:**

**Achtung Tag 15:** Aplasiestrukturkontrolle  
**ab Tag 1** Tumolyseprophylaxe: Natriumbicarbonat 4xg2g/d oder NaHCO<sub>3</sub> 2000ml i.v./d  
**ab Tag 1** Infektionsprophylaxe: Cotrimoxazol 960mg p.o. Mo, Mi, Fr, 0-1-0-0  
 Antimense: Dexamethason nach Möglichkeit vermeiden (Aspergillusrisiko)  
**ab Tag 15:** G-CSF 5µg/kg/d (< 70kg: 300µg/d; > 70kg: 480µg/d); bei Blastenpersistenz KEINE G-CSF-Gabe

**Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-3	kontinuierlich	NaCl 0,9%		1500 ml	i.v.	24h	1500ml bei Infusionsvolumen Etoposid: 500ml bzw. 1000ml bei Infusionsvolumen Etoposid: 1000ml
1-7	-	KCl 7,45% (1mmol K <sup>+</sup> /ml)	ml - Nach Anweisung -		i.v.		nach Kalium-Wert (Ref. bereich: 3,5-5,1mmol/L), in NaCl 0,9%
1-7	-	Magnesium Verla® (3,15mmol Magnesium/10ml)	ml - Nach Anweisung -		i.v.		nach Magnesium-Wert (Ref. bereich: 0,66 - 0,99mmol/L), in NaCl 0,9%
1-7	-15min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	Mo, Mi, Fr; Infektionsprophylaxe
1-30	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		
4-7	kontinuierlich	NaCl 0,9%		2000 ml	i.v.	24h	
15-30	1-0-0-0	Filgrastim	300 µg abs.		s.c.		<70kg: ab Tag 15 nach Aplasie-Kontrolle; bei Leukozyten < 1 000/µl bis > 1 000/µl
15-30	1-0-0-0	Filgrastim	480 µg abs.		s.c.		>70kg: ab Tag 15 nach Aplasie-Kontrolle, bei Leukozyten < 1 000/µl bis > 1 000/µl

**Bedarfsmedikation** Metoclopramid/Paspertin® p.o. oder i.v., Allopurinol/Zyloric®, Dexamethason/Fortecortin® p.o. oder i.v. wenn möglich vermeiden wegen Aspergillosis

**FN-Risiko** >20% -> Primärprophylaxe mit Filgrastim/Neupogen® oder Pegfilgrastim/Neulasta®, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF

**Kontrollen** Blutbild, Elektrolyte, Leberwerte, Diurese, Neurotoxizität, Retentionswerte, Herzfunktion (Echokardiographie vor 1. Therapie), eGFR

**Dosisreduktion** keine Dosis Modifikation während der Induktions-Therapie

**Summendosis** **Mitoxantron:** Gefahr der Kardiotoxizität, maximale Summendosis 160mg/m<sup>2</sup>

**Wiederholung** Tag 29. (nach hämatopoetischer Regeneration Knochenmarkpunktion und Blutbild, Tag 8 und 29); 1 Woche nach Therapieende: Aplasiestrukturkontrolle

**Literatur** Amadori et al. J Clin Oncol 2013.

Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

ICD-10: 92.0

Indikation: AML

060102\_06 mini-ICE Konsolidierung

Hinweis: (analog EORTC-LCG AML 17)

## Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1, 3	+15min	Etoposid (Base)	100 mg/m <sup>2</sup>	NaCl 0,9%	i.v.	2h	max 0,4mg/ml
1, 3	+2h 15min	Cytarabin	100 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	22h	
1, 3, 5	0	Idarubicin	8 mg/m <sup>2</sup>	unverdünnt	i.v.	B15min	
2	0	Etoposid (Base)	100 mg/m <sup>2</sup>	NaCl 0,9%	i.v.	2h	max 0,4mg/ml
2	+2h	Cytarabin	100 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	22h	
4	0	Cytarabin	100 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	22h	
5	+15min	Cytarabin	100 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	22h	

Zyklusdiagramm Tag 1 2 3 4 5 [...] Wdh: 29

Etoposid (Base)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cytarabin	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Idarubicin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Cave:** Keine gleichzeitige Gabe von Etoposidphosphat und Natriumbicarbonat über den gleichen Zugang

**Inkompatibilität:** Cytarabin ↔ Heparin (y-site kompatibel)

**Wiederholungsinf:** (nach hämatopoetischer Regeneration Knochenmarkpunktion und Blutbild); 1 Woche nach Therapieende: Aplasiestruktur

## Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-3	-15min	NaCl 0,9%		1500 ml	i.v.	24h	1500ml bei Infusionsvolumen Etoposid: 500ml bzw. 1000ml bei Infusionsvolumen Etoposid: 1000ml
1-5		KCl 7,45% (1mmol K <sup>+</sup> /ml)	ml - Nach Anweisung -		i.v.		nach Kalium-Wert (Ref. bereich: 3,5-5,1mmol/L), in NaCl 0,9%
1-5		Magnesium Verla® (3,15mmol Magnesium/10ml)	ml - Nach Anweisung -		i.v.		nach Magnesium-Wert (Ref. bereich: 0,66 - 0,99mmol/L), in NaCl 0,9%
1-5	-15min	Granisetron/Kevatril®	1 mg abs.		i.v.	B	Mo, Mi, Fr; Infektionsprophylaxe
1-30	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg abs.		p.o.		
4-5	-15min	NaCl 0,9%		2000 ml	i.v.	24h	
15-30	1-0-0-0	Filgrastim	300 µg abs.		s.c.		<70kg; 1x täglich; ab Tag 15 nach Aplasie-Kontrolle, bei Leukozyten <1 000/µl bis >1 000/µl
15-30	1-0-0-0	Filgrastim	480 µg abs.		s.c.		>70kg; 1x täglich; ab Tag 15 nach Aplasie-Kontrolle, bei Leukozyten <1 000/µl bis >1 000/µl

Bedarfsmedikation Metoclopramid/Paspertin® p.o. oder i.v., Allopurinol/Zyloric®, Dexamthason/Fortecortin® p.o. oder i.v. wenn möglich vermeiden wegen Aspergillosis

FN-Risiko > 20% -> Primärprophylaxe mit Filgrastim/Neupogen® oder Pegfilgrastim/Neulasta®, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF

Kontrollen Blutbild, Elektrolyte, Leberwerte, Diurese, Herzfunktion (Echokardiographie vor 1. Therapie), Neurotoxizität

Dosisreduktion Anthracycline bei Leberfunktionsstörung

Cave kardiale Verschädigung, siehe Dosismodifikationstabelle

Summendosis Idarubicin > 120mg/m<sup>2</sup> i.v.: Gefahr der Kardiotoxizität

Wiederholung Tag 29. (nach hämatopoetischer Regeneration Knochenmarkpunktion und Blutbild); 1 Woche nach Therapieende: Aplasiestruktur

Literatur Jehn et al. Blood. 2002; 100(Suppl. 1):859a

Diese Zytostatikatherapie birgt leichte Risiken. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**060102\_01** **S-HAM** **Indikation: AML-Rezidiv** **ICD-10: C92.0**

**Chemotherapie (Zyklus 1-n)**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-2, 8-9	0	Cytarabin	1 g/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	3h	jeweils alle 12 Stunden
1-2, 8-9	+12h	Cytarabin	1 g/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	3h	jeweils alle 12 Stunden
3-4, 10-11	0	Mitoxantron	10 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	30min	



**Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-2, 8-9	1-1-1-1	Dexa-Sine SE® Augentropfen	1 Trpf.		i.o.		ab d3 bzw. ab d10 durch Corneregel® Augentropfen ersetzt
1-2, 8-9	-15min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	
1-2, 8-9	+11h 45min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	
1-2, 8-9	+11h 45min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	
1-4, 8-11	kontinuierlich	NaCl 0,9 %		2000 ml	i.v.	24h	
1-4, 8-11	-15min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	
1-30	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo, Mi, Fr; Infektionsprophylaxe
3, 5-7, 10, 12-14	1-1-1-1	Corneregel® Augentropfen	1 Trpf.		i.o.		
4, 11	1-1-1-1	Vidisept® Augentropfen	2 Trpf.		i.o.		
18-30	1-0-0-0	Filgrastim	5 µg/kg		s.c.		ab Tag 18 nach Aplasie-Kontrolle, bei Leukos <1000/µl bis >1000/µl

**Bedarfsmedikation** Metoclopramid/Paspertin® p.o. oder i.v., Natriumbicarbonat/Bicanorm® 4x2g tägl. p.o. oder NaHCO<sub>3</sub> 200 mval i.v.

**FN-Risiko** >20% -> Primärprophylaxe mit Filgrastim/Neupogen® oder Pegfilgrastim/Neulasta®, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF

**Kontrollen** Blutbild, Elektrolyte, Leberwerte, Diurese, Retentionswerte, Echokardiographie vor 1. Therapie, Neurotoxizität

**Dosisreduktion** bei cerebralen Symptomen, Exanthem, Bilirubin >3,0 mg/dl, GOT-, AP-Anstieg; Cytarabin stoppen

**Summendosis** **Mitoxantron:** Gefahr der Kardiotoxizität, maximale Summendosis 160mg/m<sup>2</sup>

**Literatur** Kern W et al. Cancer. 1997; 79:59-68; Kern W et al. Ann Hematol. 1998; 77:115-122

Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

### 060102\_T6 CLAM (Rezidiv/refraktär)

### Indikation: AML-Rezidiv

ICD-10: C92.0

Hinweis: Cladribin, Cytarabin, Mitoxantron

#### Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-3	0	Mitoxantron	10 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	30min	
1-3	+30min	Cladribin (2-CdA)	5 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	2h	
1-5	+2h 30min	Cytarabin	2 000 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	4h	
4-5	0	Cladribin (2-CdA)	5 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	2h	

Zyklusdiagramm	Tag 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	
Mitoxantron	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cytarabin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cladribin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wiederholungsinfo: bei PR zweiter Zyklus empfohlen, ggf. Wdh. d29

Inkompatibilitäten:  
Cytarabin ↔ Heparin  
Mitoxantron ↔ Heparin

Achtung: nach Tag 5 Protokoll zur Prophylaxe verzögerter Ernesis

#### Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-3	-30min	Granisetron/Kevatril®	3 mg		i.v.	B	
1-5	kontinuierlich	NaCl 0,9%		2000 ml	i.v.	24h	
1-5	kontinuierlich	Heparin/Liquemin®	IE		i.v.	24h	5000-15000, nach Anweisung
1-6	1-1-1-1	Dexa-Sine SE® Augentropfen	2 Tropfen		i.o.		alle 6 Stunden, bis 24h nach Ende Cytarabin
1-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo, Mi, Fr; Infektionsprophylaxe
4-5	+2h	Granisetron/Kevatril®	3 mg		i.v.	B	
7-9	1-1-1-1	Corneregel® Augentropfen	1 Tropfen		i.o.		alle 6 Stunden

Bedarfsmedikation bei hoher Tumorlast: Allopurinol/Zyloric®, Hydratation, antimykotische Prophylaxe: Fluconazol

Kontrollen Blutbild und Differentialblutbild, Nieren- und Leberfunktion, Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin, Vitalfunktionen, Knochenmarkpunktion, Symptome/Zeichen: Neurotoxizität

Cave Engmaschige Überwachung bei Risiko-Patienten (mit schweren Herzerkrankungen in Anamnese, mit Anthrazyklinen-Vorbehandlung) und bei Kombination von Mitoxantron mit kardiotoxischen Zytostatika bzw. anderen kardiotoxischen Medikamenten

Summendosis **Mitoxantron**: Gefahr der Kardiotoxizität, maximale Summendosis 160mg/m<sup>2</sup>

Therapieaufschub **Cladribin**: schwere Neurotoxizität (einschließlich irreversible Paraparese und Tetraparese) -> bei Auftreten Therapieaufschub bzw. -abbruch

Therapiedauer 1-2 Zyklen, danach Konsolidierung

Wiederholung bei PR zweiter Zyklus empfohlen, ggf. Wdh. d29

Literatur Wierzbowska et al. EJM 2007; 80:115-126; Wierzbowska et al., unpublished; Fachinformation: Mitoxantron, Cladribin, Cytarabin





Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

### 060102\_09 Azacitidin (3x50mg/m<sup>2</sup>)

**Indikation: keine Blasten im peripheren Blut: AML-/MDS-Rezidiv nach fremddalgener PSZT** ICD-10: C92.0, D46.9

Hinweis: Rezidiv AML/MDS nach allogener Tx

#### Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-3	0	Azacitidin	50 mg/m <sup>2</sup>		s.c.		Auf lückenlose Kühlkette achten. Max. 30min bei Raumtemp. lagern. bei Dosen > 100mg Aufteilung auf 2 Spritzen

**Zyklusdiagramm** Tag 1 | 2 | 3 | [...] | Wdh: 29  
 Azacitidin

Bei KOF >2.0: Abrundung auf 100mg/d ist erlaubt  
 Azacitidin: Auf lückenlose Kühlkette achten. Maximal 30min bei Raumtemp. lagern. Maximal 4ml pro Injektionsort.

**Wiederholungsinfo:** bzw. nach Erreichen der initialen ANC mit Thrombozytenzahlen (ggf. Zuwarten bis Woche 8) Therapiefortführung solange stable disease (mindestens 4 Zyklen bzw. Ansprechen: CR, PR, ALE)

#### Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-3	1-0-0-0	Granisetron/Kevatril®	2 mg		p.o.		1 Stunde vor Azacitidin

Bedarfsmedikation Metoclopramid/Paspertin® 50mg p.o. oder i.v.; Movicol®

FN-Risiko <10% -> je nach Risikoabwägung, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF

Kontrollen Blutbild, Elektrolyte, Retentionswerte, Leberwerte

Dosisreduktion bei Kreatinin- oder Harnstoffanstieg oder Reduktion des Bicarbonats: Therapiepause bis Wert vor Therapiebeginn erreicht, danach DR um 40%.

Antibiotikaprophylaxe Bei WBC <2 000/µl oder ANC <500/µl: Cotrimoxazol/Cotrim® forte 960mg p.o. 1/2 - 0 - 0/d. Ciprofloxacin oder Norfloxacin

Erfolgsbeurteilung KMP nach 2 und 4 Zyklen und bei V.a. Progress

Wiederholung Tag 29. bzw. nach Erreichen der initialen ANC mit Thrombozytenzahlen (ggf. Zuwarten bis Woche 8) Therapiefortführung solange stable disease (mindestens 4 Zyklen bzw. Ansprechen: CR, PR, ALE)

Literatur Lübbert M, Bertz H et al. Bone Marrow Transplant. 2010 Apr; 45(4):627-32

Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**060102\_12 Azacitidin + DLI Standard-dose 5x100mg/m<sup>2</sup>**

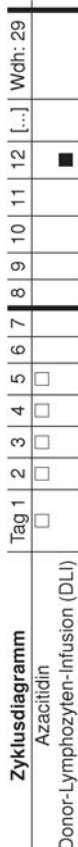
**Indikation: Blasten im peripheren Blut: Rezidiv AML/MDS/MPN nach allogener Tx**

**ICD-10: C92.0-94.2, D46.9**

**Chemotherapie (Zyklus 1-n)**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-5	0	Azacitidin	100 mg/m <sup>2</sup>		s.c.		Auf lückenlose Kühlkette achten. Maximal 30min bei Raumtemp. lagern Max. 4ml pro Injektionsort; bei Dosen > 100mg Aufteilung auf 2 Spritzen

**Zyklusdiagramm**  
 Azacitidin  
 Donor-Lymphozyten-Infusion (DLI)



**Wiederholungsinfo:** bei Response nach Zyklus 4 Fortführung

1. Dosis	2. Dosis	3. Dosis	4. Dosis
1x10 <sup>6</sup> CD3/kg	2x10 <sup>6</sup> CD3/kg	2x10 <sup>6</sup> CD3/kg	5x10 <sup>6</sup> CD3/kg
0.5x10 <sup>6</sup> CD3/kg	1x10 <sup>6</sup> CD3/kg	2x10 <sup>6</sup> CD3/kg	5x10 <sup>6</sup> CD3/kg

**Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-5	-1h	Granisetron/Kevatril®	2 mg		p.o.		
1-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo, Mi, Fr

Bedarfsmedikation Metoclopramid/Paspertin® p.o. oder i.v., Movicol®

FN-Risiko < 10%

Kontrollen Blutbild, Elektrolyte, Retentionswerte, Leberwerte

Dosisreduktion bei Kreatinin- oder Harnstoffanstieg > 2-facher Ausgangswert oder Serumbicarbonat < 20mmol/l; Therapiepause bis Wert vor Therapiebeginn erreicht, danach Dosisreduktion um 50%. **DR von Azacitidin** bei hämatologischer Toxizität (ANC < 1 000/µl und/oder Thrombozyten < 20 000/µl) zum Zeitpunkt der geplanten Therapieführung; Therapiefortführung: Therapieaufschub maximal 4 Wochen. Bei fehlender Erholung innerhalb von 4 Wochen auf low-dose Schema reduzieren (100mg Azacitidin absolut Tag 1-3 + DLI, Protokoll Nr. 060102\_12a)

Bemerkungen Bei vorangegangener Therapie mit 2 Zyklen low-dose Azacitidin + DLI (Protokoll-Nummer 060102\_12a) wird die Zykluszahl bei Zyklus 3 fortgesetzt

Erfolgsbeurteilung KMP nach 2 und 4 Zyklen und bei Verdacht auf Progress

Wiederholung Tag 29. bei Response nach Zyklus 4 Fortführung

Literatur adaptiert nach Lübbert M et al. Bone Marrow Transplant. (2010) 45, 627-632; Czibere A et al. Bone Marrow Transplant. (2010) 45, 872-876; Schroeder T et al. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2011; 118: Abstract 656

Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**060102\_21 Decitabin 3 Tage** **Indikation: AML** **ICD-10: C 92.0**

#### Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-3	0	Decitabin/DAC	20 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	Lösung nur 4h haltbar; Kühlkette einhalten, max. 1h vor der Applikation bei Raumtemp.

**Zyklusdiagramm** Tag 1 | 2 | 3 | [...] | Wdh: 29  
 Decitabin

#### Wiederholungsinfo: Tag 29-42

#### Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-3	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.	1h30min	
1-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrimoforte	960 mg		p.o.		ab Tag 1: Mo, Mi, Fr; Infektionsprophylaxe

**Bedarfsmedikation** Antiemetika, Antiinfektiva, Hydroxyurea bei Leukozytose, Antibiotika und/oder Wachstumsfaktoren bei Neutropenie, Transfusionen bei Anämie oder Thrombozytopenie

**Kontrollen** Differentialblutbild einschließlich Thrombozytenzahl, Serumchemie

**Dosisreduktion** ggf. Dosisverzögerung: siehe auch Therapieaufschub

**Therapieaufschub** bei durch Myelosuppression auftretende Komplikationen: Febrile Neutropenie, aktive virale, bakterielle oder Pilzinfektionen, Blutungen (gastrointestinal, urogenital, pulmonal mit Thrombozytenzahlen < 25 000/µl oder Blutungen des ZNS)

**Erfolgsbeurteilung** Knochenmarkpunktion in größeren Abständen

**Therapiedauer** bis Progression oder inakzeptable Toxizität

**Wiederholung** Tag 29, Tag 29-42

**Literatur** Lübbert M et al. Haematol 2012; 97(3):393-401; Fachinformation Decitabin

Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**060102\_14 Decitabin Standard-Dosis (5 Tage)**

**Indikation: AML**

**ICD-10: C 92.0**

**Chemotherapie (Zyklus 1-n)**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-5	0	Decitabin/DAC	20 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	Lösung nur 4h haltbar; Kühlkette einhalten, max. 1h vor der Applikation bei Raumtemp. Gesamtdosis pro Behandlungszyklus: max. 100mg/m <sup>2</sup>

**Zyklusdiagramm**

Tag 1	2	3	4	5	[...]	Wdh: 29
Decitabin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Wiederholungsinfo:** bis Progression oder inakzeptable Toxizität

**Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-5	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.	1h30min	
1-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrimoforte	960 mg		p.o.		ab Tag 1: Mo, Mi, Fr; Infektionsprophylaxe

**Bedarfsmedikation** Antiemetika, Antiinfektiva, Hydroxyurea bei Leukozytose, Antibiotika und/oder Wachstumsfaktoren bei Neutropenie, Transfusionen bei Anämie oder Thrombozytopenie

**Kontrollen** Differentialblutbild einschließlich Thrombozytenzahl, Serumchemie

**Dosisreduktion** ggf. Dosisverzögerung: siehe auch Therapieaufschub

**Therapieaufschub** bei durch Myelosuppression auftretende Komplikationen: Febrile Neutropenie, aktive virale, bakterielle oder Pilzinfektionen, Blutungen (gastrointestinal, urogenital, pulmonal mit Thrombozytenzahlen < 25 000/µl oder Blutungen des ZNS)

**Erfolgsbeurteilung** Knochenmarkpunktion in größeren Abständen

**Wiederholung** Tag 29. bis Progression oder inakzeptable Toxizität

**Literatur** Kantarjian H.M. et al. J Clin Oncol. 2012;30(21):2670-7; Cashen et al. J Clin Oncol. 2010;28(4):556-61; Fachinformation Decitabine



Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**060102\_10 LD-AraC 10 Tage**

**Indikation: AML (nicht-intensive Therapie)**

**ICD-10: C92.0, D46.0**

**Chemotherapie (Zyklus 1-n)**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-10	0	Cytarabin	20 mg abs.	2 ml NaCl 0,9%	s.c.		
1-10	+12h	Cytarabin	20 mg abs.	2 ml NaCl 0,9%	s.c.		

**Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-30	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrimoforte	960 mg abs.		p.o.		Mo, Mi, Fr; ab Tag 1; Infektionsprophylaxe

Bedarfsmedikation Metoclopramid/Paspertin® p.o. oder i.v., Natriumbicarbonat/Bicaron® 4x2g täglich p.o. oder NaHCO<sub>3</sub> 200 ml i.v.

FN-Risiko 10-20% → je nach Risikoabwägung als Primärprophylaxe, bei FN im 1. Zyklus als Sekundärprophylaxe, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF

Kontrollen Blutbild, Elektrolyte, Leberwerte, Retentionswerte, Diurese, Herzfunktion (Echokardiographie vor 1. Therapie), Neurotoxizität

Dosisreduktion bei zerebralen Symptomen, Exanthem, Bilirubin > 3,0 mg/dl, GOT-, AP-Anstieg; Cytarabin stoppen

Wiederholung nach 4-6 Wochen; insgesamt 4 Zyklen

Literatur Burnett et al.: Cancer 2007; 109(6):1114-24.

Diese Zytostatikatherapie birgt leichte Risiken und ist Bestandteil der Studie **ATO/ATRA** für low and intermediate risk Induktion analog **APL0406-Studie** Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**060102\_15\_1 ATO/ATRA for low and intermediate risk Induktion analog APL0406-Studie** **Indikation: AML M3** **ICD-10: C92.0**

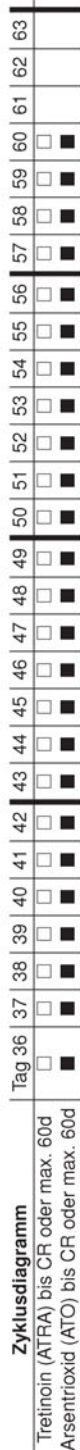
**Chemotherapie**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-60	1-0-0-0	All-Trans-Retinsäure (ATRA)	22,5 mg/m <sup>2</sup>		p.o.		45mg/m <sup>2</sup> /d verteilt auf zwei Einzeldosen, kontinuierlich
1-60	0-0-1-0	All-Trans-Retinsäure (ATRA)	22,5 mg/m <sup>2</sup>		p.o.		45mg/m <sup>2</sup> /d verteilt auf zwei Einzeldosen, kontinuierlich
1-60	0	Arsentrioxid	0,15 mg/kg/d		i.v.	2h	Gabe bis CR max. 60d

**Zyklusdiagramm**



**Zyklusdiagramm**



**CAVE: - APL- Differenzierungssyndrom** bei ATRA- und ATO- Therapie möglich; bei ersten Anzeichen (z.B. unerklärbarer Fieber, Dyspnoe, Gewichtsuntnahme, unklare abdominale Thoraxauskultation/ radiologische Veränderungen): Dexamethason 10mg/d p.o. oder i.v., mindestens für 3d  
**- Arsentrioxid verlängert die QT-Zeit**; Gefahr für torsades de pointes Tachykardie, AV-Block u.a.; keine Kombination mit Medikamenten, die auch die QT-Zeit verlängern (best. Antidepressiva, Makrolide, Antihistaminika, Chinolone etc.), Vorsicht bei Medikamenten, die zu Hypokal./Magn.-Ämie führen

**Obligate Prä- und Begleitmedikation**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-60	-15min	NaCl 0,9 %	500 ml		i.v.	4h	
1-60		KCl 7,45% (1mmol K <sup>+</sup> /ml)	ml - Nach Anweisung -		i.v.		nach Kalium-Wert (Ref. bereich: 3,5-5,1mmol/L), in NaCl 0,9%
1-60		Magnesium Verla® (3,15mmol Magnesium/10ml)	ml - Nach Anweisung -		i.v.		nach Magnesium-Wert (Ref. bereich: 0,66 - 0,99mmol/L), in NaCl 0,9%
1-60	-15min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	
1-60	1-0-0-0	Prednison/Decortin®	0,5 mg/kg		p.o.		bis Ende Induktion (bis max. Tag 60)

**Bedarfsmedikation** Dexamethason/Fortecortin® 8mg, Metoclopramid/Paspertin® Tropfen

**Dosisreduktion** ATRA: bei WBC > 10 000/µl oder Anzeichen für ATRA-Syndrom (Dyspnoe, Lungeninfiltrat, Pleuraerguss, unerklärbares Nierenversagen: 10 mg/12h Dexamethason i.v. für mindestens 3 Tage, Stopp von ATRA bis zur klinischen Kontrolle (wenn schon 15d erhalten, muß ATRA nicht fortgesetzt werden), keine ATRA-Gabe bei: Triglyceriden + Transaminasen > 10fache des vortherapeutischen Wertes

**Therapieabbruch** Arsentrioxid: Stopp bei QTc > 500ms, Synkope oder neu aufgetretenen Arrhythmien unter Therapie; Stopp bei jeglicher CTC-Toxikation durch Arsentrioxid ≥ 3; Nach Rückgang der Symptome: Wiederbeginn mit DR 50%, nach 3d Verträglichkeit Steigerung auf 100%

**Erfolgsbeurteilung** Knochenmarksdiagnostik vor Therapiebeginn (bei ED), ggf. d30,45,60 (alle 15d) bis zur CR; vor und nach Therapie: KM-molekulare Diagnostik + Zytogenetik

**Literatur** Lo-Coco F et al. N Engl J M 2013;369:111-21



Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.  
**060102\_15\_2 ATO/ATRA for low and intermediate risk Konsolidierung analog APL0406-Studie Indikation: AML M3 ICD-10: C92.0**

**Chemotherapie**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-14, 29-42, 57-70, 85-98, 113-126, 141-154, 169-182	1-0-0-0	All-Trans-Retinsäure (ATRA)	22,5 mg/m <sup>2</sup>		p.o.		45mg/m <sup>2</sup> /d verteilt auf zwei Einzeldosen, kontinuierlich (d1-7)
1-14, 29-42, 57-70, 85-98, 113-126, 141-154, 169-182	0-0-1-0	All-Trans-Retinsäure (ATRA)	22,5 mg/m <sup>2</sup>		p.o.		45mg/m <sup>2</sup> /d verteilt auf zwei Einzeldosen, kontinuierlich (d1-7)
1-5, 8-12, 15-19, 22-26, 57-61, 64-68, 71-75, 78-82, 113-117, 120-124, 127-131, 134-138, 169-173, 176-180, 183-187, 190-194	0	Arsentrioxid	0,15 mg/kg/d		i.v.	2h	jeweils an 5 Tagen pro Woche

Am Ende der Konsolidierung KMP mit Beurteilung der molekularen Remission.

**CAVE: - APL-Differenzierungssyndrom** bei ATRA- und ATO- Therapie möglich; bei ersten Anzeichen (z.B. unerklärbarem Fieber, Dyspnoe, Gewichtszunahme, unklare abdominale Thoraxauskultation/ radiologische Veränderungen): Dexamethason 10mg/d p.o. oder i.v., mindestens für 3d - **Arsentrioxid verlängert die QT-Zeit**: Gefahr für torsades de pointes Tachykardie, AV-Block u.a.; keine Kombination mit Medikamenten, die auch die QT-Zeit verlängern (best. Antidepressiva, Makrolide, Antihistaminika, Chinolone etc.), Vorsicht bei Medikamenten, die zu Hypokal/Magn.-Ämie führen

**Achtung: Infektionsprophylaxe ab Tag 1**  
 Cotrimoxazol/Cotrim forte® 960mg p.o. Mo, Mi, Fr 0-1-0-0

**Obligate Prä- und Begleitmedikation**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-5, 8-12, 15-19, 22-26, 57-61, 64-68, 71-75, 78-82, 113-117, 120-124, 127-131, 134-138, 169-173, 176-180, 183-187, 190-194	-15min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.	4h	
1-5, 8-12, 15-19, 22-26, 57-61, 64-68, 71-75, 78-82, 113-117, 120-124, 127-131, 134-138, 169-173, 176-180, 183-187, 190-194		Magnesium Veria® (3,15mmol Magnesium/10ml)	ml - Nach Anweisung -		i.v.		nach Magnesium-Wert (Ref. bereich: 0,66 - 0,99mmol/L), in NaCl 0,9%
1-5, 8-12, 15-19, 22-26, 57-61, 64-68, 71-75, 78-82, 113-117, 120-124, 127-131, 134-138, 169-173, 176-180, 183-187, 190-194		KCl 7,45% (1mmol K <sup>+</sup> /ml)	ml - Nach Anweisung -		i.v.		nach Kalium-Wert (Ref. bereich: 3,5-5,1mmol/L), in NaCl 0,9%
1-5, 8-12, 15-19, 22-26, 57-61, 64-68, 71-75, 78-82, 113-117, 120-124, 127-131, 134-138, 169-173, 176-180, 183-187, 190-194	-15min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	

**Bedarfsmedikation** Dexamethason/Fortecortin® 8mg, Metoclopramid/Paspertin® Tropfen

**Dosisreduktion** ATRA: bei WBC > 10 000/µl oder Anzeichen für ATRA-Syndrom (Dyspnoe, Lungeninfiltrate, Pleuraerguss, unerklärliches Nierenversagen): 10 mg/12h Dexamethason i.v. für mindestens 3 Tage, Stopp von ATRA bis zur klinische Kontrolle (wenn schon 15d erhalten, muß ATRA nicht fortgesetzt werden), keine ATRA-Gabe bei: Triglyceriden + Transaminasen > 10fache des vortherapeutischen Wertes

**Therapieabbruch** **Arsentrioxid**: Stopp bei QTc > 500ms, Synkope oder neu aufgetretenen Arrhythmien unter Therapie; Stopp bei jeglichen CTC-Toxizitäten durch Arsentrioxid ≥3; Nach Rückgang der Symptome: Wiederbeginn mit DR 50%, nach 3d Verträglichkeit Steigerung auf 100%

**Erfolgsbeurteilung** Knochenmarksdiagnostik vor Therapiebeginn (bei ED), ggf. d30,45,60 (alle 15d) bis zur CR; vor und nach Therapie: KM-molekulare Diagnostik + Zytogenetik

**Wiederholung** ATRA maximal 7 Zyklen, ATO maximal 4 Zyklen

**Literatur** Lo-Coco F et al. N Engl J M 2013;369:111-21

Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**060102\_18 ATRA/Ida Induktion high risk APL (AIDA) ICD-10: C92.0**

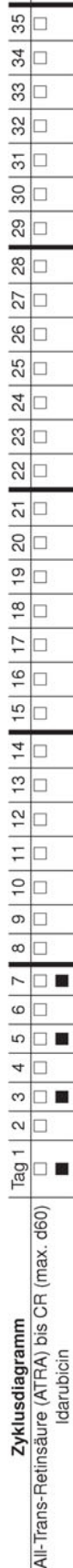
**Hinweis:** ATRA/Idarubicin

**Indikation:** high-risk APL

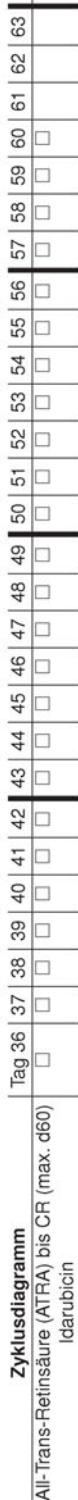
**Chemotherapie (Zyklus 1-n)**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1, 3, 5, 7	0	Idarubicin	12 mg/m <sup>2</sup>	unverdünnt	i.v.	B15min	bei älteren/komorbiden Patienten nur an 3 Tagen
1-60	1-0-0-0	All-Trans-Retinsäure (ATRA)	22,5 mg/m <sup>2</sup>		p.o.		45mg/m <sup>2</sup> /d verteilt auf zwei Einzeldosen, kontinuierlich bis CR bzw. für max. 60 Tage, jeweils zu oder kurz nach einer Mahlzeit
1-60	0-0-1-0	All-Trans-Retinsäure (ATRA)	22,5 mg/m <sup>2</sup>		p.o.		45mg/m <sup>2</sup> /d verteilt auf zwei Einzeldosen, kontinuierlich bis CR bzw. für max. 60 Tage, jeweils zu oder kurz nach einer Mahlzeit

**Zyklusdiagramm**



**Zyklusdiagramm**



**Achtung:** ATRA auf die nächste Zehnerstelle aufrunden

**Absetzen von Tretinoin (ATRA) und Gabe von hochdosiertem Dexamethason (10 mg/12h i.v.) bei Leukozytenanstieg 10 000/µl vor oder während ATRA Gabe oder Anzeichen von ATRA-Syndrom (pulmonale Verschlechterung, unklares Nierenversagen)**

**Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1, 3, 5, 7	-30min	NaCl 0,9 %		2000 ml	i.v.	24h	
1, 3, 5, 7	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	
1, 3, 5, 7	-30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	
1-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo, Mi, Fr; Infektionsprophylaxe
1-60	1-0-0-0	Prednison	0,5 mg/kg		p.o.		bis Ende Induktion (bis max. Tag 60)

**Bedarfsmedikation** Hydroxyurea, Vidisept® Augentropfen, Sucralfat/Ulcogant® BI.

**Kontrollen** Blutbild, Gerinnungsstatus, Leberfunktionswerte, Triglyzerid- und Cholesterinspiegel, Herzfunktion, Serumelektrolyte, Nierenfunktion, Harnsäure

**Dosisreduktion** Idarubicin: bei Leberfunktionsstörung, Nierenfunktionsstörung, Mukositis

**Cave** ATRA: bei WBC > 10 000/µl oder Anzeichen für ATRA-Syndrom (Dyspnoe, Lungeninfiltrate, Pleuraerguss, unerklärliches Nierenversagen): 10 mg alle 12h Dexamethason i.v. für 3 Tage bzw. bis zum Verschwinden der Symptome, Therapieunterbrechung von ATRA bis zur klinischen Kontrolle in Erwägung ziehen

**Summendosis** Idarubicin > 120mg/m<sup>2</sup> i.v.: Gefahr der Kardiotoxizität

**Erfolgsbeurteilung** Tag 28 KMP

**Literatur** Sanz MA et al. Blood 2010; 115(25):5137-46, German Intergroup Recommendations on the Diagnostic and Therapeutic Management of APL, 07/2014

Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**060102\_17 ATRA/Ida/Ara-C 1. Konsolidierung high risk APL** **Indikation: high-risk APL** **ICD-10: C92**

Hinweis: ATRA/Idarubicin/Cytarabin

**Chemotherapie (Zyklus 1-n)**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-4	0	Idarubicin	5 mg/m <sup>2</sup>	unverdünnt	i.v.	B15min	
1-4	+15min	Cytarabin	1 000 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	3h	
1-15	1-0-1-0	All-Trans-Retinsäure (ATRA)	22,5 mg/m <sup>2</sup>		p.o.		45mg/m <sup>2</sup> /d Gesamtdosis aufgeteilt auf 2 Einzelgaben, jeweils zu oder kurz nach den Mahlzeiten

**Zyklusdiagramm**

	Tag 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	
Idarubicin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cytarabin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
All-Trans-Retinsäure (ATRA)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Absetzen von Tretinoin (ATRA) und Gabe von hochdosiertem Dexamethason (10 mg/12h i.v.) bei Leukozytenanstieg 10 000/µl vor oder während ATRA Gabe oder Anzeichen von ATRA-Syndrom (pulmonale Verschlechterung, unklares Nierenversagen)**

**Achtung:** ATRA auf die nächste Zahn-ersielle aufrunden

**Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-4	-30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	15min	bei Ernesis: Dosiserhöhung auf 3mg
1-4	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	15min	
1-5	-30min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	24h	kontinuierlich
1-5	-30min	Heparin/Liquemin®	5 000 IE		i.v.	24h	5000-15000IE; bei ZVK; kontinuierlich
1-5	1-1-1-1	Dexa-Sine SE® Augentropfen	2 Trpf.		i.o.		alle 6 Stunden
1-30	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo, Mi, Fr; Infektionsprophylaxe
6-10	1-1-1-1	Corneregel® Augentropfen	1 Trpf.		i.o.		alle 6 Stunden

**Bedarfsmedikation**

Metoclopramid p.o./i.v., Natriumbicarbonat 4x2g täglich p.o. oder NaHCO<sub>3</sub> i.v., Viosept® Augentropfen, Sucralfat/Ulcogant® Bl.

**Kontrollen**

Blutbild, Elektrolyte, Leberwerte, Diurese, Blutgase, Herzfunktion (Echokardiographie vor 1. Therapie), Neurotoxizität und Kleinhirn-Zeichen

**Dosisreduktion**

**Idarubicin:** bei Leberfunktionsstörung, Nierenfunktionsstörung, Mukositis

**Cave**

**ATRA:** bei WBC >10 000/µl oder Anzeichen für ATRA-Syndrom (Dyspnoe, Lungeninfiltrate, Pleuraerguss; unerklärliches Nierenversagen); 10 mg alle 12h Dexamethason i.v. für 3 Tage bzw. bis zum Verschwinden der Symptome, Therapieunterbrechung von ATRA bis zur klinischen Kontrolle in Erwägung ziehen

**Summendosis**

**Idarubicin** > 120mg/m<sup>2</sup> i.v.; Gefahr der Kardiotoxizität

**Literatur**

Sanz MA et al. Blood 2010; 115(25):5137-46, German Intergroup Recommendations on the Diagnostic and Therapeutic Management of APL, 07/2014

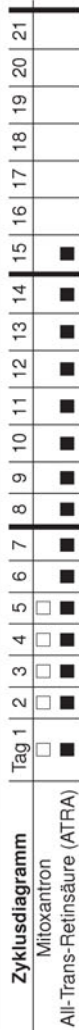
Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**060102\_19 ATRA/Mitoxantron 2. Konsolidierung high risk APL** **ICD-10: C92.0**

Hinweis: ATRA/Mitoxantron

**Chemotherapie (Zyklus 1-n)**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-5	0	Mitoxantron	10 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	30min	
1-15	1-0-0-0	All-Trans-Retinsäure (ATRA)	22,5 mg/m <sup>2</sup>		p.o.		45mg/m <sup>2</sup> /d verteilt auf zwei Einzeldosen
1-15	0-0-1-0	All-Trans-Retinsäure (ATRA)	22,5 mg/m <sup>2</sup>		p.o.		45mg/m <sup>2</sup> /d verteilt auf zwei Einzeldosen



**Achtung:** ATRA auf die nächste Zehnerstelle aufrunden

**Absetzen von Tretinoin (ATRA) und Gabe von hochdosiertem Dexamethason (10 mg/12h i.v.) bei Leukozytenanstieg 10 000/µl vor oder während ATRA Gabe oder Anzeichen von ATRA-Syndrom (pulmonale Verschlechterung, unklares Nierenversagen)**

**Granisetron:** bei Emesis Dosiserhöhung auf 3mg

**Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-5	-30min	NaCl 0,9 %		2000 ml	i.v.	24h	
1-5	-30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	15min	bei Emesis: Dosiserhöhung auf 3mg
1-30	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®/orte	960 mg		p.o.		Mo, Mi, Fr; Infektionsprophylaxe

Bedarfsmedikation: Dexamethason, Metoclopramid, Vidisept® Augentropfen, Sucralfat/Ulcogant® Btl.

Kontrollen: Blutbild, Harnsäure, Leberfunktion, Gerinnungsstatus

Cave: **ATRA:** bei WBC > 10 000/µl oder Anzeichen für ATRA-Syndrom (Dyspnoe, Lungenfiltrate, Pleuraerguss, unerklärliches Nierenversagen): 10 mg alle 12h Dexamethason i.v. für 3 Tage bzw. bis zum Verschwinden der Symptome, Therapieunterbrechung von ATRA bis zur klinischen Kontrolle in Erwägung ziehen

Summendosis: **Mitoxantron** > 100mg/m<sup>2</sup>: Gefahr der Kardiotoxizität

Literatur: Sanz MA et al. Blood 2010; 115(25):5137-46, German Intergroup Recommendations on the Diagnostic and Therapeutic Management of APL, 07/2014

Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**060102\_20 ATRA/Ida/Ara-C 3. Konsolidierung high risk APL** **Indikation: high-risk APL** **ICD-10: C92**

Hinweis: ATRA/Idarubicin/Cytarabin

**Chemotherapie (Zyklus 1-n)**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	0	Idarubicin	5 mg/m <sup>2</sup>	unverdünnt	i.v.	B15min	
1-4	+15min	Cytarabin	150 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	24h	45mg/m <sup>2</sup> /d Gesamtdosis aufgeteilt auf 2 Einzelgaben, jeweils zu oder kurz nach den Mahlzeiten
1-15	1-0-1-0	All-Trans-Retinsäure (ATRA)	22,5 mg/m <sup>2</sup>		p.o.		

**Zyklusdiagramm**



**Absetzen von Treitinoin (ATRA) und Gabe von hochdosiertem Dexame-**  
**thason (10 mg/12h i.v.) bei Leukozyte-**  
**nansieg 10 000/µl vor oder während**  
**ATRA Gabe oder Anzeichen von ATRA-**  
**Syndrom (pulmonale Verschlechterung,**  
**unklares Nierenversagen)**

**Achtung: ATRA auf die nächste Zahn-**  
**erstelle aufrufen**

**Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	15min	
1-4	-30min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	24h	kontinuierlich
1-4	-30min	Heparin/Liquemin®	5 000 IE		i.v.	24h	5000-15000IE; bei ZVK; kontinuierlich
1-4	-30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	15min	bei Ermesis; Dosiserhöhung auf 3mg
1-30	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo, Mi, Fr; Infektionsprophylaxe

**Bedarfsmedikation**

- Meclizolamid p.o./i.v., Natriumbicarbonat 4x2g täglich p.o. oder NaHCO<sub>3</sub> i.v., Vidisept® Augentropfen, Sucralfat/Ulcogam® BI.
- Blutbild, Herzfunktion, Serumelektrolyte, Harnsäure, Leberfunktion, Gerinnungsstatus, Triglyzerid- und Cholesterinspiegel, Herzfunktion, Nierenfunktion
- Idarubicin:** bei Leberfunktionsstörung, Nierenfunktionsstörung, Mukositis
- ATRA:** bei WBC >10 000/µl oder Anzeichen für ATRA-Syndrom (Dyspnoe, Lungeninfiltrate, Pleuraerguss, unerklärliches Nierenversagen): 10 mg alle 12h Dexamethason i.v. für 3 Tage bzw. bis zum Verschwinden der Symptome, Therapieunterbrechung von ATRA bis zur klinischen Kontrolle in Erwägung ziehen
- Idarubicin >120mg/m<sup>2</sup> i.v.:** Gefahr der Kardiotoxizität

Sanz MA et al. Blood 2010; 115(25):5137-46, German intergroup Recommendations on the Diagnostic and Therapeutic Management of APL, 07/2014