

Kapitel 5 Non-Hodgkin-Lymphome

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.



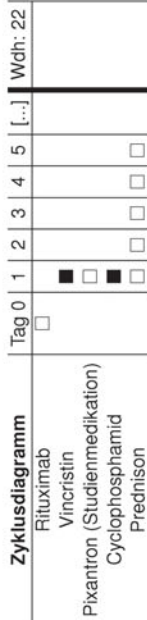
Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken und ist Bestandteil der Studie **Pix in DLBCL-Studie**. Ein Studieneinschluss durch die mit der Studie betrauten Kollegen/Zentren sollte unbedingt angestrebt werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

060501_0903_1 Pix in DLBCL-Studie (R-CPOP) Pat. ≥ 75 Jahre mit guter Herzfunktion **Indikation: hochmalignes NHL** **ICD-10: C82-C88**

Hinweis: Rituximab/Cyclophosphamid/Pixantron/Vincristin/Prednison

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0	0	Rituximab	375 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 50mg/h	24-4h vor CTX; nur bei CD20-positivem NHL
1	0	Cyclophosphamid	750 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	
1	+1h	Pixantron (Studienmedikation)	88 mg/m ²	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	88 mg/m ² Pixantronbase entsprechen 150mg/m ² Pixantronmaleat; Applikation über In-Line-Filter
1	+2h	Vincristin	1 mg abs.	unverdünn	i.v.	B	
1-5	1-0-0-0	Prednison/Decortin®	100 mg		p.o.		



Achtung: bei Pat. 61-80J: Antivirale Prophylaxe (Aciclovir 4x2000mg p.o.)

FN-Risiko >20 %: entweder **d4 post CTX** Primärprophylaxe mit Pegfilgrastim/Neulasta® 6mg s.c. einmalig oder **ab d4 post CTX** Filgrastim/Neupogen® 5µg/kg/d s.c. tägl. bis Durchschreiten des Nadir

Rituximab-Info auf Kurvenblatt beachten

Cave Pixantron: Blaufärbung von Haut und Urin möglich

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0	1-0-0-0	Allopurinol/Zyloric®	300 mg		p.o.		
0	1-0-0-0	Pantoprazol/Pantozol®	20 mg		p.o.		
0	-1h	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg		p.o.		
0	-30min	NaCl 0,9%		500 ml	i.v.	15min	während der AK-Gabe
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	-30min	NaCl 0,9%		1000 ml	i.v.	3h	
1	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	15min	
1	-30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	15min	
1	0	Mesna/Uromitexan®	150 mg/m ²	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	B	
1	+2h	Mesna/Uromitexan®	300 mg/m ²		p.o.		p.o. Gabe: 300mg/m ² 2h vor i.v.
1	+4h	Dexamethason	8 mg		i.v.	15min	bzw. zu Hause p.o.
1	+6h	Mesna/Uromitexan®	300 mg/m ²		p.o.		i.v. Gabe: 150 mg/m ² 2h nach p.o.
1-21	1-1-1-1	Amphotericin B-Susp./Ampho-Morona®	100 mg		p.o.		kontinuierlich Gabe, 1Pipette à 1ml = 100mg
1-21	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo, Mi, Fr; bis Therapieende/ o. CD4-Zellzahlen>200/µl

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

Kontrollen Blutbild und Differentialblutbild, Blutdruck, Puls, EKG, Herzfrequenz, Temperatur, Herzfunktion (Troponin T, NT-proBNP), EKG

Dosisreduktion s. Studienprotokoll

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.

Therapiedauer 6x R-CPOP + 2x R

Wiederholung Tag 22.

Literatur Studienprotokoll: "R-CPOP as first line therapy for elderly patients with DLBCL and for patients with limited cardiac funktion with DLBCL"

Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken und ist Bestandteil der Studie **Pix** in DLBCL-Studie. 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.

060501_0903_2 Pix in DLBCL-Studie (R-CPOP) Pat. mit beeinträchtigter Herzfunktion **Indikation: hochmalignes NHL** **ICD-10: C82-C88**

060501_0903_2 Pix in DLBCL-Studie (R-CPOP) Pat. mit beeinträchtigter Herzfunktion **Indikation: hochmalignes NHL** **ICD-10: C82-C88**

Hinweis: Rituximab/Cyclophosphamid/Pixantron/Vincristin/Prednison

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0	0	Rituximab	375 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 50mg/h	24-4h vor CTx; nur bei CD20-positivem NHL
1	0	Cyclophosphamid	750 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	
1	+1h	Pixantron (Studienmedikation)	88 mg/m ²	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	88 mg/m ² Pixantronbase entsprechen 150mg/m ² Pixantronmaleat; Applikation über In-Line-Filter
1	+2h	Vincristin	1,4 mg/m ²	unverdünn	i.v.	B	max. 2mg abs., bei Pat. 75 Jahre 1mg abs.
1-5	1-0-0-0	Prednison/Decortin®	100 mg		p.o.		

Zyklusdiagramm

Rituximab Tag 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | [...] | Wdh.: 22

Vincristin Tag 1

Pixantron (Studienmedikation) Tag 1

Cyclophosphamid Tag 1

Prednison Tag 1-5

Achtung: bei Pat. 61-80J: Antivirale Prophylaxe (Aciclovir 4x2000mg p.o.)

FN-Risiko >20 %: entweder **d4 post CTx** Primärprophylaxe mit Pegfilgras-tim/Neulasta® 6mg s.c. einmalig oder **ab d4 post CTx** Filgras-tim/Neupogen® 5µg/kg/d s.c. tägl. bis Durchschreiten des Nadir

Cave Pixantron: Blautäubung von Haut und Urin möglich Rituximab-Info auf Kurvenblatt beachten

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0	1-0-0-0	Allopurinol/Zyloric®	300 mg		p.o.		
0	1-0-0-0	Pantoprazol/Pantozol®	20 mg		p.o.		
0	-1h	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg		p.o.		
0	-30min	NaCl 0,9%		500 ml	i.v.	15min	während der AK-Gabe
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	-30min	NaCl 0,9%		1000 ml	i.v.	3h	bzw. zu Hause p.o.
1	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	15min	
1	-30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	15min	
1	0	Mesna/Uromitexan®	150 mg/m ²		i.v.	B	p.o. Gabe: 300mg/m ² 2h vor i.v.
1	+2h	Mesna/Uromitexan®	300 mg/m ²		p.o.		i.v. Gabe: 150 mg/m ² 2h nach p.o.
1	+4h	Dexamethason	8 mg		i.v.	15min	bzw. zu Hause p.o.
1	+6h	Mesna/Uromitexan®	300 mg/m ²		p.o.		i.v. Gabe: 150 mg/m ² 2h nach p.o.
1-21	1-1-1-1	Amphotericin B-Susp./Ampho-Morona®	100 mg		p.o.		kontinuierlich Gabe, 1Pipette à 1ml = 100mg
1-21	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo, Mi, Fr; bis Therapieende/ o. CD4-Zellzahlen>200/µl

FN-Risiko >20% -> Primärprophylaxe mit Filgras-tim/Neupogen® oder Pegfilgras-tim/Neulasta®, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF

Kontrollen Blutbild und Differentialblutbild, Blutdruck, Puls, EKG, Herzfrequenz, Temperatur, Herzfunktion (Troponin T, NT-proBNP), EKG

Dosisreduktion s. Studienprotokoll

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.

Therapiedauer 6x R-CPOP + 2x R

Wiederholung Tag 22.

Literatur Studienprotokoll: "R-CPOP as first line therapy for elderly patients with DLBCL and for patients with limited cardiac funktion with DLBCL"

Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken und ist Bestandteil der Studie **Vorphase Flyer 6-6/6-4 Studie/Standard** Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

060501_0504_4 Vorphase Flyer 6-6/6-4 Studie/Standard **Indikation: Lymphome** **ICD-10: C82-C88**

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
-6	0	Vincristin	1 mg abs.	unverdünnt	i.v.	B	einmalige Gabe; max. 2mg absolut morgens
-6-0	1-0-0-0	Prednison/Decortin®	100 mg abs.		p.o.		

Prophylaxe Tumolyse-Syndrom:
mit Allopurinol-Gabe bereits vor Vorphase beginnen auf ausreichend Flüssigkeitszufuhr achten

Cotrim-Propylaxe:
Bis CD4-Zellen > 200/µl
Mo., Mi., Fr, Cotrimoxazol/Cotrim forte® p.o. 0-1-0-0

Cave: Mucositisprophylaxe mit Amphotericin

Bedarfsmedikation Metoclopramid/Paspertin® p.o. oder i.v., bei Unverträglichkeit Ersatz durch HT₃-Antagonisten; Pantoprazol/Patozol® 40mg, Sucralfat/Ulcogant®

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

Kontrollen Blutbild, Elektrolyte, Leberwerte, Blutdruck, Blutzucker, Renalionswerte, Diurese, Neurotoxizität

Literatur DSHNL 2004-2 Studienprotokoll Therapie von Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome, Prof. Dr. Pfreundschuh, Homburg; www.lymphome.de

Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken und ist Bestandteil der Studie **Flyer 6-6/6-4 Studie CHOP21 Arm A Zyklus 1-6** Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

060501_0504_1 Flyer 6-6/6-4 Studie CHOP21 Arm A Zyklus 1-6 **Indikation: hochmalignes NHL** **ICD-10: C82-C88**

Chemotherapie (Zyklus 1-6)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzel dosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0	0	Rituximab	375 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 50mg/h	48-2h vor CHOP-21, Erstgabe min. 24 vor CHOP; siehe Memo
1	0	Cyclophosphamid	750 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	
1	+1h	Doxorubicin	50 mg/m ²	unverdünnt	i.v.	B15min	
1	+1h 15min	Vincristin	1,4 mg/m ²	unverdünnt	i.v.	B	max. 2mg absolut
1-5	1-0-0-0	Prednison/Decortin®	100 mg abs.		p.o.		Ausschleichen: 50mg d6, 25mg d7, 12,5mg d8
6	1-0-0-0	Prednison/Decortin®	50 mg abs.		p.o.		
7	1-0-0-0	Prednison/Decortin®	25 mg abs.		p.o.		
8	1-0-0-0	Prednison/Decortin®	12,5 mg abs.		p.o.		

Rituximab- Info auf Kurvenblatt beachten

Achtung:
Berechnung der Körperoberfläche erfolgt nach Mosteller-Formel:
 (Größe (cm) x Gewicht (kg) / 3600)^{1/2}
 laut Studienprotokoll: Begrenzung der Körperoberfläche bei 2m²

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-6)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzel dosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
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.	B	
0	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.	B	
0	1-0-0-0	Pantoprazol/Pantozol®	20 mg abs.		p.o.		
0	1-0-0-0	Allopurinol/Zyloric®	300 mg abs.		p.o.		
0	1-0-0-0	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg abs.		p.o.		Gabe 1h vor Chemotherapie!
0-8	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Bactrim® forte	960 mg abs.		p.o.		Mo, Mi, Fr
0-21	1-1-1-1	Amphotericin B-Susp.	100 mg		p.o.		kontinuierlich; 1 Pipette à 1ml = 100mg
1	-15min	NaCl 0,9 %	1 000 ml		i.v.	2h	
1	-15min	Dexamethason	8 mg abs.	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	15min	oder zu Hause p.o.
1	-15min	Granisetron/Kevatril®	1 mg abs.		i.v.	B	
1	0	Mesna/Uromitexan®	150 mg/m ²		i.v.	B	p.o.Gabe: 300mg/m ² 2h vor i.v.
1	+4h	Dexamethason	8 mg abs.	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	15min	bzw. zu Hause p.o.
1	+4h	Mesna/Uromitexan®	150 mg/m ²		i.v.	B	p.o.Gabe: 300mg/m ² 2h vor i.v.
1	+8h	Mesna/Uromitexan®	150 mg/m ²		i.v.	B	p.o.Gabe: 300mg/m ² 2h vor i.v..

Bedarfsmedikation Metoclopramid/Paspertin® p.o./i.v. bei Unverträglichkeit Ersatz durch HT₃-Antagonisten; Pantoprazol/Pantozol® 40mg, Sucralfat/Ulcogant®, Ciprobay® 500mg bei Leukozyten < 1 000 > 20% → Primärprophylaxe mit Filgrastim/Neupogen® oder Pegfilgrastim/Neulasta®, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF

FN-Risiko Cave: 2x/Wo: Blutbild, Differentialblutbild, vor jedem Zyklus: Blutbild, LDH, GPT, AP, Bilirubin, Kreatinin, Elektrolyte, Neurotoxizität, Rituximab: cave Anaphylaxie, Echo nach 200/mg² Doxorubicin

Kontrollen bei GfRa 10-50ml/min DR von Cyclophosphamid um 25%, bei GFR < 10ml/min DR Cyclophosphamid um 50% und Doxorubicin um 25%; Bei Bilirubin 1,5-3mg/dl DR Doxorubicin um 50%; bei Bilirubin > 3-5mg/dl: Cyclophosphamid DR um 25%; Bilirubin > 3mg/dl: Vincristin DR 50%; bei Verzögerung > 7 Tage siehe Protokoll

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

Cave Doxorubicin: Gefahr der Kardiotoxizität; max. Summendosis: 550mg/m²

Summendosis Zwischenstaging nach 3 Zyklen

Erfolgsbeurteilung Tag 22. Voraussetzung s. Protokoll, insgesamt 6 Zyklen

Wiederholung DSHNHL 2004-2 Studienprotokoll der Deutschen Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome, Prof. Dr. Pfreundschuh, Homburg; www.lymphome.de

Literatur

Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken und ist Bestandteil der Studie **Flyer 6-6/6-4 Studie CHOP21 Arm B Zyklus 1-4** Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

060501_0504_2 Flyer 6-6/6-4 Studie CHOP21 Arm B Zyklus 1-4 **Indikation: hochmalignes NHL** **ICD-10: C82-C88**

Chemotherapie (Zyklus 1-4)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0	0	Rituximab	375 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 50mg/h	24-4h vor CHOP-14; siehe Memo!
1	0	Cyclophosphamid	750 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	
1	+1h	Doxorubicin	50 mg/m ²	unverdünn	i.v.	B15min	
1	+1h 15min	Vincristin	1,4 mg/m ²	unverdünn	i.v.	B	max. 2mg abs.
1-5	1-0-0-0	Prednison/Decortin®	100 mg abs.		p.o.		Ausschleichen: 50mg d6, 25mg d7, 12,5 d8
6	1-0-0-0	Prednison/Decortin®	50 mg abs.		p.o.		
7	1-0-0-0	Prednison/Decortin®	25 mg abs.		p.o.		
8	1-0-0-0	Prednison/Decortin®	12,5 mg abs.		p.o.		

Rituximab- Info auf Kurvenblatt beachten

Achtung:
Berechnung der Körperoberfläche erfolgt nach Mosteller-Formel:
 (Größe (cm) x Gewicht (kg) / 3600)^{1/2}
 laut Studienprotokoll: Begrenzung der Körperoberfläche bei 2m²

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-4)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
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 abs.		i.v.	B	
0	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.	B	
0	1-0-0-0	Pantoprazol/Pantozol®	20 mg abs.		p.o.		
0	1-0-0-0	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg abs.		p.o.		Gabe 1h vor Chemotherapie
0	1-0-0-0	Allopurinol/Zyloric®	300 mg abs.		p.o.		
0-8	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Bactrim® forte	960 mg abs.		p.o.		Mo, Mi, Fr
0-21	1-1-1-1	Amphotericin B-Susp.	100 mg		p.o.		1 Pipette à 1ml = 100mg
1	-15min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	2h	
1	-15min	Dexamethason	8 mg abs.	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	15min	bzw. zu Hause p.o.
1	-15min	Granisetron/Kevatril®	1 mg abs.		i.v.	B	
1	0	Mesna/Uromitexan®	150 mg/m ²		i.v.		p.o. Gabe: 300mg/m ² 2h vor i.v.
1	+4h	Dexamethason	8 mg abs.	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	15min	bzw. zu Hause p.o.
1	+4h	Mesna/Uromitexan®	150 mg/m ²		i.v.	B	p.o. Gabe: 300mg/m ² 2h vor i.v.
1	+8h	Mesna/Uromitexan®	150 mg/m ²		i.v.	B	p.o. Gabe: 300mg/m ² 2h vor i.v.

Bedarfsmedikation Metoclopramid/Paspertin® p.o./i.v., bei Unverträglichkeit Ersatz durch HT₃-Antagonisten: Pantoprazol/Pantozol® 40mg, Sucralfat/Ulcogant®, Ciprobay® 500mg bei Leukozyten < 1 000

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

Kontrollen Cave: 2x/Woche: Blutbild, Differentialblutbild, vor jedem Zyklus: Blutbild, LDH, GPT, AP, Bilirubin, Kreatinin, Elektrolyte, Neurotoxizität, Rituximab: cave Anaphylaxie, Echo nach 200/mg² Doxorubicin bei GFR 10-50ml/min DR von Cyclophosphamid um 25%, bei GFR < 10ml/min DR Cyclophosphamid um 50% und Doxorubicin um 25%; Bei Bilirubin 1,5-3mg/dl DR Doxorubicin um 50%; bei Bilirubin > 3-5mg/dl: Cyclophosphamid DR um 25%; Bilirubin > 3mg/dl: Vincristin DR 50%; bei Verzögerung > 7 Tage siehe Protokoll

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: max. Summendosis: 550mg/m²

Erfolgsbeurteilung Zwischenstaging nach 3 Zyklen

Wiederholung Tag 22. Voraussetzung s. Protokoll, insgesamt 6 Zyklen

Literatur DSHNHL 2004-2 Studienprotokoll der Deutschen Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome, Prof. Dr. Pfreundschuh, Homburg; www.lymphome.de

Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken und ist Bestandteil der Studie **Flyer 6-6/6-4 Studie Rituximab Arm B Zyklus 5,6**. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

060501_0504_3 Flyer 6-6/6-4 Studie Rituximab Arm B Zyklus 5,6 **Indikation: hochmalignes NHL** **ICD-10: C82-C88**

Chemotherapie

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	0	Rituximab	375 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 50mg/h	siehe Memo

Achtung:
Berechnung der Körperoberfläche erfolgt nach Mosteller-Formel:
 (Größe (cm) x Gewicht (kg) / 3600)^{1/2}
 laut Studienprotokoll: Begrenzung der Körperoberfläche bei 2m²

Infusionsgeschwindigkeit Rituximab:
Erstgabe: beginnen mit **50mg/h** für 1h; 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 30min 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 Ini.-geschwindigkeit der Erstgabe.

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

Obligate Prä- und Begleitmedikation

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Bacrim® forte	960 mg abs.		p.o.		Mo, Mi, Fr
1	1-0-0-0	Pantoprazol/Pantozol®	20 mg abs.		p.o.		
1	1-0-0-0	Allopurinol/Zyloric®	300 mg abs.		p.o.		
1	1-0-0-0	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg abs.		p.o.		Gabe 1h vor Chemotherapie
1	-30min	NaCl 0,9 %	500 ml		i.v.	*	*während der Chemogabe
1	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.	15min	
1	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	vor Rituximab-Erstgabe obligat; bei Folgegaben in Abhängigkeit von Verträglichkeit

Bedarfsmedikation Metoclopramid/Paspertin® p.o./i.v., bei Unverträglichkeit Ersatz durch HT₃-Antagonisten; Pantoprazol/Pantozol® 40mg, Sucralfat/Ulcogant®, Ciprobay® 500mg bei Leukozyten < 1 000

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

Kontrollen Cave: 2x/Woche: Blutbild, Differentialblutbild, Rituximab: cave Anaphylaxie

Dosisreduktion bei Verzögerung > 7 Tage siehe Protokoll

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; max. Summendosis: 550mg/m²

Erfolgsbeurteilung nach 6. Zyklus

Wiederholung Tag 22. Voraussetzung siehe Protokoll, insgesamt 6 Zyklen

Literatur DSHNHL 2004-2 Studienprotokoll der Deutschen Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome, Prof. Dr. Pfreundschuh, Homburg; www.lymphome.de

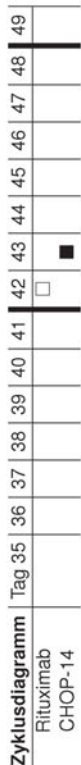
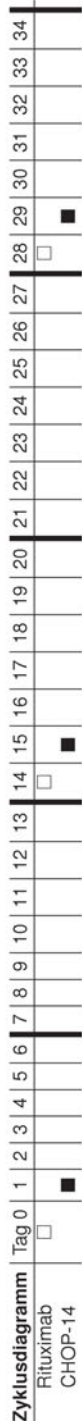
Diese Zytostatikatherapie birgt leichte Risiken und ist Bestandteil der Studie **Optimal-Studie (www.kml.clinicalsite.org/de/cat/511/trial/1538)**. Ein Studieneinschluss durch die mit der Studie betrauten Kollegen/Zentren sollte unbedingt angestrebt werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

060501_0742_1 Optimal Favourable Arm A (F-A) Induktion **Indikation: aggressives B-NHL (CD20+)** **ICD-10: C82-C88**

Hinweis: Optimal Studie >60 Jahre Favourable Prognose R-CHOP-14

Chemotherapie

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0, 14, 28, 42	0	Rituximab	375 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	50mg/h	Gabe erfolgt 2-48h vor CHOP
1, 15, 29, 43	0	Cyclophosphamid	750 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	
1, 15, 29, 43	+1h	Doxorubicin	50 mg/m ²		i.v.	B	
1, 15, 29, 43	+1h 15min	Vincristin	1,4 mg/m ²		i.v.	B	max. 2 mg abs.
1-5, 15-19, 29-33, 43-47	1-0-0-0	Prednison	100 mg abs.		p.o.		bei anhaltender Müdigkeit Hydrocortison-Substitution möglich



Vorphase d -6 - 0 (kann je nach Tumorlast und Performancesstatus verkürzt werden): Prednison 100mg p.o. Allopurinol-Gabe ausreichenden Hydratierung

Prophylaxe für Patienten mit hohem Risiko für ZNS-Erkrankungen: Hochdosis-MTX vor dem ersten und nach dem letzten CHOP-Zyklus eine zusätzliche Rituximab-Gabe erfolgt am Tag vor der ersten MTX-Gabe

Cave: Kombination Vincristin + Azole: Neurotoxizität

Infusionsgeschwindigkeit Rituximab: Erstgabe: beginnen mit 50mg/h für 30min; danach bei guter Verträglichkeit alle 30min um 50mg/h steigern bis max. 400mg/h

Folgeangaben bei komplikationsfreier Erstgabe: Gesamtdosis innerhalb 90min geben

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 mit halbiertes Infusionsgeschwindigkeit der Erstgabe

Obligate Prä- und Begleitmedikation

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0, 14, 28, 42	-1h	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg		p.o.		
0, 14, 28, 42	-30min	NaCl 0,9 %	2 mg	500 ml	i.v.	15 min	während der AK-Gabe
0, 14, 28, 42	-30min	Clemastin/Tavegil®	8 mg		i.v.	15min	vor Rituximab-Erstgabe obligat; bei Folgegaben in Abhängigkeit von Verträglichkeit
0-49	1-0-0-0	Allopurinol/Zyloric®	300 mg		p.o.		Beginn bereits vor Vorphase zur Hyperurikämie-Prophylaxe mindestens bis Ende des 1. CHOP-Zyklus bzw. in Abhängigkeit der Serumharnsäurespiegel
1, 15, 29, 43	-30min	NaCl 0,9 %	8 mg	1000 ml	i.v.	2h	
1, 15, 29, 43	-30min	Dexamethason	8 mg	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	15min	
1, 15, 29, 43	-30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	15min	
1, 15, 29, 43	0	Mesna/Uromitexan®	150 mg/m ²		i.v.	B	bzw. p.o. 300mg/m ² 2h vor, 2h und 6h nach Cyclophosphamid
1, 15, 29, 43	+2h	Mesna/Uromitexan®	300 mg/m ²		p.o.		alternativ i.v. 150mg/m ² bei +4h
1, 15, 29, 43	+4h	Dexamethason	8 mg		p.o.		alternativ 8mg i.v.
1, 15, 29, 43	+6h	Mesna/Uromitexan®	300 mg/m ²		p.o.		alternativ i.v. 150mg/m ² bei +8h

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Fortsetzung)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-49	1-0-1-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Sa und So; bis 4 Wochen nach Beginn des letzten CHOP-Zyklus
1-49	1-1-1-1	Aciclovir/Zovirax®	400 mg		p.o.		bis 4 Wochen nach Beginn des letzten CHOP-Zyklus
4, 18, 32, 46	1-0-0-0	Pegfilgrastim/Neulasta®	6 mg		s.c.		
7-49	1-1-1-1	Amphotericin B-Susp./Ampho-Moronat®	100 mg		p.o.		Suspension, nach jeder Mahlzeit ab Tag 7 nach jeder CHOP-Gabe bis Leukozyten >1000/µl oder Neutrophile >500/µl, 100mg = 1 Pipette à 1ml
7-13, 21-27, 35-41, 49-55	1-0-1-0	Ciprofloxacin/Ciprobay®	500 mg		p.o.		Tag 7-13 nach jeder CHOP-Gabe (bis Leukozyten >1000/µl oder Neutrophile >500/µl)

Bedarfsmedikation Antiemetika, Antimykotika, antiseptische Mundspüllösung (Hexoral®), Patienten mit HBV-Infektion: Lamivudin (100mg/d für ein Jahr), Gabapentin (bei neurophatischen Schmerzen), Macrogole (Obstipationsprophylaxe)

Kontrollen körperliche Untersuchung, Blutbild, Kreatinin, Bilirubin, CRP

Dosisreduktion siehe Studienprotokoll: moderate Niereninsuffizienz (GFR 10-50ml/min): Cyclophosphamid auf 75%, schwere Niereninsuffizienz (GFR <10ml/min): Cyclophosphamid auf 50%, Doxorubicin auf 75%, Leberfunktionsstörung: Doxorubicin um 50%, Cyclophosphamid um 25%, Vincristin um 50%, anhaltende nicht-hämatologische Vincristin-abhängige Toxizitäten Grad 2: Vincristin auf 50% (keine Reeskalation), bei Leukozyten <2000/mm³, Neutrophilen <1,0x10⁹/l und Thrombozyten <75000/mm³ nach d22, bei Verzögerung >7 Tage siehe Studienprotokoll

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; max. Summendosis: 550mg/m²

Erfolgsbeurteilung Resttagung Tag 19 oder 20 in CHOP-Zyklus 4 (FDG+PET)

Literatur Studienprotokoll Optimal Studie

Diese Zytostatikatherapie birgt leichte Risiken und ist Bestandteil der Studie **Optimal-Studie (www.kml.clinicalsite.org/de/cat/511/trial/1539)**. 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.

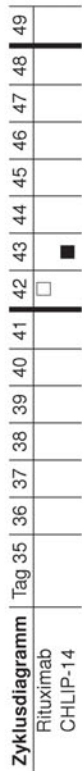
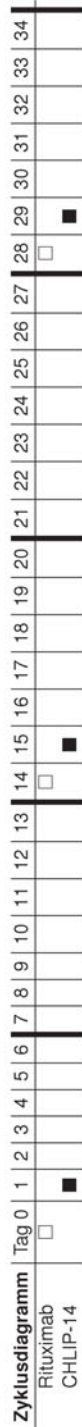
060501_0742_2 Optimal Favourable Arm B (F-B) Induktion **ICD-10: C82-C88**

Hinweis: Optimal Studie >60 Jahre Favourable Prognose R-CHLIP-14

Indikation: aggressives B-NHL (CD20+)

Chemotherapie

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0, 14, 28, 42	0	Rituximab	375 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 50mg/h	Gabe erfolgt 2-48h vor CHLIP
1, 15, 29, 43	0	Cyclophosphamid	750 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	
1, 15, 29, 43	+1h	Doxorubicin	50 mg/m ²		i.v.	B	
1, 15, 29, 43	+1h 15min	Vincristin, liposomal (Studienmedikation)	2 mg/m ²		i.v.	1h	
1-5, 15-19, 29-33, 43-47	1-0-0-0	Prednison	100 mg abs.		p.o.		bei anhaltender Müdigkeit Hydrocortison-Substitution möglich



Cave: Kombination Vincristin + Azole: Neurotoxizität

Prophylaxe für Patienten mit hohem Risiko für ZNS-Erkrankungen:
Hochdosis-MTX vor dem ersten und nach dem letzten CHOP-Zyklus eine zusätzliche Rituximab-Gabe erfolgt am Tag vor der ersten MTX-Gabe

Infusionsgeschwindigkeit Rituximab:
Erstgabe: beginnen mit 50mg/h für 30min; danach bei guter Verträglichkeit alle 30min um 50mg/h steigern bis max. 400mg/h
Folgebegaben bei komplikationsfreier Erstgabe: Gesamtdosis innerhalb 90min geben
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 mit halbiertes Infusionsgeschwindigkeit der Erstgabe

Vorphase d -6 - 0 (kann je nach Tumorlast und Performancestatus verkürzt werden): Prednisolon 100mg p.o., Allopurinol-Gabe ausreichenden Hydratierung

Obligate Prä- und Begleitmedikation

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0, 14, 28, 42	-1h	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg		p.o.		
0, 14, 28, 42	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.		
0, 14, 28, 42	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.	15 min	
0, 14, 28, 42	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	15min	vor Rituximab-Erstgabe obligat; bei Folgebegaben in Abhängigkeit von Verträglichkeit
0-49	1-0-0-0	Allopurinol/Zyloric®	300 mg		p.o.		Beginn bereits vor Vorphase zur Hyperurikämie-Prophylaxe mindestens bis Ende des 1. CHLIP-Zyklus bzw. in Abhängigkeit der Serumharnsäurespiegel
1, 15, 29, 43	-30min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	3h	
1, 15, 29, 43	-30min	Dexamethason	8 mg	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	15 min	
1, 15, 29, 43	-30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	15 min	
1, 15, 29, 43	0	Mesna/Uromitexan®	150 mg/m ²		i.v.	B	bzw. p.o. 300mg/m ² 2h vor, 2h und 6h nach Cyclophosphamid
1, 15, 29, 43	+2h	Mesna/Uromitexan®	300 mg/m ²		p.o.		alternativ i.v. 150mg/m ² bei +4h
1, 15, 29, 43	+4h	Dexamethason	8 mg		p.o.		alternativ 8mg i.v.
1, 15, 29, 43	+6h	Mesna/Uromitexan®	300 mg/m ²		p.o.		alternativ i.v. 150mg/m ² bei +8h

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Fortsetzung)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-49	1-0-1-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Sa und So; bis 4 Wochen nach Beginn des letzten CHLIP-Zyklus
1-49	1-1-1-1	Aciclovir/Zovirax®	400 mg		p.o.		bis 4 Wochen nach Beginn des letzten CHLIP-Zyklus
4, 18, 32, 46	1-0-0-0	Pegfilgrastim/Neulasta®	6 mg		s.c.		
7-49	1-1-1-1	Amphotericin B-Susp./Ampho-Moronat®	100 mg		p.o.		Suspension, nach jeder Mahlzeit ab Tag 7 nach jeder CHLIP-Gabe bis Leukozyten >1000/µl oder Neutrophile >500/µl, 100mg = 1 Pipette à 1ml
7-13, 21-27, 35-41, 49-55	1-0-1-0	Ciprofloxacin/Ciprobay®	500 mg		p.o.		Tag 7-13 nach jeder CHLIP-Gabe (bis Leukozyten >1000/µl oder Neutrophile >500/µl)

Bedarfsmedikation Antiemetika, Antimykotika, antiseptische Mundspüllösung (Hexoral®), Patienten mit HBV-Infektion: Lamivudin (100mg/d für ein Jahr), Gabapentin (bei neurophatischen Schmerzen), Macrogole (Obstipationsprophylaxe)

Kontrollen körperliche Untersuchung, Blutbild, Kreatinin, Bilirubin, CRP

Dosisreduktion siehe Studienprotokoll: moderate Niereninsuffizienz (GFR 10-50ml/min): Cyclophosphamid auf 75%, schwere Niereninsuffizienz (GFR <10ml/min): Cyclophosphamid auf 50%, Doxorubicin auf 75%, Leberfunktionsstörung: Doxorubicin um 50%, Cyclophosphamid um 25%, Vincristin um 50%, anhaltende nicht-hämatologische Vincristin-abhängige Toxizitäten Grad 2: Vincristin auf 50% (keine Reeskalation), bei Leukozyten <2000/mm³, Neutrophilen <1,0x10⁹/l und Thrombozyten <75000/mm³ nach d22, bei Verzögerung >7 Tage siehe Studienprotokoll

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; max. Summendosis: 550mg/m²

Erfolgsbeurteilung Resttagung Tag 19 oder 20 in CHLIP-Zyklus 4 (FDG-PET)

Literatur Studienprotokoll Optimal Studie

Diese Zytostatikatherapie birgt leichte Risiken und ist Bestandteil der Studie **Optimal-Studie (www.kmi.clinicalsite.org/de/cat/511/trial/1538)**. 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.

060501_0742_4 Optimal Favourable FDG-PET positiv Arm A (F-A) Konsolidierung **ICD-10: C82-C88**

Chemotherapie

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
63, 77, 91, 105	0	Rituximab	375 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	50mg/h	Gabe erfolgt 2-48h vor CHOP
64, 78	0	Cyclophosphamid	750 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	
64, 78	+1h	Doxorubicin	50 mg/m ²		i.v.	B	
64, 78	+1h 15min	Vincristin	1,4 mg/m ²		i.v.	B	max. 2 mg abs.
64-68, 78-82	1-0-0-0	Prednison	100 mg abs.		p.o.		bei anhaltender Müdigkeit Hydrocortison-Substitution möglich



Zyklusdiagramm Tag 92 93 | 94 | 95 | 96 | 97 | 98 | 99 | 100 | 101 | 102 | 103 | 104 | 105

Therapieübersicht Konsolidierung Arm F.A:
 Woche 9, Tag 7 = Protokolltag 63 (Rituximab)
 Woche 10, Tag 1 = Protokolltag 64 (CHOP-14)
 Woche 11, Tag 7 = Protokolltag 77 (Rituximab)
 Woche 12, Tag 1 = Protokolltag 78 (CHOP-14)
 Woche 13, Tag 7 = Protokolltag 91 (Rituximab)
 Woche 15, Tag 7 = Protokolltag 105 (Rituximab)

Infusionsgeschwindigkeit Rituximab:
Erstgabe: beginnen mit 50mg/h für 30min; danach bei guter Verträglichkeit alle 30min um 50mg/h steigern bis max. 400mg/h
Folgegaben bei komplikationsfreier Erstgabe: Gesamtdosis innerhalb 90min geben
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 mit halbiertes Infusionsgeschwindigkeit der Erstgabe

Prophylaxe für Patienten mit hohem Risiko für ZNS-Erkrankungen:
 Hochdosis-MTX vor dem ersten und nach dem letzten CHOP-Zyklus
 eine zusätzliche Rituximab-Gabe erfolgt am Tag vor der ersten MTX-Gabe

Cave: Kombination Vincristin + Azole;
Neurotoxizität

Obligate Prä- und Begleitmedikation

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
57-105	1-0-1-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Sa und So; bis 4 Wochen nach Beginn des letzten CHOP-Zyklus
57-105	1-0-0-0	Allopurinol/Zyloric®	300 mg		p.o.		Beginn bereits vor Vorphase zur Hyperurikämie-Prophylaxe mindestens bis Ende des 1. CHOP-Zyklus bzw. in Abhängigkeit der Serumharnsäurespiegel
57-105	1-1-1-1	Aciclovir/Zovirax®	400 mg		p.o.		bis 4 Wochen nach Beginn des letzten CHOP-Zyklus
63, 77, 91, 105	-1h	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg		p.o.		
63, 77, 91, 105	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.	15 min	während der AK-Gabe
63, 77, 91, 105	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.		
63, 77, 91, 105	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	15min	vor Rituximab-Erstgabe obligat; bei Folgegaben in Abhängigkeit von Verträglichkeit
64, 78	-30min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	2h	
64, 78	-30min	Dexamethason	8 mg	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	15min	
64, 78	-30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	15min	
64, 78	0	Mesna/Uromitexan®	150 mg/m ²		i.v.	B	bzw. p.o. 300mg/m ² 2h vor, 2h und 6h nach Cyclophosphamid
64, 78	+2h	Mesna/Uromitexan®	300 mg/m ²		p.o.		alternativ i.v. 150mg/m ² bei +4h

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Fortsetzung)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
64, 78	+4h	Dexamethason	8 mg		p.o.		alternativ 8mg i.v.
64, 78	+6h	Mesna/Uromitexan®	300 mg/m ²		p.o.		alternativ i.v. 150mg/m2 bei +8h
67, 81	1-0-0-0	Pegfilgrastim/Neulasta®	6 mg		s.c.		
71-91	1-0-1-0	Ciprofloxacin/Ciprobay®	500 mg		p.o.		Tag 7-13 nach jeder CHOP-Gabe (bis Leukocyten >1000/ μ l oder Neutrophile >500/ μ l)
71-91	1-1-1-1	Amphotericin B-Susp./Ampho-Moronal®	100 mg		p.o.		Suspension, nach jeder Mahlzeit ab Tag 7 nach jeder CHOP-Gabe bis Leukocyten >1000/ μ l oder Neutrophile >500/ μ l, 100mg = 1 Pipette à 1ml

Bedarfsmedikation Antiemetika, Antimykotika, antiseptische Mundspüllösung (Hexoral®), Patienten mit HBV-Infektion: Lamivudin (100mg/d für ein Jahr), Gabapentin (bei neuropathischen Schmerzen), Macrogole (Obstipationsprophylaxe)

Kontrollen körperliche Untersuchung, Blutbild, Kreatinin, Bilirubin, CRP

Dosisreduktion siehe Studienprotokoll: moderate Niereninsuffizienz (GFR 10-50ml/min): Cyclophosphamid auf 75%, schwere Niereninsuffizienz (GFR <10ml/min): Cyclophosphamid auf 50%, Doxorubicin auf 75%, Leberfunktionsstörung: Doxorubicin um 50%, Cyclophosphamid um 25%, Vincristin um 50%, anhaltende nicht-hämatologische Vincristin-abhängige Toxizitäten Grad 2: Vincristin auf 50% (keine Reeskalation), bei Leukozyten <2000/mm³, Neutrophilen <1,0x10⁹/l und Thrombozyten <75000/mm³ nach d22, bei Verzögerung >7 Tage siehe Studienprotokoll

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: max. Summendosis: 550mg/m²

Erfolgsbeurteilung 2 Monate nach Ende Bestrahlung (PET/CT) Restaging (RE 3)

Literatur Studienprotokoll Optimal Studie

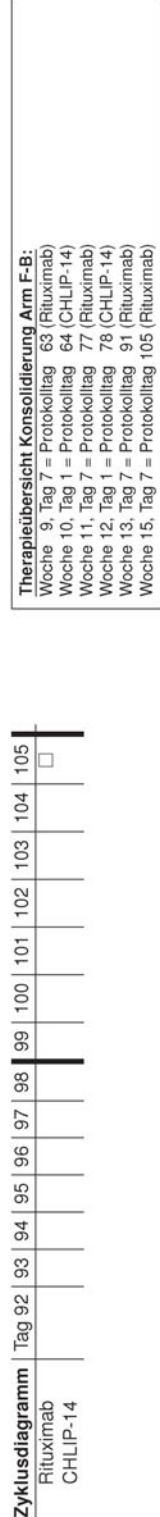
Diese Zytostatikatherapie birgt leichte Risiken und ist Bestandteil der Studie **Optimal-Studie (www.kml.clinicalsite.org/de/cat/511/trial/1538)**. Ein Studieneinschluss durch die mit der Studie betrauten Kollegen/Zentren sollte unbedingt angestrebt werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

060501_0742_5 Optimal Favourable FDG-PET positiv Arm B (F-B) Konsolidierung **ICD-10: C82-C88**

Indikation: aggressives B-NHL (CD20+)

Chemotherapie

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
63, 77, 91, 105	0	Rituximab	375 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	50mg/h	Gabe erfolgt 2-48h vor CHLIP
64, 78	0	Cyclophosphamid	750 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	
64, 78	+1h	Doxorubicin	50 mg/m ²		i.v.	B	
64, 78	+1h 15min	Vincristin, liposomal (Studienmedikation)	2 mg/m ²		i.v.	1h	
64-68, 78-82	1-0-0-0	Prednison	100 mg abs.		p.o.		bei anhaltender Müdigkeit Hydrocortison-Substitution möglich



Therapieübersicht Konsolidierung Arm F.B:
 Woche 9, Tag 7 = Protokolltag 63 (Rituximab)
 Woche 10, Tag 1 = Protokolltag 64 (CHLIP-14)
 Woche 11, Tag 7 = Protokolltag 77 (Rituximab)
 Woche 12, Tag 1 = Protokolltag 78 (CHLIP-14)
 Woche 13, Tag 7 = Protokolltag 91 (Rituximab)
 Woche 15, Tag 7 = Protokolltag 105 (Rituximab)

Infusionsgeschwindigkeit Rituximab:
Erstgabe: beginnen mit 50mg/h für 30min; danach bei guter Verträglichkeit alle 30min um 50mg/h steigern bis max. 400mg/h
Folgegaben bei komplikationsfreier Erstgabe: Gesamtdosis innerhalb 90min geben
Überwachung: erste Stunde alle 15min: RR, HF, Atemfrequenz, Temp, danach 1x/h: NOTFALLWAGEN bereithalten
 Bei allergischer/anaphylaktischer Reaktion (Schüttelfrost, Fieber etc.) SODORTIGER Infusionsstopp, evtl. Glukokortikoide, intensivmed. Maßnahmen. Bei Symptombesserung: langsame Wiederaufnahme mit halbiertes Infusionsgeschwindigkeit der Erstgabe

Prophylaxe für Patienten mit hohem Risiko für ZNS-Erkrankungen:
 Hochdosis-MTX vor dem ersten und nach dem letzten CHOP-Zyklus
 eine zusätzliche Rituximab-Gabe erfolgt am Tag vor der ersten MTX-Gabe

Cave: Kombination Vincristin + Azole: Neurotoxizität

Obligate Prä- und Begleitmedikation

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
57-105	1-0-1-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Sa und So; bis 4 Wochen nach Beginn des letzten CHLIP-Zyklus
57-105	1-0-0-0	Allopurinol/Zyloric®	300 mg		p.o.		Beginn bereits vor Vorphase zur Hyperurikämie-Prophylaxe mindestens bis Ende des 1. CHLIP-Zyklus bzw. in Abhängigkeit der Serumharnsäurespiegel
57-105	1-1-1-1	Aciclovir/Zovirax®	400 mg		p.o.		bis 4 Wochen nach Beginn des letzten CHLIP-Zyklus
63, 77, 91, 105	-1h	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg		p.o.		
63, 77, 91, 105	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.	15 min	während der AK-Gabe
63, 77, 91, 105	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.		
63, 77, 91, 105	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.		
64, 78	-30min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	3h	
64, 78	-30min	Dexamethason	8 mg	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	15min	
64, 78	-30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	15min	
64, 78	0	Mesna/Uromitexan®	150 mg/m ²		i.v.	B	bzw. p.o. 300mg/m ² 2h vor, 2h und 6h nach Cyclophosphamid
64, 78	+2h	Mesna/Uromitexan®	300 mg/m ²		p.o.		alternativ i.v. 150mg/m ² bei +4h

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Fortsetzung)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
64, 78	+4h	Dexamethason	8 mg		p.o.		alternativ 8mg i.v.
64, 78	+6h	Mesna/Uromitexan®	300 mg/m ²		p.o.		alternativ i.v. 150mg/m ² bei +8h
67, 81	1-0-0-0	Pegfilgrastim/Neulasta®	6 mg		s.c.		
71-91	1-0-1-0	Ciprofloxacin/Ciprobay®	500 mg		p.o.		Tag 7-13 nach jeder CHLIP-Gabe bis Leukocyten >1000/ μ l oder Neutrophile >500/ μ l
71-91	1-1-1-1	Amphotericin B-Susp./Ampho-Moronal®	100 mg		p.o.		Tag 7-13 nach jeder CHLIP-Gabe bis Leukocyten >1000/ μ l oder Neutrophile >500/ μ l Suspension, nach jeder Mahlzeit ab Tag 7 nach jeder CHLIP-Gabe bis Leukocyten >1000/ μ l oder Neutrophile >500/ μ l 100mg = 1 Pipette à 1ml

Bedarfsmedikation Antiemetika, Antimykotika, antiseptische Mundspüllösung (Hexoral®), Patienten mit HBV-Infektion: Lamivudin (100mg/d für ein Jahr), Gabapentin (bei neuropathischen Schmerzen), Macrogole (Obstipationsprophylaxe)

Kontrollen körperliche Untersuchung, Blutbild, Kreatinin, Bilirubin, CRP

Dosisreduktion siehe Studienprotokoll: moderate Niereninsuffizienz (GFR 10-50ml/min): Cyclophosphamid auf 75%, schwere Niereninsuffizienz (GFR <10ml/min): Cyclophosphamid auf 50%, Doxorubicin auf 75%, Leberfunktionsstörung: Doxorubicin um 50%, Cyclophosphamid um 25%, Vincristin um 50%, anhaltende nicht-hämatologische Vincristin-abhängige Toxizitäten Grad 2: Vincristin auf 50% (keine Reeskalation), bei Leukozyten <2000/mm³, Neutrophilen <1,0x10⁹/l und Thrombozyten <75000/mm³ nach d22, bei Verzögerung >7 Tage siehe Studienprotokoll

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: max. Summendosis: 550mg/m²

Erfolgsbeurteilung 2 Monate nach Ende Bestrahlung (PET/CT) Restaging (RE 3)

Literatur Studienprotokoll Optimal Studie

Diese Zytostatikatherapie birgt leichte Risiken und ist Bestandteil der Studie **Optimal-Studie** (www.kml.clinicalsite.org/de/cat/511/trial/1538). 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.

060501_0742_3 Optimal Favourable FDG-PET negativ Arm A/B (F-A/F-B) Konsolidierung **Indikation: aggressives B-NHL (CD20+)** **ICD-10: C82-C88**

Hinweis: Optimal Studie >60 Jahre Favourable Prognose Rituximab

Chemotherapie

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer initial	Bemerkungen
63, 77, 91, 105	0	Rituximab	375 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	50mg/h	siehe Memokasten



Zyklusdiagramm Rituximab

Begleitmedikation aus Induktionsphase bis 4 Wochen nach Ende der letzten CHOP-/CHLIP-Gabe fortführen: Aciclovir 400mg p.o. (1-0-0-0) Cotrim forte 960 mg p.o. (1-0-1-0; Sa, So)

Therapieübersicht **Konsolidierung**
Arm F-A/F-B:
 Woche 9, Tag 7 = Protokolltag 63
 Woche 11, Tag 7 = Protokolltag 77
 Woche 13, Tag 7 = Protokolltag 91
 Woche 15, Tag 7 = Protokolltag 105

Infusionsgeschwindigkeit Rituximab:
Erstgabe: beginnen mit 50mg/h für 30min; danach bei guter Verträglichkeit alle 30min um 50mg/h steigern bis max. 400mg/h
Folgegaben bei komplikationsfreier Erstgabe: Gesamtdosis innerhalb 90min geben
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 mit halbiertes Infusionsgeschwindigkeit der Erstgabe

Obligate Prä- und Begleitmedikation

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
63, 77, 91, 105	-1h	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg abs.		p.o.		Gabe 1h vor Rituximab
63, 77, 91, 105	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.	*	*während AK-Gabe
63, 77, 91, 105	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg abs.		i.v.	B	
63, 77, 91, 105	-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; Patienten mit HBV-Infektion: Lamivudin (100mg/dl für ein Jahr), FN-Risiko <10% -> je nach Risikoabwägung, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF
FN-Risiko <10%-> je nach Risikoabwägung, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF

Kontrollen körperliche Untersuchung, Blutbild, Kreatinin, Bilirubin, CRP, während Infusion; Zeichen der Unverträglichkeit, besonders bei Leukozyten >5000/µl, Harnsäure
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.

Erfolgsbeurteilung Follow up: 3 Monate nach Definitive Restaging

Literatur Studienprotokoll Optimal Studie

Diese Zytostatikatherapie birgt leichte Risiken und ist Bestandteil der Studie **Optimal-Studie** (www.kmi.clinicalsite.org/de/cat/511/trial/1538). 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.

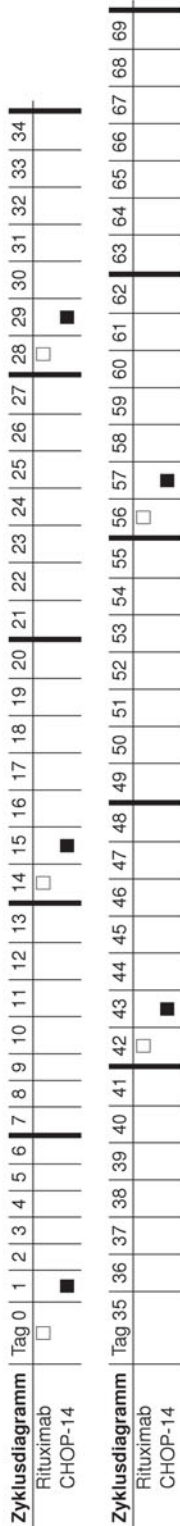
060501_0742_6 Optimal Less Favourable Arm A (LFA) Induktion **ICD-10: C82-C88**

Hinweis: Optimal Studie >60 Jahre Less Favourable Prognosis Ritover Schema

Indikation: aggressives B-NHL (CD20+)

Chemotherapie

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0, 14, 28, 42, 56, 70	0	Rituximab	375 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 50mg/h	Gabe erfolgt 2-48h vor CHOP
1, 15, 29, 43, 57, 71	0	Cyclophosphamid	750 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	
1, 15, 29, 43, 57, 71	+1h	Doxorubicin	50 mg/m ²		i.v.	B	
1, 15, 29, 43, 57, 71	+1h 15min	Vincristin	1,4 mg/m ²		i.v.	B	max. 2 mg abs.
1-5, 15-19, 29-33, 43-47, 57-61, 71-75	1-0-0-0	Prednison	100 mg abs.		p.o.		



Infusionsgeschwindigkeit Rituximab:
Erstgabe: beginnen mit 50mg/h für 30min; danach bei guter Verträglichkeit alle 30min um 50mg/h steigern bis max. 400mg/h
Folgeangaben bei komplikationsfreier Erstgabe: Gesamtdosis innerhalb 90min geben
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 mit halbiert Infusionsgeschwindigkeit der Erstgabe

Propylaxe für Patienten mit hohem Risiko für ZNS-Erkrankungen:
 Hochdosis-MTX vor dem ersten und nach dem letzten CHOP-Zyklus
 eine zusätzliche Rituximab-Gabe erfolgt am Tag vor der ersten MTX-Gabe

Vorphase d -6 - 0 (kann je nach Tumorlast und Performancesstatus verkürzt werden): Prednison 100mg p.o. Allopurinol-Gabe ausreichenden Hydratierung

Cave: Kombination Vincristin + Azole: Neurotoxizität

Obligate Prä- und Begleitmedikation

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0, 14, 28, 42, 56, 70	-1h	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg		p.o.		
0, 14, 28, 42, 56, 70	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.		während der AK-Gabe
0, 14, 28, 42, 56, 70	-30min	Clemastin/Favegil®	2 mg		i.v.	15 min	
0, 14, 28, 42, 56, 70	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	15min	vor Rituximab-Erstgabe obligat; bei Folgegaben in Abhängigkeit von Verträglichkeit
0-77	1-0-0-0	Allopurinol/Zyloric®	300 mg		p.o.		Beginn bereits vor Vorphase zur Hyperurikämie-Propylaxe mindestens bis Ende des 1. CHOP-Zyklus bzw. in Abhängigkeit der Serumharnsäurespiegel
1, 15, 29, 43, 57, 71	-30min	NaCl 0,9 %	8 mg	1000 ml	i.v.	2h	
1, 15, 29, 43, 57, 71	-30min	Dexamethason	1 mg	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	15 min	
1, 15, 29, 43, 57, 71	-30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	15 min	
1, 15, 29, 43, 57, 71	0	Mesna/Uromitexan®	150 mg/m ²		i.v.	B	

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Fortsetzung)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1, 15, 29, 43, 57, 71	+2h	Mesna/Uromitexan®	300 mg/m ²		p.o.		alternativ i.v. 150mg/m ² bei +4h
1, 15, 29, 43, 57, 71	+4h	Dexamethason	8 mg		p.o.		alternativ 8mg i.v.
1, 15, 29, 43, 57, 71	+6h	Mesna/Uromitexan®	300 mg/m ²		p.o.		alternativ i.v. 150mg/m ² bei +8h
1-77	1-0-1-0	Cotrimoxazol/Cotrim®/forte	960 mg		p.o.		Sa und So; bis 4 Wochen nach Beginn des letzten CHOP-Zyklus
1-77	1-1-1-1	Aciclovir/Zovirax®	400 mg		p.o.		bis 4 Wochen nach Beginn des letzten CHOP-Zyklus
4, 18, 32, 46, 60, 74	1-0-0-0	Pegfilgrastim/Neulasta®	6 mg		s.c.		
7-77	1-1-1-1	Amphotericin B-Susp./Ampho-Moronat®	100 mg		p.o.		Suspension, nach jeder Mahlzeit ab Tag 7 nach jeder CHOP-Gabe bis Leukocyten >1000/µl oder Neutrophile >500/µl, 100mg = 1 Pipette à 1ml
7-13, 21-27, 35-41, 49-55, 63-69, 77-83	1-0-1-0	Ciprofloxacin/Ciprobay®	500 mg		p.o.		Tag 7-13 nach jeder CHOP-Gabe (bis Leukocyten >1000/µl oder Neutrophile >500/µl)

Bedarfsmedikation Antiemetika, Antimykotika, antiseptische Mundspüllösung (Hexoral®), Patienten mit HBV-Infektion: Lamivudin (100mg/d für ein Jahr), Gabapentin (bei neurophatischen Schmerzen), Macrogole (Obstipationsprophylaxe)

Kontrollen körperliche Untersuchung, Blutbild, Kreatinin, Bilirubin, CR

Dosisreduktion siehe Studienprotokoll: moderate Niereninsuffizienz (GFR 10-50ml/min): Cyclophosphamid auf 75%, schwere Niereninsuffizienz (GFR <10ml/min): Cyclophosphamid auf 50%, Doxorubicin auf 75%, Leberfunktionsstörung: Doxorubicin um 50%, Cyclophosphamid um 25%, Vincristin um 50%, anhaltende nicht-hämatologische Vincristin-abhängige Toxizitäten Grad 2: Vincristin auf 50% (keine Reeskalation), bei Leukozyten <2000/mm³, Neutrophilen <1,0x10⁹/l und Thrombozyten <75000/mm³ nach d22, bei Verzögerung >7 Tage siehe Studienprotokoll

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; max. Summendosis: 550mg/m²

Erfolgsbeurteilung Interim Restaging Tag 15 in CHOP-Zyklus 3, Restaging Tag 19 oder 20 in CHOP-Zyklus 6 (FDG-PET)

Literatur Studienprotokoll Optimal Studie

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Fortsetzung)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1, 15, 29, 43, 57, 71	-30min	Dexamethason	8 mg	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	15 min	
1, 15, 29, 43, 57, 71	-30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	15 min	
1, 15, 29, 43, 57, 71	0	Mesna/Uromitexan®	150 mg/m ²		i.v.	B	bzw. p.o. 300mg/m ² 2h vor, 2h und 6h nach Cyclophosphamid
1, 15, 29, 43, 57, 71	+2h	Mesna/Uromitexan®	300 mg/m ²		p.o.		alternativ i.v. 150mg/m ² bei +4h
1, 15, 29, 43, 57, 71	+4h	Dexamethason	8 mg		p.o.		alternativ 8mg i.v.
1, 15, 29, 43, 57, 71	+6h	Mesna/Uromitexan®	300 mg/m ²		p.o.		alternativ i.v. 150mg/m ² bei +8h
4, 18, 32, 46, 60, 74	1-0-0-0	Pegfilgrastim/Neulasta®	6 mg		s.c.		
7-77	1-1-1-1	Amphotericin B-Susp./Ampho-Moronat®	100 mg		p.o.		Suspension, nach jeder Mahlzeit ab Tag 7 nach jeder CHLIP-Gabe bis Leukocyten >1000/µl oder Neutrophile >500/µl, 100mg = 1 Pipette à 1ml
7-13, 21-27, 35-41, 49-55, 63-69, 77-83	1-0-1-0	Ciprofloxacin/Ciprobay®	500 mg		p.o.		Tag 7-13 nach jeder CHLIP-Gabe (bis Leukocyten >1000/µl oder Neutrophile >500/µl)

Bedarfsmedikation Antiemetika, Antimykotika, antiseptische Mundspüllösung (Hexoral®), Patienten mit HBV-Infektion: Lamivudin (100mg/d für ein Jahr), Gabapentin (bei neurophatischen Schmerzen), Macrogole (Obstipationsprophylaxe)

Kontrollen körperliche Untersuchung, Blutbild, Kreatinin, Bilirubin, CR

Dosisreduktion siehe Studienprotokoll: moderate Niereninsuffizienz (GFR 10-50ml/min): Cyclophosphamid auf 75%, schwere Niereninsuffizienz (GFR <10ml/min): Cyclophosphamid auf 50%, Doxorubicin auf 75%, Leberfunktionsstörung: Doxorubicin um 50%, Cyclophosphamid um 25%, Vincristin um 50%, anhaltende nicht-hämatologische Vincristin-abhängige Toxizitäten Grad 2: Vincristin auf 50% (keine Reeskalation), bei Leukozyten <2000/mm³, Neutrophilen <1,0x10⁹/l und Thrombozyten <75000/mm³ nach d22, bei Verzögerung >7 Tage siehe Studienprotokoll

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: max. Summendosis: 550mg/m²

Erfolgsbeurteilung Interim Restaging Tag 15 in CHLIP-Zyklus 3, Restaging Tag 19 oder 20 in CHLIP-Zyklus 6 (FDG-PET)

Literatur Studienprotokoll Optimal Studie

Diese Zytostatikatherapie birgt leichte Risiken und ist Bestandteil der Studie **Optimal-Studie** (www.kml.clinicalsite.org/de/cat/511/trial/1538). 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.

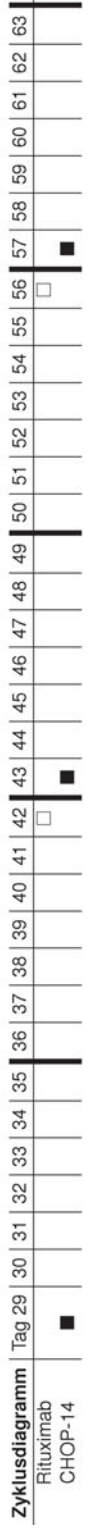
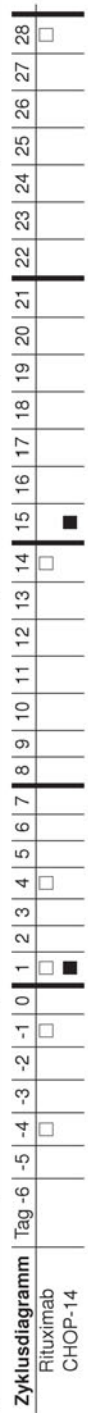
060501_0742_9 **Optimal Less Favourable Arm C (LF-C) Induktion** **ICD-10: C82-C88**

Hinweis: Optimal Studie >60 Jahre Less Favourable Prognose OPTI-R-Schema

Indikation: aggressives B-NHL (CD20+)

Chemotherapie

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
-4, (-1), 1, 4, 14, 28, 42, 56	0	Rituximab	375 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 50mg/h	Gabe erfolgt 2-48h vor CHOP
1	+2h	Cyclophosphamid	750 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	
1	+3h	Doxorubicin	50 mg/m ²		i.v.	B	
1	+3h 15min	Vincristin	1,4 mg/m ²		i.v.	B	max. 2 mg abs. bei anhaltender Müdigkeit Hydrocortison-Substitution möglich
1-5, 15-19, 29-33, 43-47, 57-61, 71-75	1-0-0-0	Prednison	100 mg abs.		p.o.		
15, 29, 43, 57, 71	0	Cyclophosphamid	750 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	
15, 29, 43, 57, 71	+1h	Doxorubicin	50 mg/m ²		i.v.	B	
15, 29, 43, 57, 71	+1h 15min	Vincristin	1,4 mg/m ²		i.v.	B	max. 2 mg abs.



Vorphase d -6 - 0 (kann je nach Tumorlast und Performancesstatus verkürzt werden): Prednison 100mg p.o., Allopurinol-Gabe ausreichenden Hydratierung

Prophylaxe für Patienten mit hohem Risiko für ZNS-Erkrankungen: Hochdosis-MTX vor dem ersten und nach dem letzten CHOP-Zyklus eine zusätzliche Rituximab-Gabe erfolgt am Tag vor der ersten MTX-Gabe

Infusionsgeschwindigkeit Rituximab:
Erstgabe: beginnen mit 50mg/h für 30min; danach bei guter Verträglichkeit alle 30min um 50mg/h steigern bis max. 400mg/h
Folgebildung bei komplikationsfreier Erstgabe: Gesamtdosis innerhalb 90min geben
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 mit halbiert Infusionsgeschwindigkeit der Erstgabe

Obligate Prä- und Begleitmedikation

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
-4, (-1), 1, 4, 14, 28, 42, 56	-1h	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg		p.o.		
-4, (-1), 1, 4, 14, 28, 42, 56	-30min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.		für Dauer von AK- und CTX-Gabe
-4, (-1), 1, 4, 14, 28, 42, 56	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.	15 min	

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Fortsetzung)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
-4, (-1), 1, 4, 14, 28, 42, 56	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	15min	vor Rituximab-Erstgabe obligat; bei Folgegaben in Abhängigkeit von Verträglichkeit
0-77	1-0-0-0	Allopurinol/Zyloric®	300 mg		p.o.		Beginn bereits vor Vorphase zur Hyperurikämie-Prophylaxe mindestens bis Ende des 1. Zyklus in Abhängigkeit der Serumharnsäurespiegel
1	+1h 30min	Dexamethason	8 mg	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	15 min	
1	+1h 30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	15 min	
1	+2h	Mesna/Uromitexan®	150 mg/m ²		i.v.	B	
1	+4h	Mesna/Uromitexan®	300 mg/m ²		p.o.		alternativ 150mg/m ² i.v. 6h nach Ende Rituximab
1	+6h	Dexamethason	8 mg		p.o.		
1	+8h	Mesna/Uromitexan®	300 mg/m ²		p.o.		alternativ 150mg/m ² i.v. 10h nach Ende Rituximab
1-77	1-1-1-1	Aciclovir/Zovirax®	400 mg		p.o.		
1-77	1-0-1-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Sa und So; bis 4 Wochen nach Beginn des letzten CHOP-Zyklus
4, 18, 32, 46, 60, 74	1-0-0-0	Pegfilgrastim/Neulasta®	6 mg		s.c.		
7-77	1-1-1-1	Amphotericin B-Susp./Ampho-Moronal®	100 mg		p.o.		Suspension, nach jeder Mahlzeit ab Tag 7 nach jeder CHOP-Gabe bis Leukozyten >1000/µl oder Neutrophile >500/µl
7-13, 21-27, 35-41, 49-55, 63-69, 77-83	1-0-1-0	Ciprofloxacin/Ciprobay®	500 mg		p.o.		Tag 7-13 nach jeder CHOP-Gabe (bis Leukozyten >1000/µl oder Neutrophile >500/µl)
15, 29, 43, 57, 71	-30min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.		für Dauer von AK- und CTX-Gabe
15, 29, 43, 57, 71	-30min	Dexamethason	8 mg	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	15 min	
15, 29, 43, 57, 71	-30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	15 min	
15, 29, 43, 57, 71	0	Mesna/Uromitexan®	150 mg/m ²		i.v.	B	bzw. p.o. 300mg/m ² 2h vor Cyclophosphamid
15, 29, 43, 57, 71	+2h	Mesna/Uromitexan®	300 mg/m ²		p.o.		alternativ 150mg/m ² i.v. 4h und 8h nach Cyclophosphamid
15, 29, 43, 57, 71	+4h	Dexamethason	8 mg		p.o.		
15, 29, 43, 57, 71	+6h	Mesna/Uromitexan®	300 mg/m ²		p.o.		alternativ 150mg/m ² i.v. 4h und 8h nach Cyclophosphamid

Bedarfsmedikation Antiemetika, Antimykotika, antiseptische Mundspüllösung (Hexoral®), Patienten mit HBV-Infektion: Lamivudin (100mg/d für ein Jahr), Gabapentin (bei neuropathischen Schmerzen), Macrogole (Obstipationsprophylaxe)

Kontrollen körperliche Untersuchung, Blutbild, Kreatinin, Bilirubin, CRP

Dosisreduktion siehe Studienprotokoll: moderate Niereninsuffizienz (GFR 10-50ml/min): Cyclophosphamid auf 75%, schwere Niereninsuffizienz (GFR <10ml/min): Cyclophosphamid auf 50%, Doxorubicin auf 75%, Leberfunktionsstörung: Doxorubicin um 50%, Cyclophosphamid um 25%, Vincristin um 50%, anhaltende nicht-hämatologische Vincristin-abhängige Toxizitäten Grad 2: Vincristin auf 50% (keine Reeskalation), bei Leukozyten <2000/mm³, Neutrophilen <1,0x10⁹/l und Thrombozyten <75000/mm³ nach d22, bei Verzögerung >7 Tage siehe Studienprotokoll

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; max. Summendosis: 550mg/m²

Erfolgsbeurteilung Interim Restaging Tag 15 in CHOP-Zyklus 3, Restaging Tag 19 oder 20 in CHOP-Zyklus 6 (FDG-PET)

Literatur Studienprotokoll Optimal Studie

Diese Zytostatikatherapie birgt leichte Risiken und ist Bestandteil der Studie **Optimal-Studie (www.kml.clinicalsite.org/de/cat/511/trial/1538)**. 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.

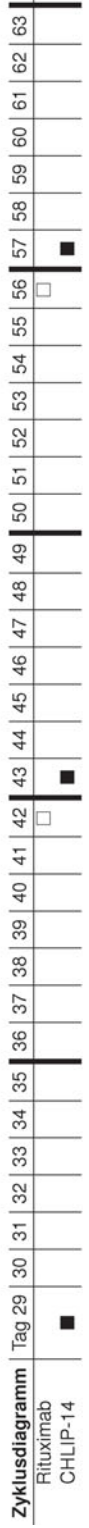
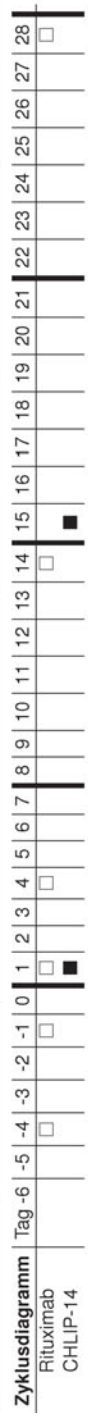
060501_0742_11 Optimal Less Favourable Arm D (LF-D) Induktion **ICD-10: C82-C88**

Hinweis: Optimal Studie >60 Jahre Less Favourable Prognosis OPTI-R-Schema

Indikation: aggressives B-NHL (CD20+)

Chemotherapie

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
-4, (-1), 1, 4, 14, 28, 42, 56	0	Rituximab	375 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 50mg/h	Gabe erfolgt 2-48h vor CHLIP
1	+2h	Cyclophosphamid	750 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	
1	+3h	Doxorubicin	50 mg/m ²		i.v.	B	
1	+3h 15min	Vincristin, liposomal (Studienmedikation)	2 mg/m ²		i.v.	1h	bei anhaltender Müdigkeit Hydrocortison-Substitution möglich
1-5, 15-19, 29-33, 43-47, 57-61, 71-75	1-0-0-0	Prednison	100 mg abs.		p.o.		
15, 29, 43, 57, 71	0	Cyclophosphamid	750 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	
15, 29, 43, 57, 71	+1h	Doxorubicin	50 mg/m ²		i.v.	B	
15, 29, 43, 57, 71	+1h 15min	Vincristin, liposomal (Studienmedikation)	2 mg/m ²		i.v.	1h	



Vorphase d -6 - 0 (kann je nach Tumorlast und Performancesstatus verkürzt werden): Prednison 100mg p.o., Allopurinol-Gabe ausreichenden Hydratierung

Cave: Kombination Vincristin + Azole: Neurotoxizität

Prophylaxe für Patienten mit hohem Risiko für ZNS-Erkrankungen: Hochdosis-MTX vor dem ersten und nach dem letzten CHOP-Zyklus eine zusätzliche Rituximab-Gabe erfolgt am Tag vor der ersten MTX-Gabe

Infusionsgeschwindigkeit Rituximab: **Erstgabe:** beginnen mit **50mg/h** für 30min; danach bei guter Verträglichkeit alle 30min um 50mg/h steigern bis max. 400mg/h

Folgegaben bei komplikationsfreier Erstgabe: Gesamtdosis innerhalb 90min geben

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, intensivmedizinische Maßnahmen. Bei Symptombesserung: langsame Wiederaufnahme mit halbiert Infusionsgeschwindigkeit der Erstgabe

Obligate Prä- und Begleitmedikation

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
-4, (-1), 1, 4, 14, 28, 42, 56	-1h	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg		p.o.		
-4, (-1), 1, 4, 14, 28, 42, 56	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.	während der AK-Gabe	
-4, (-1), 1, 4, 14, 28, 42, 56	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.	15 min	vor Rituximab-Erstgabe obligat; bei Folgegaben in Abhängigkeit von Verträglichkeit
-4, (-1), 1, 4, 14, 28, 42, 56	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	15min	

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Fortsetzung)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0-77	1-0-0-0	Allopurinol/Zyloric®	300 mg		p.o.		Beginn bereits vor Vorphase zur Hyperurikämie-Prophylaxe mindestens bis Ende des 1. CHLIP-Zyklus bzw. in Abhängigkeit der Serumharnsäurespiegel
1	+1h 30min	Dexamethason	8 mg	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	15 min	
1	+1h 30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	15 min	
1	+2h	Mesna/Uromitexan®	150 mg/m ²		i.v.	B	bzw. p.o. 300mg/m ² 2h Cyclophosphamid
1	+4h	Mesna/Uromitexan®	300 mg/m ²		p.o.		alternativ 150mg/m ² i.v. 6h nach Ende Rituximab
1	+6h	Dexamethason	8 mg		p.o.		
1	+8h	Mesna/Uromitexan®	300 mg/m ²		p.o.		alternativ 150mg/m ² i.v. 4h und 8h nach Cyclophosphamid
1-77	1-1-1-1	Aciclovir/Zovirax®	400 mg		p.o.		
1-77	1-0-1-0	Cotrimoxazol/Cotrim®/Iorte	960 mg		p.o.		Sa und So; bis 4 Wochen nach Beginn des letzten CHLIP-Zyklus
4, 18, 32, 46, 60, 74	1-0-0-0	Pegfilgrastim/Neulasta®	6 mg		s.c.		an Tag 4 nach jeder CHLIP-Gabe
7-77	1-1-1-1	Amphotericin B-Susp./Ampho-Moronat®	100 mg		p.o.		Suspension, nach jeder Mahlzeit ab Tag 7 nach jeder CHLIP-Gabe bis Leukozyten >1000/μl oder Neutrophile >500/μl
7-13, 21-27, 35-41, 49-55, 63-69, 77-83	1-0-1-0	Ciprofloxacin/Ciprobay®	500 mg		p.o.		Tag 7-13 nach jeder CHLIP-Gabe (bis Leukozyten >1000/μl oder Neutrophile >500/μl)
15, 29, 43, 57, 71	-30min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	3h	
15, 29, 43, 57, 71	-30min	Dexamethason	8 mg	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	15 min	
15, 29, 43, 57, 71	-30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	15 min	
15, 29, 43, 57, 71	0	Mesna/Uromitexan®	150 mg/m ²		i.v.	B	bzw. p.o. 300mg/m ² 2h Cyclophosphamid
15, 29, 43, 57, 71	+2h	Mesna/Uromitexan®	300 mg/m ²		p.o.		alternativ 150mg/m ² i.v. 4h und 8h nach Cyclophosphamid
15, 29, 43, 57, 71	+4h	Dexamethason	8 mg		p.o.		
15, 29, 43, 57, 71	+6h	Mesna/Uromitexan®	300 mg/m ²		p.o.		alternativ 150mg/m ² i.v. 4h und 8h nach Cyclophosphamid

Bedarfsmedikation Antiemetika, Antimykotika, antiseptische Mundspüllösung (Hexoral®), Patienten mit HBV-Infektion: Lamivudin (100mg/d für ein Jahr), Gabapentin (bei neuropathischen Schmerzen), Macrogole (Obstipationsprophylaxe)

Kontrollen körperliche Untersuchung, Blutbild, Kreatinin, Bilirubin, CRP

Dosisreduktion siehe Studienprotokoll: moderate Niereninsuffizienz (GFR 10-50ml/min): Cyclophosphamid auf 75%, schwere Niereninsuffizienz (GFR <10ml/min): Cyclophosphamid auf 50%, Doxorubicin auf 75%, Leberfunktionsstörung: Doxorubicin um 50%, Cyclophosphamid um 25%, Vincristin um 50%, anhaltende nicht-hämatologische Vincristin-abhängige Toxizitäten Grad 2: Vincristin auf 50% (keine Reeskalation), bei Leukozyten <2000/mm³, Neutrophilen <1,0x10⁹/l und Thrombozyten <75000/mm³ nach d22, bei Verzögerung >7 Tage siehe Studienprotokoll

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; max. Summendosis: 550mg/m²

Erfolgsbeurteilung Interim Restaging Tag 15 in CHOP-Zyklus 3, Restaging Tag 19 oder 20 in CHOP-Zyklus 6 (FDG-PET)

Literatur Studienprotokoll Optimal Studie

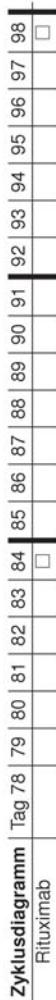
Diese Zytostatikatherapie birgt leichte Risiken und ist Bestandteil der Studie **Optimal-Studie** (www.kmi.clinicalsite.org/de/cat/511/trial/1538). Ein Studieneinschluss durch die mit der Studie betrauten Kollegen/Zentren sollte unbedingt angestrebt werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

060501_0742_7 Optimal Less Favourable Arm A/B (LFA-LF-B) Konsolidierung **ICD-10: C82-C88**

Hinweis: Optimal Studie >60 Jahre Less Favourable Prognosis RICOVER-Schema Rituximab **Indikation: aggressives B-NHL (CD20+)**

Chemotherapie

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
84, 98	0	Rituximab	375 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 50mg/h	siehe Memokasten



Begleitmedikation aus Induktionsphase bis 4 Wochen nach Ende der letzten CHOP-/CHLIP-Gabe fortführen: Aciclovir 400mg p.o. (1-0-0-0) Cotrim forte 960 mg p.o. (1-0-1-0; Sa, So)

Infusionsgeschwindigkeit Rituximab:
Ersigabe: beginnen mit 50mg/h für 30min; danach bei guter Verträglichkeit alle 30min um 50mg/h steigern bis max. 400mg/h
Folgeangaben bei komplikationsfreier Ersigabe: Gesamtdosis innerhalb 90min geben
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 mit halbiertes Infusionsgeschwindigkeit der Ersigabe

Therapieübersicht Konsolidierung
Arm LF-A/LF-B:
 Woche 12, Tag 7 = Protokolltag 84
 Woche 14, Tag 7 = Protokolltag 98

Obligate Prä- und Begleitmedikation

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
84, 98	-1h	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg abs.		p.o.		Gabe 1h vor Rituximab
84, 98	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.	*	*während AK-Gabe
84, 98	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg abs.		i.v.	B	
84, 98	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	vor Rituximab-Ersigabe obligat; bei Folgegaben in Abhängigkeit von Verträglichkeit

Bedarfsmedikation Solu-Decortin 50 mg i.v. vor und während Rituximab; Patienten mit HBV-Infektion: Lamivudin (100mg/d für ein Jahr, FN-Risiko <10% → je nach Risikoabwägung, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF
FN-Risiko <10% → je nach Risikoabwägung, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF
Kontrollen körperliche Untersuchung, Blutbild, Kreatinin, Bilirubin, CRP, während Infusion; Zeichen der Unverträglichkeit, besonders bei Leukozyten >50000/µl, Harnsäure
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.
Erfolgsbeurteilung bei FDG-PET positiv zusätzliches Restaging (RE3) 2 Monate nach Ende Bestrahlung, danach und bei FDG-PET negativ: Follow up
Literatur Studienprotokoll Optimal Studie

Diese Zytostatikatherapie birgt leichte Risiken und ist Bestandteil der Studie **Optimal-Studie (www.kml.clinicalsite.org/de/cat/511/trial/1538)**. 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.

060501_0742_10 Optimal Less Favourable Arm C/D (LF-C/LF-D) Konsolidierung **ICD-10: C82-C88**

Hinweis: Optimal Studie >60 Jahre Less Favourable Prognosis OPTI-R-Schema

Indikation: aggressives B-NHL (CD20+)

Chemotherapie

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer initial 50mg/h	Bemerkungen
91, 126, 175, 238	0	Rituximab (Studienmedikation)	375 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.		zusätzliche Information siehe Kurvenblatt

Zyklusdiagramm Rituximab	Tag 85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119
---------------------------------	--------	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Zyklusdiagramm Rituximab	Tag 120	121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131	132	133	134	135	136	137	138	139	140	141	142	143	144	145	146	147	148	149	150	151	152	153	154
---------------------------------	---------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Zyklusdiagramm Rituximab	Tag 155	156	157	158	159	160	161	162	163	164	165	166	167	168	169	170	171	172	173	174	175	176	177	178	179	180	181	182	183	184	185	186	187	188	189
---------------------------------	---------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Zyklusdiagramm Rituximab	Tag 190	191	192	193	194	195	196	197	198	199	200	201	202	203	204	205	206	207	208	209	210	211	212	213	214	215	216	217	218	219	220	221	222	223	224
---------------------------------	---------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Zyklusdiagramm Rituximab	Tag 225	226	227	228	229	230	231	232	233	234	235	236	237	238
---------------------------------	---------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Begleitmedikation aus Induktionsphase bis 4 Wochen nach Ende der letzten CHOP-/CHLP-Gabe fortführen: Aciclovir 400mg p.o. (1-0-0-0) Cotrim forte 960 mg p.o. (1-0-1-0; Sa, So)

Therapieübersicht Konsolidierung Arm LF-C/LF-D:
 Woche 13, Tag 7 = Protokolltag 91
 Woche 18, Tag 7 = Protokolltag 126
 Woche 25, Tag 7 = Protokolltag 175
 Woche 34, Tag 7 = Protokolltag 238

Infusionsgeschwindigkeit Rituximab:
Erstgabe: beginnen mit **50mg/h** für 30min; danach bei guter Verträglichkeit alle 30min um 50mg/h steigern bis max. 400mg/h
Folgegaben bei komplikationsfreier Erstgabe: Gesamtdosis innerhalb 90min geben
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 mit halbiertes Infusionsgeschwindigkeit der Erstgabe

Obligate Prä- und Begleitmedikation

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
91, 126, 175, 238	-1h	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg abs.		p.o.		Gabe 1h vor Rituximab
91, 126, 175, 238	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.	*	*während AK-Gabe
91, 126, 175, 238	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg abs.		i.v.	B	
91, 126, 175, 238	-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; Patienten mit HBV-Infektion: Lamivudin (100mg/d für ein Jahr), FN-Risiko <10% -> je nach Risikoabwägung, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF
FN-Risiko <10%-> je nach Risikoabwägung, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF
Kontrollen körperliche Untersuchung, Blutbild, Kreatinin, Bilirubin, CRP während Infusion; Zeichen der Unverträglichkeit, besonders bei Leukozyten >50000/µl, Harnsäure
Cave **Hepatitis-B-Virus-(HBV) Screening vor Behandlungsbeginn:** aktive Hepatitis-B-Erkrankung -> Kontraindikation Rituximab; positive Hepatitis-B-Serologie (HBsAg oder HbAb)-> vor Behandlungsbeginn Hepatologen konsultieren.
Erfolgsbeurteilung bei FDG-PET positiv zusätzliches Restaging (RE3) 2 Monate nach Ende Bestrahlung, danach und bei FDG-PET negativ: Follow up
Literatur Studienprotokoll Optimal Studie

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: C82-C88

060502_03 Fludarabin/Cyclophosphamid

Indikation: CLL/PLL/NHL

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-3	0	Fludarabin	25 mg/m ²	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	30min	
1-3	+30min	Cyclophosphamid	250 mg/m ²	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	

Zyklusdiagramm | Tag 1 | 2 | 3 | [...] | Wdh: 29

Fludarabin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cyclophosphamid	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

CTx mit FN-Risiko von 10-20%: Vorgehen bei der G-CSF-Gabe
 - nach CTx: 1x tgl. 5µg/kg Filgrastim s.c. bei Leukozyten < 1.000/µl bis >1.000/µl
 - Wenn unter Einbeziehung individueller Risikofaktoren für den Patienten FN-Risiko ≥ 20% => G-CSF-Primärprophylaxe erwägen/durchführen.
 - Nach durchgemachter febriler Neutropenie, in folgenden Zyklen => G-CSF-Sekundärprophylaxe
G-CSF-Primär- bzw. Sekundärprophylaxe: Entweder 24h nach CTx einmal Pegfilgrastim/Neulasta® 6mg s.c.
 - Oder: d6 nach CTx Filgrastim/Neupogen® 5µg/kg/d s.c. bis zum Durchschreiten des Nadir.

Wiederholungsinfo: sofern Neutrophile >1.500/µl und Thrombozyten >75.000/µl, maximal 6 Zyklen

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-3	-15min	Dexamethason	4 mg		i.v.	B	
1-3	0	NaCl 0,9 %		1500 ml	i.v.	4h	
1-28	1-0-0-0	Allopurinol/Zyloric®	300 mg		p.o.		plus Hydratation bei V.a. Tumorlyse
1-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Bactrim® forte	960 mg		p.o.		Mo, Mi, Fr; bis CD4- Zellzahlen > 200/ µl

Bedarfsmedikation

G-CSF/Neupogen®, Metoclopramid/Paspertin® p.o./ i.v.; Granisetron/Kevatril® p.o./ i.v., bei HSV- oder VZV-seropositiven Patienten: Prophylaxe mit Aciclovir/Zovirax® 2x200mg; Mesnal/Uromitexan® bei Zystitis-Risiko (vgl. RB5 Kap. 3.2.)

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, Leberwerte, Entzündungsparameter

Dosisreduktion bei Kreatinin 1,6-2mg/dl: Fludarabin 20mg/m², bei Kreatinin >2mg/dl Fludarabin 15mg/m²; bei Zystitis Grad 2-4 Cyclophosphamid 200mg/m²

Erfolgsbeurteilung nach 3 Zyklen

Wiederholung Tag 29, sofern Neutrophile >1.500/µl und Thrombozyten >75.000/µl, maximal 6 Zyklen

Literatur Catovsky D et al. Lancet. 2007; 370:230-39.

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: C82-C88
Indikation: NHL (CLL/PLL)
FCR

Chemotherapie (Zyklus 1)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0	0	Rituximab	375 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 50mg/h	ab Zyklus 2: 500mg/m ²
1-3	0	Fludarabin	25 mg/m ²	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	30min	
1-3	+30min	Cyclophosphamid	250 mg/m ²	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	

Zyklusdiagramm

Rituximab 375mg/m² (Zyklus 1) Tag 0 1 2 3 [...] Wdht: 28

Rituximab 500mg/m² (ab Zyklus 2) Tag 0 1 2 3

Fludarabin

Cyclophosphamid

Wiederholungsinfo: für 6 Zyklen

CTX mit FN-Risiko von 10-20%: Vorgehen bei der G-CSF-Gabe
 - nach CTX: 1x Igl. 5µg/kg Filgrastim s.c. bei Leukozyten < 1 000/µl bis > 1 000/µl
 - Wenn unter Einbeziehung individueller Risikofaktoren für den Patienten
FN-Risiko ≥ 20% => G-CSF-Primärprophylaxe erwägen/durchführen.
 - Nach durchgemachter febriler Neutropenie, in folgenden Zyklen => **G-CSF-Sekundärprophylaxe**
G-CSF-Primär- bzw. Sekundärprophylaxe: Entweder 24h nach CTX einmal Pegfilgrastim/Neulasta® 6mg s.c.
 - Oder: ab nach CTX Filgrastim/Neupogen® 5µg/kg/d s.c. bis zum Durchschreiten des Nadir.

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: habitierte Inf.-geschwindigkeit der Erstgabe.

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0	1-0-0-0	Omeprazol/Anitra®	20 mg		p.o.		
0	1-0-0-0	Allopurinol/Zyloric®	300 mg		p.o.		
0	-1h	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg		p.o.		
0	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.		während Rituximab
0	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	vor Rituximab-Erstgabe obligat; bei Folgegaben in Abhängigkeit von Verträglichkeit
0	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.	15min	
0-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo, Mi, Fr; bei CD4-Zellzahlen < 200/µl PJP-Prophylaxe
0-28	1-1-1-0	Aciclovir/Aciclovir ratio®	200 mg		p.o.		3x/Woche bei CD4-Zellzahlen < 200/µl
1-3	-30min	NaCl 0,9 %		1500 ml	i.v.	4h	
1-3	-30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	15min	
1-3	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	

Chemotherapie (Zyklus 2-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0	0	Rituximab	500 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	siehe Memokasten	
1-3	0	Fludarabin	25 mg/m ²	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	30min	
1-3	+30min	Cyclophosphamid	250 mg/m ²	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	

Zyklusdiagramm	Tag 0	1	2	3	[...]	Wdh: 28
Rituximab 375mg/m ² (Zyklus 1)	<input type="checkbox"/>					
Rituximab 500mg/m ² (ab Zyklus 2)	<input checked="" type="checkbox"/>					
Fludarabin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Cyclophosphamid	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		

Wiederholungsinfo: für 6 Zyklen

CTX mit FN-Risiko von 10-20%: Vorgehen bei der G-CSF-Gabe
 - nach CTX: 1x tgl. 5µg/kg Filgrastim s.c. bei Leukozyten < 1 000/µl
 - Wenn unter Einbeziehung individueller Risikofaktoren für den Patienten
FN-Risiko ≥ 20% => G-CSF-Primärprophylaxe erwägen/durchführen.
 - Nach durchgemachter febriler Neutropenie, in folgenden Zyklen => **G-CSF-Sekundärprophylaxe**
G-CSF-Primär- bzw. Sekundärprophylaxe: Entweder 24h nach CTX einmal Pegfilgrastim/Neulasta® 6mg s.c.
 - Oder: db nach CTX Filgrastim/Neupogen® 5µg/kg/d s.c. bis zum Durchschreiten des Nadir.

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 (Zyklus 2-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzeldosis pro Gabe	Trägerförsung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0	1-0-0-0	Omeprazol/Antra®	20 mg		p.o.		
0	1-0-0-0	Allopurinol/Zyloric®	300 mg		p.o.		
0	-1h	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg		p.o.		
0	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.	während Rituximab	
0	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	vor Rituximab-Erstgabe obligat; bei Folgegaben in Abhängigkeit von Verträglichkeit
0	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.	15min	
0-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo, Mi, Fr; bei CD4-Zellzahlen < 200/µl PJP-Prophylaxe
0-28	1-1-1-0	Aciclovir/Aciclovir ratio®	200 mg		p.o.		3x/Woche bei CD4-Zellzahlen < 200/µl
1-3	-30min	NaCl 0,9 %		1500 ml	i.v.	4h	
1-3	-30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	15min	
1-3	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	

Bedarfsmedikation

Metoclopramid p.o./i.v., Granisetron 1mg i.v., Mesna/Uromitexan® bei Zystitis-Risiko (vgl. RB5 Kap. 3.2.), Allopurinol bei hoher Tumorlast

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, Leberwerte, Entzündungsparameter

Dosisreduktion bei Kreatinin 1,6-2mg/dl; Fludarabin 20mg/m², bei Krea > 2mg/dl Fludarabin 15mg/m²; bei Zystitis Grad 2-4 Cyclophosphamid 200mg/m²

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.

Therapievoraussetzung Neutrophile > 1 500/µl und Thrombozyten > 75 000/µl

Erfolgsbeurteilung nach 2 oder 3 Zyklen (siehe iwCLL-Kriterien)

Wiederholung Tag 28. für 6 Zyklen

Literatur Hallek M et al. Lancet. 2010: 376:1164-74.

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.

060501_18 PEP-C

Indikation: refraktäre NHL

ICD-10: C82- C85

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	1-0-0-0	Prednison/Decortin®	20 mg abs.		p.o.		kontinuierliche Gabe bis Leuk. $<3,0 \times 10^9/l$, dann s. DR
1	0-1-0-0	Cyclophosphamid	50 mg abs.		p.o.		kontinuierliche Gabe bis Leuk. $<3,0 \times 10^9/l$, dann s. DR
1	0-0-1-0	Etoposid/Lastet® (oral / Kapseln)	50 mg abs.		p.o.		kontinuierliche Gabe bis Leuk. $<3,0 \times 10^9/l$, dann s. DR
1	0-0-0-1	Procabazin	50 mg abs.		p.o.		kontinuierliche Gabe bis Leuk. $<3,0 \times 10^9/l$, dann s. DR

Achtung: bei Pat. 61-80:
Antivirale Prophylaxe (Aciclovir
4x200mg p.o.)

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Bacirim® forte	960 mg		p.o.		Mo Mi Fr, bis 4 Wochen nach Therapieende
1	0-0-1-0	Omeprazol/Antra®	20 mg		p.o.		kontinuierliche Gabe
1	0-0-0-1	Ondansetron/Zofran®	4 mg		p.o.		kontinuierliche Gabe

Bedarfsmedikation

Metoclopramid/Paspertin® p.o. oder i.v. bei Unverträglichkeit Ersatz durch HT₃-Antagonisten; Famotidin/Peptidul® mite 20mg abends, Sucralfat/Ulcogant®, Pamidronat/Aredia®

Kontrollen

Blutbild, Elektrolyte, Blutzucker, Blutdruck, Retentionswerte, Diurese, Neurotoxizität

Dosierung

Therapiepause bis Durchschreiten des Nadirs. Anschließend patienten-individueller Zeitplan (Applikation variabel z.B. Gabe 2x/Woche, 5x/Woche, jeden 2. Tag) ohne Dosisreduktion der Zytostatika mit Zielwert der Leukozyten $> 3,0 \times 10^9/l$

Erfolgsbeurteilung

alle 4 Wochen

Literatur

Coleman M et al. Leukemia Lymphoma. 2008; 49:447-450; Coleman M et al. Cancer. 2008; 112:2228-32.

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.

060501_11 Bendamustin **Indikation: NHL** **ICD-10: C82-88**

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-2	0	Bendamustin	100 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	mit anderen Lösungen inkompatibel

Zyklusdiagramm | Tag 1 | 2 | [...] | Wdh: 29

Bendamustin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Wiederholungsinfo: bis zum Erreichen einer CR, 4 bis maximal 6 Zyklen. Bei Progredienz Therapieabbruch frühestens nach dem 2. Zyklus

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-2	-30min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	2h	
1-2	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	
1-2	-30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	
1-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Bei CD4-Zellzahlen < 200/µl PJP-Prophylaxe: Mo,Mi,Fr

Bedarfsmedikation Metoclopramid/Paspertin® p.o. oder i.v., bei Unverträglichkeit HT₃-Antagonisten
FN-Risiko 10-20% -> je nach Risikoabwägung als Primärprophylaxe, bei FN im 1. Zyklus als Sekundärprophylaxe, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF
Kontrollen Blutbild, Leber- und Nierenfunktion, Serumelektrolyte, Gesamteiweiß, Immunstatus
Dosisreduktion Bei Auftreten einer hämatologischen Toxizität vom WHO-Grad IV (Granulozyten < 0,5/nl über 2 Tage und/oder Thrombozyten < 25/nl über 2 Tage): in den folgenden Zyklen die Dosis um 25% reduzieren auf 75mg/m² i.v. Tag 1 und 2. Diese Dosisreduzierungen gelten nicht bei Zytopenien infolge der Knochenmarkinfiltration
Therapievoraussetzung Granulozyten mindestens 1 500/µl; CD4-Lymphozyten mindestens 100 000/µl sowie GFR > 30 ml/min und Ausschluss schwerer Leberparenchymschäden
Erfolgsbeurteilung frühestens nach 2 Zyklen; 4 Wochen nach Abschluss des letzten Zyklus erfolgt eine Knochenmarkpunktion
Wiederholung Tag 29, bis zum Erreichen einer CR, 4 bis maximal 6 Zyklen. Bei Progredienz Therapieabbruch frühestens nach dem 2. Zyklus
Literatur Knauf WU et al. J Clin Oncol. 2009; 27:4378-84; adaptiert nach: Friedberg JW et al. J Clin Oncol. 2008; 26:204-10; Kahn BS et al. Cancer. 2010; 116(1):106-14.

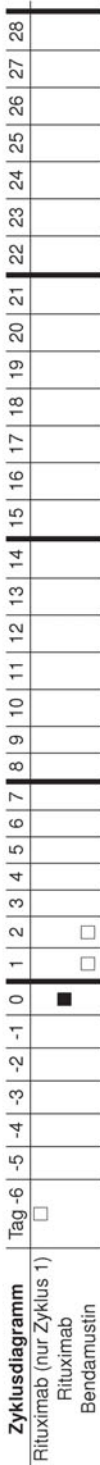
Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.
ICD-10: C82-88

060501_17 R-Bendamustin
Indikation: NHL, (Indolente) Lymphome

Hinweis: Rituximab / Bendamustin

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
-6	0	Rituximab	375 mg/m ²	500 mg/m ² NaCl 0,9%	i.v.	initial 50mg/h	nur Zyklus 1 (Vorphase); nur bei CD20-positivem NHL
0	0	Rituximab	375 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 50mg/h	nur bei CD20-positivem NHL
1-2	0	Bendamustin	90 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	mit anderen Lösungen inkompatibel



Wiederholungsinfo: R an d28, Bendamustin d29; Anzahl Zyklen: (4) - 6 bevorzugt

Rituximab
 bei initial guter Verträglichkeit; verkürzte Infusionszeit möglich 20% der Dosis: 30min 80% der Dosis: 60min
Bendamustin-Dosis:
 Bei medizinisch weniger komorbiden Patienten +ED aggressives B-NHL sind auch Bendamustin-Dosen von 100-120mg/m² an d1 und d2 möglich

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. Glukokortikoid, intensivmed. Maßnahmen. Bei Symptombesserung langsame Wiederaufnahme: halbierte Inf.-geschwindigkeit der Erstgabe.

CTX mit FN-Risiko von 10-20%: Vorgehen bei der G-CSF-Gabe
 - nach CTX: 1x tgl. 5µg/kg Filgrastim s.c. bei Leukozyten < 1.000/µl bis >1.000/µl
 - Wenn unter Einbeziehung individueller Risikofaktoren für den Patienten **FN-Risiko ≥ 20%** => G-CSF-Primärprophylaxe erwägen/durchführen.
 - Nach durchgemachter febriler Neutropenie, in folgenden Zyklen => **G-CSF-Sekundärprophylaxe**
G-CSF-Primär- bzw. Sekundärprophylaxe: Entweder 24h nach CTX einmal Pegfilgrastim/Neulasta® 6mg s.c.
 - Oder: d6 nach CTX Filgrastim/Neupogen® 5µg/kg/d s.c. bis zum Durchschreiten des Nadir.

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
-6, 0	-1h	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg		p.o.		
-6, 0	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.		während der Rituximabgabe
-6, 0	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.	B	
-6, 0	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	vor Rituximab-Erstgabe obligat; bei Folgegaben in Abhängigkeit von Verträglichkeit
0-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo, Mi, Fr; bei CD4-Zeitzahlen < 200/µl PJP-Prophylaxe
1-2	-30min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	2h	
1-2	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	
1-2	-30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	

Bedarfsmedikation

Metoclopramid/Paspertin® p.o. oder i.v., bei Unverträglichkeit HT₃-Antagonisten

FN-Risiko

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

Kontrollen

Blutbild, Leber- und Nierenfunktion, Serumelektrolyte, Gesamteiweiß, Immunstatus

Dosisreduktion

Bei Auftreten einer hämatologischen Toxizität vom WHO-Grad IV (Granulozyten < 0,5/nl über 2d und/oder Thrombozyten < 25/nl über 2d): in den folgenden Zyklen die Dosis um 25% reduzieren Tag 1 und 2. Diese Dosisreduktionen gelten nicht bei Zytopenien infolge der Knochenmarkinfiltration.

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.

Therapievoraussetzung

Granulozyten mindestens 1 500/µl; CD4-Lymphozyten mindestens 100/µl und Thrombozyten mindestens 100 000/µl sowie GFR > 30 ml/min und Ausschluss schwerer Leberparenchymschäden

Erfolgsbeurteilung

nach 2 Zyklen

Wiederholung

R an d28, Bendamustin d29; Anzahl Zyklen: (4) - 6 bevorzugt

Literatur

Horn J et al. Annals of Hematology. 2012; 91:1579-1586; Rummel MJ et al. The Lancet.2013;381(9873):1203-10

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.
060505_02 Zevalin + Rituximab ICD-10: C83.1
Hinweis: 90Y-Ibrutumomab-Tiuxetan/Rituximab **Indikation: Follikuläres Lymphom/Mantelzelllymphom**

Chemotherapie

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1, 8	0	Rituximab	250 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9 %	i.v.	initial 50mg/h	
8	Gabe	90Y-Ibrutumomab-Tiuxetan /Zevalin®	14,8 MBq/kg		i.v.	10min	direkt im Anschluss

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.

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

Achtung:
 Kontraindikation bei Knochenmarknitration > 25%

Zevalin-Lieferung nur mittwochs

Obligate Prä- und Begleitmedikation

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1, 8	-1h	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg abs.		p.o.		vor Rituximab-Gabe
1, 8	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg abs.		i.v.	B	vor Rituximab-Gabe
1, 8	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	15min	vor Rituximab-Erstgabe obligat; bei Folgegaben in Abhängigkeit von Verträglichkeit
1, 8	0	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.		während der Chemogabe

Erfolgsbeurteilung nach 6 Wochen und nach 3, 6, 9, 12 Monaten

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

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

Kontrollen Blutbild, klinische Chemie, während der Gabe von Rituximab oder Zevalin Zeichen einer Unverträglichkeit/Anaphylaxie

Dosisreduktion bei Thrombozyten < 150 000/µl oder bei Zustand nach autologer PBSZT DR von Zevalin auf 11,1MBq/kg (0.4mCi/kg)

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 Maximaldosis von Zevalin: 1184MBq, bei Thrombozyten 100 000-150 000/µl: 888MBq

Wiederholung keine

Literatur Wang M, JCO. 2009; 27(31):5213-8

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.

060505_03 BDR **ICD-10: C88**

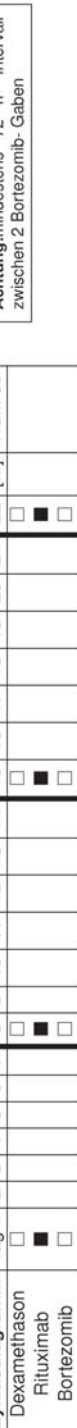
Hinweis: Bortezomib/Dexamethason/Rituximab

Indikation: Waldenström Makroglobulinämie

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1, 8, 15, 22	0	Dexamethason	40 mg		i.v.	15min	
1, 8, 15, 22	+15min	Rituximab	375 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 50mg/h	
1, 8, 15, 22	+1h	Bortezomib	1,3 mg/m ²	unverdünn	s.c.	B	

Zyklusdiagramm



Pamidronat 60mg i.v. alle 4 Wochen über 2-3h (Anfang mit Woche 3)

Dosisreduktion Bortezomib hämatologische Toxizität (insbesondere Thrombopenie)	Neuropathie
Grad 1/2: keine Dosisreduktion (DR)	Grad 1: keine DR
Grad 3: keine DR, ggf. Transfusion, Behandlungsrisiko abwägen	Grad 1+Schmerzen oder Gr 2: DR 1mg/m ²
Grad 4: Pause, Beginn mit 25% DR nach Erholung	Grad 2+Schmerzen oder Gr 3: Pause, dann 0,7mg/m ² u. 1x wöchentlich
	Grad 4: Abbruch

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	1-0-0-0	Pantoprazol/Pantozol®	20 mg		p.o.		
1	1-0-0-0	Allopurinol/Zyloric®	300 mg		p.o.		
1, 8, 15, 22	-1h	Paracetamol	1 000 mg		p.o.		
1, 8, 15, 22	-30min	NaCl 0,9%		500 ml	i.v.		während Chemo- und Antikörper-Gabe
1, 8, 15, 22	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.	15min	
1-35	1-0-0-0	Aciclovir/Aciclovir ratio®	400 mg		p.o.		kontinuierlich
1-35	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg abs.		p.o.		Mo,Mi,Fr

Bedarfsmedikation Loperamid/ImodiumN®, Granisetron/Kevatri®, Sucralfat/Ulcogant®, Solu-Decortin® 50mg

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

Kontrollen Peripheres Blutbild, Elektrolyte, Retentionswerte, Harnsäure, Leberwerte, Gesamteinweiß, Albumin, Paraprotein-diagnostik, bei Rituximab-Infusion: Zeichen der Unverträglichkeit/Anaphylaxie

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

Wiederholung Tag 36.

Literatur adaptiert nach Dimopoulos MA et al. Blood.2013;122:3276-3282

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: C88

Indikation: Morbus Waldenström

060505_04 Ibrutinib

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-28	1-0-0-0	Ibrutinib	420 mg abs.		p.o.		3 Kapseln einmal täglich zur gleichen Tageszeit

Auftreten der Toxizität	Dosismodifikation nach Abklingen
Zum 1. Mal	Wiederaufnahme mit 420mg täglich
Zum 2. Mal	Wiederaufnahme mit 280mg täglich
Zum 3. Mal	Wiederaufnahme mit 140mg täglich
Zum 4. Mal	Therapieabbruch

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

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
1-28	1-0-0-0	Aciclovir/Aciclovir ratiopharm	400 mg		p.o.		

Kontrollen

Blutbild, Nieren- und Leberfunktion, Harnsäure, Anzeichen Blutungen, Infektionen progressive multifokale Enzephalopathie, Tumolyse Syndrom, sekundäre Primär malignome, Anzeichen von Vorhofflimmern, EKG vor Therapiebeginn bei Patienten mit kardialen Risikofaktoren oder Vorhofflimmern in der Anamnese und während der Therapie falls klinisch indiziert

Dosisreduktion

Bei moderater Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse A): Reduktion auf 140mg täglich, keine Anwendung bei starker Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse B + C), bei hämatologischer Toxizität (> Grad 3 Neutropenie mit Fieber/Infektion oder Grad 4); Therapieunterbrechung bis Besserung auf Grad 1 oder Ausgangswert, Therapiewiederaufnahme mit Anfangsdosis, bei Wiederauftreten: Dosisreduktion siehe Tabelle; nicht-hämatologische Toxizität: > Grad 3 Therapieunterbrechung bis Besserung auf Grad 1 oder Ausgangswert, Therapiewiederaufnahme mit Anfangsdosis, bei Wiederauftreten: Dosisreduktion siehe Tabelle, bei gleichzeitiger Anwendung von starken/moderaten CYP3A4-Inhibitoren: Dosisreduktion auf 140mg siehe Wechselwirkungen

Cave

Vor und nach einem chirurgischen Eingriff in Abhängigkeit von Eingriff + Blutungsrisiko: Therapieunterbrechung für mind. 3-7 Tage

Wechselwirkungen

Keine gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren: bei gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Ketoconazol, Rifonvir, Clarithromycin): Dosisreduktion Ibrutinib auf 140mg täglich oder Therapieunterbrechung bis zu 7 Tage, bei gleichzeitiger Anwendung moderater CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Aprepitant, Ciprofloxacin): Dosisreduktion Ibrutinib auf 140mg + engmaschige Überwachung, bei gleichzeitiger Anwendung von schwachen CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Azithromycin): engmaschige Überwachung, gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenyoin) vermeiden, **keine gleichzeitige Einnahme von Grapefruit- oder Bitterorange-Präparaten**; gleichzeitige Einnahme von Warfarin, Vitamin-K-Antagonisten, Fischöl und Vitamin-E-Präparate vermeiden; Vorsicht bei gleichzeitiger Anwendung von Protonenpumpenhemmern/Antacida

Wiederholung

kontinuierlich oder bis zur Progression der Erkrankung oder dem Auftreten von Unverträglichkeiten

Literatur

Treon S. et al. N Engl J Med 2015; 372:1430-40, Fachinformation Ibrutinib

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.

ICD-10: C82-C88

Indikation: NHL

CHOP-21

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	0	Cyclophosphamid	750 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	
1	+1h	Doxorubicin	50 mg/m ²	unverdünn	i.v.	B15min	
1	+1h 15min	Vincristin	1,4 mg/m ²	unverdünn	i.v.	B	max. 2mg absolut
1-5	1-0-0-0	Prednison/Decortin®	100 mg abs.		p.o.		

Inkompatibilität:
Doxorubicin ↔ Vincristin
(y-site kompatibel)

Achtung: bei Pat. 61-80J:
Antivirale Prophylaxe (Aciclovir 4x200mg p.o.)

Genauer Ablauf siehe auch **Übersichtsschema zur G-CSF-Gabe bei Mobilisierungsprotokollen** im Blauen Buch (→ Teil 2 Standardisierte Vorgehensweisen → Anti-Tumor und Supportiv-Therapie → GCSF/EPO)

FN-Risiko >20 %:
entweder **d4** Primärprophylaxe mit Pegfilgras-
tim/Neulasta® 6mg s.c. einmalig oder **ab d4** Fil-
gras-
tim/Neupogen® 5µg/kg/d s.c. tägl. bis Durch-
schreiten des Nadir
**Bei Stammzellmobilisierung: Filgras-
tim-Gabe vor geplanter Leukaphere ab d6: 5µg/kgKG/d**
s.c. morgens (>70kg: 480µg,<70kg:300µg) bis
Ende der Apherese.

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	-30min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	2h	kontinuierlich
1	-30min	Dexamethason	8 mg	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	15min	
1	-30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg	100 ml NaCl 0,9 %	i.v.	15min	
1	0	Mesna/Uromitexan®	150 mg/m ²		i.v.	B	
1	+2h	Mesna/Uromitexan®	300 mg/m ²		p.o.		i.v. Gabe 150mg/m ² : 2h später als oral
1	+4h	Dexamethason	8 mg		p.o.		
1	+6h	Mesna/Uromitexan®	300 mg/m ²		p.o.		i.v. Gabe 150mg/m ² : 2h später als oral
1-21	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Bactrim® forte	960 mg		p.o.		Mo, Mi, Fr, bis 4 Wochen nach letztem Zyklus/o. CD4-Zellzahlen>200/µl

Bedarfsmedikation Metoclopramid/Paspertin® p.o. oder i.v., bei Unverträglichkeit Ersatz durch HT₃-Antagonisten; Famotidin/Pepdul® mite 20mg abends, Sucralfat/Ulcogant®

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

Kontrollen Herzfunktion, Blutbild, Elektrolyte, Blutzucker, Leberwerte, Retentionswerte, eGFR, Diurese, Neurotoxizität

Dosisreduktion bei Leukozyten <1 000/µl und/oder Thrombozyten <75 000/µl an 2 Tagen DR des nächsten Zyklus wie folgt: 1. DR Doxorubicin 40mg/m², Cyclophosphamid 600 mg/m². Bei erneutem Unterschreiten der genannten Leukozyten- bzw. Thrombozytenzahlen weitere Dosisreduktion: 2. DR: Doxorubicin 30mg/m² und Cyclophosphamid 450 mg/m²; 3. DR: Doxorubicin 20mg/m², Cyclophosphamid 300 mg/m²

Cave Anthrazykline → Gefahr der Kardiotoxizität, Herzecho.

Summendosis Doxorubicin: Gefahr der Kardiotoxizität; maximale Summendosis: 550mg/m²

Erfolgsbeurteilung nach 2 Zyklen

Wiederholung Tag 22.

Literatur McKelvey EM et al. Cancer. 1976; 38:1484-1493; Balducci L et al. Oncology (Hunting). 2000; 14:221-227.

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.

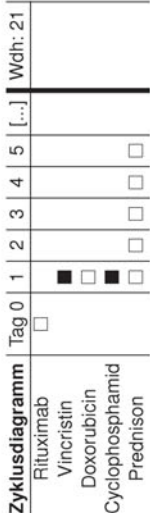
ICD-10: C82-C88

Indikation: hochmalignes NHL

060501_14 R-CHOP-21

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0	0	Rituximab	375 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 50mg/h	24-4h vor CTX; nur bei CD20-positivem NHL
1	0	Cyclophosphamid	750 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	
1	+1h	Doxorubicin	50 mg/m ²	unverdünn	i.v.	B15min	
1	+1h 15min	Vincristin	1,4 mg/m ²	unverdünn	i.v.	B	max. 2mg abs.
1-5	1-0-0-0	Prednison/Decortin®	100 mg abs.		p.o.		



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. Glukokortikoid, intensivmed. Maßnahmen. Bei Symptombesserung langsame Wiederaufnahme: halbierte Inf.-geschwindigkeit der Erstgabe.

Summendosis Doxorubicin: Gefahr der Kardiotoxizität; max. Summendosis: 550mg/m²
FN-Risiko >20 %: entweder **d4 post CTX** Primärprophylaxe mit Pegfilgrasim/Neulasta® 6mg s.c. einmalig oder **ab d4 post CTX** Filgrasim/Neupogen® 5µg/kg/d s.c. tägl. bis Durchschreiten des Nadir
Achtung: bei Pat. 61-80J: Antivirale Prophylaxe (Aciclovir 4x200mg p.o.)

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0	1-0-0-0	Pantoprazol/Pantozol®	20 mg		p.o.		
0	1-0-0-0	Allopurinol/Zyloric®	300 mg		p.o.		
0	-1h	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg		p.o.		
0	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.	15min	während der AK-Gabe
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
0-21	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Bactrim® forte	960 mg		p.o.		Mo, Mi, Fr; bis Therapieende/o. CD4-Zellzahlen>200/µl
1	-30min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	2h	bzw. zu Hause p.o.
1	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	15min	
1	-30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg	100 ml NaCl 0,9 %	i.v.	15min	
1	0	Mesna/Uromitexan®	150 mg/m ²		i.v.	B	p.o. Gabe: 300mg/m ² 2h vor i.v.
1	+2h	Mesna/Uromitexan®	300 mg/m ²		p.o.		i.v. Gabe: 150mg/m ² 2h nach p.o.
1	+4h	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	bzw. zu Hause p.o.
1	+6h	Mesna/Uromitexan®	300 mg/m ²		p.o.		i.v. Gabe: 150mg/m ² 2h nach p.o.

Erfolgsbeurteilung Staging nach 4 Zyklen

Bedarfsmedikation Metoclopramid/Paspertin® p.o./i.v., bei Unverträglichkeit Ersatz durch HT₃-Antagonisten; Pantoprazol/Pantozol®40mg, Sucralfat/Ulcogant®, Ciprobay® 500mg bei Lc < 1 000/µl
FN-Risiko >20% -> Primärprophylaxe mit Filgrasim/Neupogen® oder Pegfilgrasim/Neulasta®, siehe Kurztabelle/Leitlinien G-CSF
Kontrollen Herzecho., Blutbild, Elektrolyte, BZ, Leber, Retentionswerte, eGFR, Diurese, Neurotoxizität, Rituximab; Zeichen einer Unverträglichkeit/Anaphylaxie bei Verzögerung > 7 Tage siehe Protokoll
Dosisreduktion bei Verzögerung > 7 Tage siehe Protokoll
Cave **Hepatitis-B-Virus-(HBV) Screening vor Behandlungsbeginn:** aktive Hepatitis-B-Erkrankung -> Kontraindikation Rituximab; positive Hepatitis-B-Serologie (HBsAg oder HBeAg) -> vor Behandlungsbeginn Hepatologen konsultieren.

Summendosis Doxorubicin: Gefahr der Kardiotoxizität; maximale Summendosis: 550mg/m²
Wiederholung Tag 21.
Literatur Collier et al. NEJM. 2002; 346(4):235-42; Provencio M et al. Ann Oncol. 2006; 17(6):1027-8; Pfeundscher M et al. Blood. 2004; 104:634-41

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.

ICD-10: C82-C88

Indikation: **hochmalignes NHL**

060501_09 CHOP-14

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	0	Cyclophosphamid	750 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	
1	+1h	Doxorubicin	50 mg/m ²	unverdünnt	i.v.	B15min	
1	+1h 15min	Vincristin	1,4 mg/m ²	unverdünnt	i.v.	B	max. 2mg absolut
1-5	1-0-0-0	Prednison/Decortin®	100 mg abs.		p.o.		

Zyklusdiagramm



FN-Risiko >20 %: entweder d4 post CTx Primärprophylaxe mit Pegfilgrastim/Neulasta® 6mg s.c. einmalig oder ab d4 post CTx Filgrastim/Neupogen® 5µg/kg/d s.c. tägl. bis Durchschreiten des Nadir

Summendosis Doxorubicin: Gefahr der Kardiotoxizität; max. Summendosis: 550mg/m²

Achtung: bei Pat. 61-80J: Antivirale Prophylaxe (Aciclovir 4x200mg p.o.)

Inkompatibilität: Doxorubicin ↔ Vincristin (y-site kompatibel)

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	-30min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	2h	kontinuierlich
1	-30min	Dexamethason	8 mg	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	15min	
1	-30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg	100 ml NaCl 0,9 %	i.v.	15min	
1	0	Mesna/Uromitexan®	150 mg/m ²		i.v.	B	i.v. Gabe: 150mg/m ² 2h später als p.o.
1	+2h	Mesna/Uromitexan®	300 mg/m ²		p.o.		
1	+4h	Dexamethason	8 mg		p.o.		
1	+6h	Mesna/Uromitexan®	300 mg/m ²		p.o.		i.v. Gabe: 150mg/m ² 2h später als p.o. Mo, Mi, Fr, PJP-Prophylaxe: bis 4 Wochen nach CTx/o. bis CD4-Zellzahl>200/µl
1-15	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Bactrim® forte	960 mg		p.o.		

Bedarfsmedikation

Metoclopramid/Paspertin® p.o./i.v.; Pantoprazol/Pantozol® 40mg, Sucralfat/Ulcogan®, Ciprobay® 500mg bei Lc<1 000

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

Kontrollen Cave: Anthrazykline->Gefahr der Kardiotoxizität, Herzecho; Blutbild, Elektrolyte, BZ, Leberwerte, Retentionswerte, Kreatinin-Clearance, Diurese, Neurotoxizität

Dosisreduktion bei Verzögerung > 7 Tage siehe Protokoll

Summendosis Doxorubicin: Gefahr der Kardiotoxizität; max. Summendosis: 550mg/m²

Erfolgsbeurteilung Staging nach 4 Zyklen

Wiederholung Tag 15.

Literatur Pfreundschuh M et al. Blood. 2004; 104:634-41; Zwick et al. Annals of Oncol. 2011; 22:1872-1877.

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.

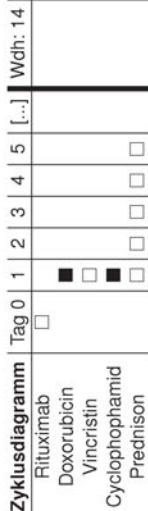
ICD-10: C82-C88

Indikation: **hochmalignes NHL 61-80J**

060501_05 R-CHOP-14

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0	0	Rituximab	375 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 50mg/h	24-4h vor CHOP-14; nur bei CD20-positivem NHL
1	0	Cyclophosphamid	750 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	
1	+1h	Doxorubicin	50 mg/m ²	unverdünn	i.v.	B15min	
1	+1h 15min	Vincristin	1,4 mg/m ²	unverdünn	i.v.	B	max. 2mg abs.
1-5	1-0-0-0	Prednison/Decortin®	100 mg abs.		p.o.		



Achtung: bei Pat. 61-80J: Antivirale Prophylaxe (Aciclovir 4x200mg p.o.)

Rituximab-Info auf Kurvenblatt beachten

FN-Risiko >20 %: entweder **d4 post CTx** Primärprophylaxe mit Pegfilgras-tim/Neulasta® 6mg s.c. einmalig oder **ab d4 post CTx** Filgras-tim/Neupogen® 5µg/kg/d s.c. tägl. bis Durchschreiten des Nadir

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0	1-0-0-0	Omeprazol/Antra®	20 mg abs.		p.o.		
0	1-0-0-0	Allopurinol/Zyloric®	300 mg abs.		p.o.		
0	1-0-0-0	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg abs.		p.o.		Gabe 1h vor Chemotherapie
0	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.	*	*während der Chemogabe
0	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg abs.		i.v.	B	
0	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	15min	vor Rituximab-Erstgabe obligat; bei Folgegaben in Ab-hängigkeit von Verträglichkeit
1	-30min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	2h	
1	-30min	Dexamethason	8 mg abs.	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	15min	bzw. zu Hause p.o.
1	-30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg abs.	100 ml NaCl 0,9 %	i.v.	15min	
1	0	Mesna/Uromitexan®	150 mg/m ²		i.v.	B	p.o. Gabe: 300mg/m ² 2h vor i.v.
1	+2h	Mesna/Uromitexan®	300 mg/m ²		p.o.		i.v. Gabe: 150mg/m ² 2h nach p.o.
1	+4h	Dexamethason	8 mg abs.		p.o.		
1	+6h	Mesna/Uromitexan®	300 mg/m ²		p.o.		
1-15	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg abs.		p.o.		Mo, Mi, Fr; PJP-Prophylaxe; bis 4 Wochen nach CTx/o. bis CD4-Zellzahl>200/µl
4	1xtägl.	Filgrastim	5 µg/kg/d		s.c.		täglich fortführen bis zum Durchschreiten des Nadir

Bedarfsmedikation Metoclopramid/Paspertin® p.o./i.v., bei Unverträglichkeit Ersatz durch HT₃-Antagonisten; Pantoprazol/Pantozol® 40mg, Sucralfat/Ulcogant®

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

Kontrollen Blutbild, Elektrolyte, Blutzucker, Harnsäure, Retentionswerte, Kreatinin-Clearance, Herzfunktion, Neurotoxizität; während Rituximab: Zeichen einer Unverträglichkeit/Anaphylaxie

Dosisreduktion bei Verzögerung > 7 Tage siehe Protokoll

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; max. Summendosis: 550mg/m²

Erfolgsbeurteilung Staging nach 4 Zyklen

Wiederholung Tag 14.

Literatur Tirelli et al. J Clin Oncol. 1998; 16:27-34; Provencio M et al. Ann Oncol. 2006; 17(6):1027-8; Pfreundschuh M et al. Blood. 2009; 113(17):3896-902; Coiffier et al. NEJM. 2002; 346(4):235-42.

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: C82-C88

060501_28 R-miniCHOP Indikation: hochmalignes NHL

Hinweis: Rituximab/Prednison/Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin
Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusions-dauer	Bemerkungen
0	0	Rituximab	375 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 50mg/h	24-4hvor CTx; nur bei CD20-positivem NHL
1	0	Cyclophosphamid	400 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	
1	+1h	Doxorubicin	25 mg/m ²	unverdünn	i.v.	B15min	
1	+1h 15min	Vincristin	1 mg abs.	unverdünn	i.v.	B	
1-5	1-0-0-0	Prednison/Decortin®	40 mg/m ²		p.o.		

Zyklusdiagramm Tag 0 1 2 3 4 5 [...] Wdh: 22

CTx mit FN-Risiko von 10-20%: Vorgehen bei der G-CSF-Gabe
 - nach CTx: 1x tgl. 5µg/kg Filgrastim s.c. bei Leukozyten < 1 000/µl bis > 1 000/µl
 - Wenn unter Einbeziehung individueller Risikofaktoren für den Patienten
FN-Risiko ≥ 20% => G-CSF-Primärprophylaxe erwägen/durchführen.
- Nach durchgemachter febriler Neutropenie, in folgenden Zyklen => G-CSF-Sekundärprophylaxe
G-CSF-Primär- bzw. Sekundärprophylaxe: Entweder 24h nach CTx einmal Pegfilgrastim/Neulasta® 6mg s.c.
 - Oder: ob nach CTx Filgrastim/Neupogen® 5µg/kg/d s.c. bis zum Durchschreiten des Nadir.

Summendosis Doxorubicin: Gefahr der Kardiotoxizität; max. Summendosis: 550mg/m²
Achtung: bei Pat. 61-80J: Antivirale Prophylaxe (Aciclovir 4x200mg p.o.)

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. Tumormast, 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 (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusions-dauer	Bemerkungen
0	-1h	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg		p.o.		
0	-30min	NaCl 0,9%		500 ml	i.v.		während der AK-Gabe
0	-30min	Clemastin/Favegil®	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	Pantoprazol/Pantozol®	20 mg		p.o.		
0-21	0-1-0-0	Colirimoxazol/Bactrim® forte	960 mg		p.o.		Mo, Mi, Fr; PJP-Prophylaxe; bis 4 Wochen nach CTx/o. bis CD4-Zellzahl>200/µl
1	-30min	NaCl 0,9%		1000 ml NaCl 0,9%	i.v.	2h	
1	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	
1	-30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	15min	
1	0	Mesna/Uromitexan®	80 mg/m ²		i.v.	B	p.o. Gabe 160mg/m ² 2h vor i.v.
1	+2h	Mesna/Uromitexan®	160 mg/m ²		p.o.		i.v. Gabe: 80mg/m ² 2h nach p.o.
1	+4h	Dexamethason	8 mg		p.o.		
1	+6h	Mesna/Uromitexan®	160 mg/m ²		p.o.		i.v. Gabe: 80mg/m ² 2h nach p.o.

Bedarfsmedikation Metoclopramid/Paspertin® p.o./i.v., bei Unverträglichkeit Ersatz durch 5-HT₃-Antagonisten; Pantoprazol/Pantozol® 40mg, Sucralfat/Ulcogan®), Ciprofloxacin/Ciprobay® 500mg bei Leukozyten < 1 000/µl, Allopurinol/Zyloric®

FN-Risiko 10%-20% -> je nach Risikoabwägung als Primärprophylaxe, bei FN im 1. Zyklus als Sekundärprophylaxe, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF
Kontrollen Herzecho, EKG, Blutbild, Elektrolyte, Blutzucker, Leber, Retentionswerte, eGFR, Diurese, Neurotoxizität; während Rituximab: Zeichen einer Unverträglichkeit/Anaphylaxie
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/m²
Therapieabbruch Vincristin: Neurotoxizität Grad 2; Neuropathie (sensomotorisch gemischt), Doppelbilder, Optikusatrophie
Bemerkungen Therapieverzögerung max. 7 Tage
Erfolgsbeurteilung Staging nach 3 Zyklen
Wiederholung Tag 22.
Literatur Peyrade et al. Lancet Oncol. 2011;12:460-68

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: C82-C88

Indikation: **hochmalignes NHL (T-NHL; ALK+)**

060501_19 (R)-CHOEP-14

Hinweis: Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Etoposidphosphat, Prednison
Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzel-dosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusions-dauer	Bemerkungen
0	0	Rituximab	375 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 50mg/h	24-4h vor CHOEP-14
1	0	Cyclophosphamid	750 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	
1	+1h	Doxorubicin	50 mg/m ²	unverdünnt	i.v.	15 min	
1	+1h 15min	Vincristin	1,4 mg/m ²	unverdünnt	i.v.	B	max. 2mg abs.
1	+1h 25min	Etoposid (Base)	100 mg/m ²	NaCl 0,9%	i.v.	2h	max 0,4mg/mi; auch p.o.-Gabe möglich Dosierung siehe Zusatzinformation
1-5	morgens	Prednison/Decortin®	100 mg		p.o.		
2-3	0	Etoposid (Base)	100 mg/m ²	NaCl 0,9%	i.v.	2h	max 0,4mg/ml

FN-Risiko >20 %: entweder d4 post CTX Primärprophylaxe mit Pegfilgrastim/Neulasta® 6mg s.c. einmalig oder ab d4 post CTX Filgrastim/Neupogen® 5µg/kg/d s.c. tägl. bis Durchschreiten des Nadir

Achtung: bei Pat. 61-80U: Antivirale Prophylaxe (Aciclovir 4x200mg p.o.)

Rituximab-Info auf Kurvenblatt beachten

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzel-dosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusions-dauer	Bemerkungen
0	-1h	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg		p.o.		1h vor AK-Gabe
0	1-0-0-0	Omeprazol/Antra®	20 mg		p.o.		
0	1-0-0-0	Allopurinol/Zyloric®	300 mg		p.o.		
0	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.		während AK-Gabe
0	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.	15 min	
0	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	vor Rituximab-Erstgabe obligat; bei Folgegaben in Abhängigkeit von Verträglichkeit
1	-1h	Aprepitant/Emend®	125 mg		p.o.		d1: 125 mg; d2-3: 80 mg p.o.
1	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.	4h	
1	-30min	Dexamethason	8 mg	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	15 min	bzw. zu Hause p.o.
1	-30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	bei Emesis: Dosiserhöhung auf 3mg
1	0	Mesna/Uromitexan®	150 mg/m ²		i.v.	B	p.o.: 300mg/m ² 2h vor i.v. Gabe
1	+2h	Mesna/Uromitexan®	300 mg/m ²		p.o.		i.v.: 150mg/m ² 2h nach p.o. Gabe
1	+4h	Dexamethason	8 mg		p.o.		
1	+6h	Mesna/Uromitexan®	300 mg/m ²		p.o.		i.v.: 150mg/m ² 2h nach p.o. Gabe
1-14	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo, Mi, Fr; bis CD4-Zellen >200/µl
2-3	-1h	Aprepitant/Emend®	80 mg		p.o.		
2-3	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.	3h	
2-3	-30min	Dexamethason	8 mg	100 ml	i.v.	15 min	
4-13	1xtägl.	Filgrastim	5 µg/kg/d		s.c.		bis Durchschreiten des Nadir

Bedarfsmedikation Metoclopramid/Paspertin® p.o./i.v., bei Unverträglichkeit Ersatz durch HT₃-Antagonisten: Pantoprazol/Pantozol® 40mg, Sucralfat/Ulcogant®

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

Kontrollen Blutbild, Elektrolyte, Blutzucker, Harnsäure, Retentionswerte, eGFR, Herzfunktion, Neurotoxizität; während Rituximab; Zeichen einer Unverträglichkeit/Anaphylaxie

Dosisreduktion bei Verzögerung > 7 Tage siehe Protokoll; Etoposid Wechsel zu p.o. möglich (siehe Fachinformation: relative Bioverfügbarkeit Etoposid Kapseln ca. 50 %), p.o. Dosis entspricht 2 x i.v. Dosis (Cave individuelle Schwankungen bei Dosisanpassung berücksichtigen)

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

Summendosis **Doxorubicin:** Gefahr der Kardiotoxizität, maximale Summendosis: 550mg/m²

Erfolgsbeurteilung Staging nach 4 Zyklen

Wiederholung Tag 15.

Literatur Provencio M et al. Ann Oncol. 2006; 17(6):1027-8; Schmitz N et al. Blood. 2010; 116(18):3418-26; Pfreundschuh M et al. Blood. 2004; 104(3):626-633.

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: C82-C88

060501_08 DHAP

Indikation: NHL-Rezidiv

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	0	Cisplatin	100 mg/m ²	unverdünnt	i.v.	22h	
1-4	-30min	Dexamethason	40 mg abs.		i.v.	15min	auch p.o. möglich, bei p.o.-Gabe Dosisreduktion um 50% bei gleichzeitiger Aprepitant-Gabe empfohlen
2	0	Cytarabin	2 g/m ²	250 ml NaCl 0.9%	i.v.	3h	
2	+12h	Cytarabin	2 g/m ²	250 ml NaCl 0.9%	i.v.	3h	in 12-stündigem Abstand

Achtung: hochprozentige Mannitol-Lösung kann auskristallisieren
Achtung: bei Pat. 61-80J: Antivirale Prophylaxe (Aciclovir 4x200mg p.o.)
Cave: Aprepitant ist moderater Inhibitor und Induktor von CYP3A4 (siehe auch Fachinformation) - zusätzliche Vorsicht bei Etoposid, Vinorelbin, Docetaxel, Paclitaxel, Irinotecan und Ketoconazol. Keine gleichzeitige Gabe mit Pimozid, Terfenadin, Astemizol und Cisaprid. Gleichzeitige Gabe mit Ritampicin, Phenytoin, Carbamazepin oder anderen CYP3A4 Induktoren sollte vermieden werden. Reduktion der üblichen Dosis bei Dexamethason p.o. um 50%. Die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva kann bis 2 Monate nach der letzten Aprepitant-Gabe vermindert sein.

Genauer Ablauf siehe auch Übersichtsschema zur G-CSF-Gabe bei Mobilisierungsprotokollen im Blauen Buch (→ Teil 2 Standardisierte Vorgehensweisen → Anti-Tumor und Supportiv-Therapie → GCSF/EPO)

FN-Risiko >20 %: entweder d4 Primärprophylaxe mit Pegfilgrastim/Neulasta® 6mg s.c. einmalig oder ab d4 Filgrastim/Neupogen® 5µg/kg/d s.c. tägl. bis Durchschreiten des Nadir
Bei Stammzellmobilisierung: Filgrastim-Gabe vor geplanter Leukapherese ab d7: 5µg/kgKG/d s.c. morgens (>70kg: 480µg, <70kg: 300µg) bis Ende der Apherese.

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0	-12h	NaCl 0.9 %		1000 ml	i.v.	12h	
1	1-0-0-0	Aprepitant/Emend®	125 mg		p.o.		Gabe -1h vor Chemo
1	-30min	NaCl 0.9 %		2500 ml	i.v.	24h	
1	-30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg	100 ml NaCl 0.9 %	i.v.	15min	
1	-30min	Mannitol 10%/Osmosteril 10%®	250 ml		i.v.	15min	30min vor Cisplatin
1	+8h	Mannitol 10%/Osmosteril 10%®	250 ml		i.v.	15min	
1	+16h	Mannitol 10%/Osmosteril 10%®	250 ml		i.v.	15min	
1	+22h	Mannitol 10%/Osmosteril 10%®	250 ml		i.v.	15min	
1-4	1-1-1-0	Natriumbicarbonat/Bicanorm®	1 g		p.o.		
2	-30min	NaCl 0.9 %		2000 ml	i.v.	24h	kontinuierlich
2	-30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg	100 ml NaCl 0.9 %	i.v.	15min	
2	+11h 30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	15min	
2-3	2-2-2-2	Dexa-Sine SE® Augentropfen	2 Trpf.		i.o.		
2-3	1-0-0-0	Aprepitant/Emend®	80 mg		p.o.		
2-4	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Bactrim® forte	960 mg		p.o.		außer an Tagen mit Cisplatin; nur Mo, Mi, Fr, bis 4 Wochen nach Therapieende/o. CD4-Zellzahl>200/µl
4-6	1-1-1-1	Corneregel® Augentropfen	1 Trpf.		i.o.		Tag 4-6: Corneregel® Augentropfen alle 6h

Bedarfsmedikation Granisetron/Kevatril® i.v., Famotidin/Pepdul mite® 20mg abends, Sucralfat/Ulcogant®

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

Kontrollen Blutbild, Elektrolyte insbesondere Mg²⁺, BZ, Retentionswerte, Flüssigkeitsbilanz, Kreatinin-Clearance, Oto-/Neurotoxizität

Dosisreduktion Cisplatin bei Kreatinin-Clearance < 60ml/min meiden; siehe Dosismodifikationstabelle

Wiederholung Tag 22. oder 29

Literatur Velasquez WS et al. Blood. 1988; 71:117-22; Aprepitant: Fachinformation, Bokemeyer C. Arzneimitteltherapie. 2004; 22:129-35;

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: C82-C88

Indikation: NHL-Rezidiv

060501_27 **DHA+Carboplatin**

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzel dosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	0	Carboplatin	5 AUC	250 ml Glucose 5%	i.v.	1h	Dosis (mg) = AUC (mg/ml x min) x [GFR (ml/min)+25] auch p.o. möglich
1-4	-30min	Dexamethason	40 mg abs.		i.v.	15min	
2	0	Cytarabin	2 000 mg/m ²	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	3h	
2	+12h	Cytarabin	2 000 mg/m ²	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	3h	

Achtung: bei Pat. 61-80J: Antivirale Prophylaxe (Aciclovir 4x200mg p.o.)

FN-Risiko >20 %: entweder d4 Primärprophylaxe mit Pegfilgrasim/Neulasta® 6mg s.c. einmalig oder ab d4 Filgrasim/Neupogen® 5µg/kg/d s.c. tägl. bis Durchschreiten des Nadir
Bei Stammzellmobilisierung: Filgrasim-Gabe vor geplanter Leukapherese ab d7: 5µg/kgKG/d s.c. morgens (>70kg: 480µg;<70kg:300µg) bis Ende der Apherese.

Genauer Ablauf siehe auch **Übersichtsschema zur G-CSF-Gabe bei Mobilisierungsprotokollen** im Blauen Buch (→ Teil 2 Standardisierte Vorgehensweisen → Anti-Tumor und Supportiv-Therapie → GCSF/EPO)

Dosierungsempfehlung für Carboplatin nach AUC:

Klinische Situation

Ziel-AUC (mg/ml x min)	AUC	Max. Dosis
5-7	4	600mg
4-6	5	750mg
4-6	6	900mg

Carboplatin Monotherapie, keine Vorbehandlung
Carboplatin Monotherapie, myelosuppressive Vorbehandlung
Kombinationsbehandlung mit Carboplatin in Standarddosierung keine Vorbehandlung

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzel dosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	-30min	NaCl 0,9%		500 ml	i.v.	2h	
1	-30min	Granisetron/Kevatri®	1 mg	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	15min	
1-4	1-1-1-0	Natriumbicarbonat/Bicanorm®	1 g		p.o.		
1-21	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Bactrim® forte	960 mg		p.o.		Mo, Mi, Fr, bis 4 Wochen nach Therapieende oder CD4-Zellzahl >200/µl kontinuierlich
2	-30min	NaCl 0,9%		2000 ml	i.v.	24h	
2	-30min	Granisetron/Kevatri®	1 mg	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	15min	
2	+11h 30min	Granisetron/Kevatri®	1 mg		i.v.	15min	
2-3	2-2-2-2	Dexa-Sine SE® Augentropfen	2 Tropfen		i.o.		
4-6	1-1-1-1	Corneregel® Augentropfen	1 Tropfen		i.o.		alle 6 Stunden

Bedarfsmedikation Granisetron/Kevatri® i.v., Famotidin/Pepdul® mit 20mg abends, Sucralfat/Ulcogant® Ibutrofen 400mg Tbl., Dimenhydrinat/Vomex A® Supp., Macrogol + div.Salze/Movicol®, Natriumpicosulfat/Laxoberal® Trpf.

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

Kontrollen Blutbild, Elektrolyte insbesondere Mg2+, Blutzucker, Retentionswerte, Flüssigkeitsbilanz, Kreatinin-Clearance, Kreatinin-Clearance, Oto-/Neurotoxizität, **vor CTx:** Blutbild, Elektrolyte, GOT/GPT, G-GT, Kreatinin, Urin-Stix, **bei kardialer Vorschädigung** vor jedem 3. Zyklus: EKG

Dosisreduktion Siehe auch Fachinformationen und Dosisreduktionstabelle. Carboplatin: bei Nierenfunktionsstörungen

Wechselwirkungen Carboplatin: Vorsicht bei Komedikation mit nephro- oder ototoxischen Substanzen; z.B. Aminoglykoside, Schleifendiuretika

Wiederholung Tag 22. oder d29

Literatur Velasquez WS et al. Blood. 1988; 71:117-22; Sandlund JT et al. Cancer 2008; 113(4):782-790. Fachinfo: Carboplatin

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.

ICD-10: C81-88

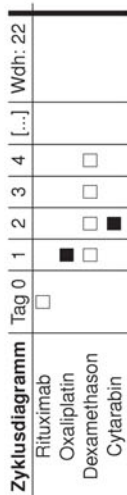
Indikation: Lymphom (Rezidiv/refraktär)

060501_24 R-DHAOX

Hinweis: Rituximab/Dexamethason/Cytarabin/Oxaliplatin

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0	0	Rituximab	375 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 50mg/h	24h-4h vor CTx; nur bei CD20-positivem NHL
1	0	Oxaliplatin	130 mg/m ²	250 ml Glucose 5%	i.v.	2h	inkompatibel mit NaCl
1-4	-30min	Dexamethason	40 mg abs.		i.v.	15min	od. p.o.
2	0	Cytarabin	2 000 mg/m ²	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	3h	in 12-stündigem Abstand
2	+12h	Cytarabin	2 000 mg/m ²	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	3h	in 12-stündigem Abstand



FN-Risiko >20 %: entweder d4 Primärprophylaxe mit Pegfilgrastim/Neulasta® 6mg s.c. einmalig oder ab d4 Filgrastim/Neupogen® 5µg/kg/d s.c. tägl. bis Durchschreiten des Nadir
Bei Stammzellmobilisierung: Filgrastim-Gabe vor geplanter Leukapherese ab d7: 5µg/kg/d s.c. morgens (>70kg: 480µg, <70kg: 300µg) bis Ende der Apherese.

Rituximab-Info auf Kurvenblatt beachten

Wiederholungsinfo: (2-6 Zyklen)

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0	1-0-0-0	Pantoprazol/Pantozol®	20 mg		p.o.		
0	-1h	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg		p.o.		Gabe 1h vor Rituximab
0	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.		während Rituximab-Gabe
0	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	vor Rituximab-Erstgabe obligat; bei Folgegaben in Abhängigkeit von Verträglichkeit
0	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.	15min	vor Rituximab
0-21	1-0-0-0	Allopurinol/Zyloric®	300 mg		p.o.		
1	-30min	Glucose 5%		1000 ml	i.v.	3h15min	
1	-30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	15min	Bei Ernesis: Dosiserhöhung auf 3mg
1	-20min	10ml Mg-Verla® (3,15mmol Mg2+) + 10ml Ca-Braun® (2,3mmol Ca2+)		100 ml Glucose 5%	i.v.	20min	
1	+2h 20min	10ml Mg-Verla® (3,15mmol Mg2+) + 10ml Ca-Braun® (2,3mmol Ca2+)		125 ml Glucose 5%	i.v.	20min	
1-4	1-1-1-0	Natriumbicarbonat/Bicarbon®	1 g		i.v.	20min	
2	-30min	NaCl 0,9%		2000 ml	p.o.	24h	bis einschliesslich Tag 4 weiterführen
2	-30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	15min	Bei Ernesis: Dosiserhöhung auf 3mg
2	+11h 30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg	100 ml NaCl 0,9 %	i.v.	15min	Bei Ernesis: Dosiserhöhung auf 3mg
2-3	1-1-1-1	Dexa-Sine SE® Augentropfen	2 Trpf.		i.o.		
2-22	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Bactrim® forte	960 mg		p.o.		Mo, Mi, Fr PCP-Prophylaxe; bis 4 Wo nach CTx oder bis CD4-Zellzahl>200/µl
4-6	1-1-1-1	Corneregel® Augentropfen	1 Trpf.		i.o.		

Bedarfsmedikation Granisetron/Kevatril® i.v., Famotidin/Pepdui® mite 20mg abends, Sucralfat/Ulcogam®, Aciclovir (individuelles Vorgehen: z.B. 3x 200 mg Mo, Mi, Fr)

FN-Risiko > 20% -> Primärprophylaxe mit Filgrastim/Neupogen® oder Pegfilgrastim/Neulasta®

Kontrollen Nierenfunktion, Neurotoxizität, großes Blutbild mit Differentialblutbild vor jedem Zyklus, Lungenfunktion, Leberfunktion

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 hämatologische Toxizität Grad 3; Aufschub bis Werte im Normalbereich

Kontraindikation Oxaliplatin: Kreatinin-Clearance < 30 ml/min

Wiederholung Tag 22. (2-6 Zyklen)

Literatur Rigacci L et al. Cancer. 2010 Oct 1;116(19):4573-9

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.

ICD-10: C81-88

Indikation: Lymphom-Rezidiv

060501_T5 R-DHAP

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0	0	Rituximab	375 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 50mg/h	24h-4h vor CTx; nur bei CD20-positivem NHL
1	0	Cisplatin	100 mg/m ²	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	22h	
1-4	-30min	Dexamethason	40 mg abs.		i.v.	15min	od. p.o., bei p.o.-Gabe DR um 50% bei gleichzeitiger Aprepitant-Gabe empfohlen
2	0	Cytarabin	2 000 mg/m ²	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	3h	in 12-stündigem Abstand
2	+12h	Cytarabin	2 000 mg/m ²	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	3h	in 12-stündigem Abstand

Zyklusdiagramm | Tag 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | [...] | Wdh: 22

Rituximab	<input type="checkbox"/>					
Cisplatin		<input checked="" type="checkbox"/>				
Dexamethason		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cytarabin			<input checked="" type="checkbox"/>			

Infusionsgeschwindigkeit Rituximab:
Erstgabe: beginnen mit 50mg/h für 1 h; danach bei guter Verträglichkeit alle 30min um 50mg/h steigern bis max. 400mg/h.
Foliegaben 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. Glukokortikoid, intensivmed. Maßnahmen. Bei Symptombesserung langsame Wiederaufnahme: halbierte Inf.-geschwindigkeit der Erstgabe.

Achtung: bei Pat. 61-80J:
 Antivirale Prophylaxe (Aciclovir 4x200mg p.o.)

Cave: Aprepitant ist moderater Inhibitor und Induktor von CYP3A4 (siehe auch Fachinformation) - zusätzliche Vorsicht bei Etoposid, Vinorelbin, Docetaxel, Paclitaxel, Irinotecan und Ketoconazol. Keine gleichzeitige Gabe mit Pimozid, Terfenadin, Astemizol und Cisaprid. Gleichzeitige Gabe mit Rilampicin, Phenyloin, Carbamazepin oder anderen CYP3A4 Induktoren sollte vermieden werden Reduktion der üblichen Dosis bei Dexamethason p.o. um 50%. Die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva kann bis 2 Monate nach der letzten Aprepitant Gabe vermindert sein.

FN-Risiko >20 %: entweder d4 Primärprophylaxe mit Pegfilgrasim/Neulasta® 6mg s.c. einmalig oder ab d4 Filgrasim/Neupogen® 5µg/kg/d s.c. tägl. bis Durchstreifen des Nadr
Bei Stammzellmobilisierung: Filgrasim-Gabe vor geplanter Leukapherese ab d7: 5µg/kgKG/d s.c. morgens (>70kg: 480µg;<70kg:300µg) bis Ende der Apherese.

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0	1-0-0-0	Pantoprazol/Pantozol®	20 mg		p.o.		
0	1-0-0-0	Allopurinol/Zyloric®	300 mg		p.o.		
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 Rituximab-Gabe
0	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	vor Rituximab-Erstgabe obligat; bei Foliegaben in Abhängigkeit von Verträglichkeit
0	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg	100 ml NaCl 0,9 %	i.v.	15min	vor Rituximab
1	-12h	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	12h	
1	1-0-0-0	Aprepitant/Emend®	125 mg		p.o.		Gabe 1h vor CTx, CYP3A4 WW beachten
1	-30min	NaCl 0,9%		3000 ml	i.v.	24h	
1	-30min	Mannitol 10%/Osmosteril 10%®	250 ml		i.v.	15min	Achtung: hochprozentige Mannitfällung kann auskristallisieren
1	-30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg	100 ml NaCl 0,9 %	i.v.	15min	Bei Emesis: Dosiserhöhung auf 3mg
1	+8h	Mannitol 10%/Osmosteril 10%®	250 ml		i.v.	15min	Achtung: hochprozentige Mannitfällung kann auskristallisieren

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

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	+16h	Mannitol 10%/Osmosteril 10%®	250 ml		i.v.	15min	Achtung: hochprozentige auskristallisieren kann
1	+22h	Mannitol 10%/Osmosteril 10%®	250 ml		i.v.	15min	Achtung: hochprozentige auskristallisieren kann
1-4	1-1-1-0	Natriumbicarbonat/Bicanorm®	1 g		p.o.		bis einschliesslich Tag 4 weiterführen
2	-30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg	100 ml NaCl 0,9 %	i.v.	15min	Bei Ermesis: Dosiserhöhung auf 3mg
2	+11h 30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg	100 ml NaCl 0,9 %	i.v.	15min	Bei Ermesis: Dosiserhöhung auf 3mg
2-3	1-0-0-0	Aprepitant/Emend®	80 mg		p.o.		CYP3A4 WW beachten
2-3	1-1-1-1	Dexa-Sine SE® Augentropfen	2 Trpf.		i.o.		
2-4	-30min	NaCl 0,9%		2000 ml	i.v.	24h	
2-22	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Bactrim® forte	960 mg		p.o.		Mo, Mi, Fr PJP-Prophylaxe; ausser an Cisplatin-Tagen; bis 4
4-6	1-1-1-1	Corneregel® Augentropfen	1 Trpf.		i.o.		Wo nach CTx o. bis CD4-Zellzahl>200/µl

Bedarfsmedikation Granisetron/Kevatril® i.v., Famotidin/Pepdul® mite 20mg abends, Sucralfat/Ulcogant®

FN-Risiko >20%-> Primärprophylaxe mit Filgrastim/Neupogen® oder Pegfilgrastim/Neulasta®

Kontrollen Blutbild, Elektrolyte insbesondere Mg²⁺, Blutzucker, Retentionswerte, Flüssigkeitsbilanz, eGFR, Oto-/Neurotoxizität

Dosisreduktion Cisplatin bei Kreatinin-Clearance < 60ml/min meiden; siehe Dosismodifikationstabelle

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.

Wiederholung Tag 22.

Literatur Velasquez WS et al. Blood. 1988; 71:117-22; Aprepitant:Fachinformation, Bokemeyer C. Arzneimitteltherapie. 2004; 22:129-35;

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.

060501_29 Rituximab s.c. (Erhaltung)

Indikation: NHL

ICD-10: C82-C88

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzel dosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	0	Rituximab	1 400 mg abs.		s.c.	5min	nur bei CD20-positivem NHL; subkutan in die Bauchwand zu injizieren

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzel dosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	-1h	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg		p.o.		
1	-1h	Clemastin/Tavegil®	2 mg		p.o.		
1	-1h	Dexamethason	8 mg		p.o.		

Bedarfsmedikation Allopurinol/Zyloric®

< 10% → keine Indikation der G-CSF-Prophylaxe

Kontrollen Blutbild mit Differentialblutbild, Lungen- und Nierenfunktion, Elektrolyte, Harnsäure, Flüssigkeitshaushalt, neurologische Symptome/Anzeichen einer Leukoenzephalopathie (PML), Symptome/Anzeichen: Zytokin-Freisetzungs-Syndrom, Tumolyse Syndrom, anaphylaktische Reaktionen

Cave engmaschige Überwachung: bei Patienten mit einer vorbestehenden Lungeninsuffizienz oder mit pulmonaler Tumorfiltration → Risiko für akutes Atemversagen; bei Patienten mit vorbestehender Herzerkrankung und/oder kardiotoxischer Chemotherapie → Risiko für Angina pectoris, Herzrhythymien **Hepatitis-B-Virus-(HBV) Screening vor Behandlungsbeginn**: aktive Hepatitis-B-Erkrankung → Kontraindikation Rituximab; positive Hepatitis-B-Serologie (HBsAg oder HBcAb) → vor Behandlungsbeginn Hepatologen konsultieren

Therapieunterbrechung schweres Zytokin-Freisetzungs-Syndrom

Therapieabbruch progressive multifokale Leukoenzephalopathie

Kontraindikation aktive, schwere Infektionen (wie z.B. Tuberkulose, Sepsis oder opportunistische Infektionen)

Bemerkungen s.c Gabe folgt nur nach vorherigem Erhalt einer vollständigen Dosis Rituximab als **Intravenöse** Infusion

Wiederholung alle 2 Monate bei nicht vorbehandeltem follikulärem Lymphom (2 Monate nach letzter Dosis der Induktion); alle 3 Monate bei einem rezidivierenden/refraktären follikulären Lymphom (3 Monate nach der letzter Dosis der Induktion), bis zum Fortschreiten der Krankheit oder über einen maximalen Zeitraum von zwei Jahren

Literatur Davies et al. Lancet Oncol. 2014;15:343-52; Fachinformation MabThera® SC

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.

060501_01_1 VACOP-B (Woche 1,5,9)

Indikation: NHL

ICD-10: C85

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-7	1-0-0-0	Prednison/Decortin®	75 mg abs.		p.o.		
1, 29, 57	0	Doxorubicin	50 mg/m ²	unverdünnt	i.v.	B15min	morgens, Achtung: bei KOF >1,6m ² 100mg abs.
1, 29, 57	+15min	Cyclophosphamid	350 mg/m ²	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	
29, 31, 33, 35, 57, 59, 61, 63	1-0-0-0	Prednison/Decortin®	75 mg abs.		p.o.		morgens, Achtung bei KOF >1,6m ² 100mg abs.

Summendosis Doxorubicin: Gefahr der Kardiotoxizität; max. Summendosis: 550mg/m²

Achtung: Prednison 100mg abs. bei KOF > 1,6m²

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1, 29, 57	-30min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	3h	
1, 29, 57	-30min	Dexamethason	8 mg	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	15min	
1, 29, 57	-30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	15min	
1, 29, 57	+15min	Mesna/Uromitexan®	70 mg/m ²		i.v.	B	
1, 29, 57	+2h 15min	Mesna/Uromitexan®	140 mg/m ²		p.o.		Gabe i.v. 70mg/m ² 2h später als p.o.
1, 29, 57	+6h 15min	Mesna/Uromitexan®	140 mg/m ²		p.o.		Gabe i.v. 70mg/m ² 2h später als p.o.
1-7, 29-35, 57-63	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Bacrim® forte	960 mg		p.o.		Mo, Mi, Fr

Bedarfsmedikation

Paspertin®, Pepdul mite® 20mg abends, Sucralfat/Ulcogant®

> 20% -> Primärprophylaxe mit Filgrastim/Neupogen® oder Pegfilgrastim/Neulasta® bei febriler Neutropenie im 1. Zyklus

FN-Risiko

Caution: Anthrazykline-> Gefahr der Kardiotoxizität, Herzecho. Bleomycin-> Lungenfunktion vor Therapie. und nach jedem 2. Zkl. BB, Elektrolyte Gerinnung, Leber- und Retentionswerte, eGFR, Neurotoxizität

Dosisreduktion siehe Dosismodifikationstabellen

Summendosis Doxorubicin: Gefahr der Kardiotoxizität; max. Summendosis 550mg/m²

Erfolgsbeurteilung Zwischenauswertung nach 6 Wochen

Wiederholung Tag 84.

Literatur Connors JM et al. Ann Oncol. 1991; 2 Suppl 1:17-23; Raanani P. Leuk Res. 1998; 22:997-1002 und 1999; 23:1.

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.

060501_01_2 VACOP-B (Woche 2,4,6,8,10,12)

Indikation: NHL

ICD-10: C82-C88

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
8, 22, 36, 50, 64, 78	0	Vincristin	1,2 mg/m ²	unverdünnt	i.v.	B5min	max. 2mg absolut
8, 22, 36, 50, 64, 78	+30min	Bleomycin	10 mg/m ²	unverdünnt	i.v.	B5min	
8, 10, 12, 14, 22, 24, 26, 28, 36, 38, 40, 42, 50, 52, 54, 56, 64, 66, 68, 70, 78, 80, 82, 84	1-0-0-0	Prednison/Decortin®	75 mg abs.		p.o.		morgens, Achtung bei KOF >1,6m ² Prednison 100mg abs.

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
8-14, 22-28, 36-42, 50-56, 64-70	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Bactrim® forte	960 mg		p.o.		Mo., Mi., Fr.
8, 22, 36, 50, 64, 78	-15min	NaCl 0,9 %		250 ml	i.v.	15min	
8, 22, 36, 50, 64, 78	+15min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.	B	

Bedarfsmedikation Metoclopramid oder Granisetron, Pepdul mite® 20mg abends, Sucralfat, Hydrocortison (bei Überempfindlichkeitsreaktionen, z.B. 50-100mg, inklusive übliche Antianaphylaxiemedikation)

FN-Risiko > 20% -> Primärprophylaxe mit Filgrastim/Neupogen® oder Pegfilgrastim/Neulasta® bei febriler Neutropenie im 1. Zyklus

Kontrollen Blutbild, Elektrolyte, BZ, Leberwerte, Retentionswerte, eGFR, Bleomycin -> Lungenfunktion vor Therapie und nach jedem 2. Zyklus

Dosisreduktion s. Dosismodifikationstabelle; wenn Vincristin oder Bleomycin wegen neurologischer oder pulmonologischer Nebenwirkungen nicht möglich: Ersatz durch MTX 50mg absolut

Summendosis Bleomycin 400 mg absolut: Gefahr der Pulmotoxizität

Wiederholung Tag 84.

Literatur Connors JM et al. Ann Oncol. 1991; 2 Suppl 1:17-23; Raanani P. Leuk Res. 1998; 22:997-1002 und 1999; 23:1.

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.

060501_01_3 VACOP-B (Woche 3,7,11)

Indikation: NHL

ICD-10: C82-88

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
15, 43, 71	0	Doxorubicin	50 mg/m ²	unverdünn	i.v.	B15min	
15, 43, 71	+15min	Etoposid (Base)	50 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	max 0,4mg/ml
15, 17, 19, 21, 43, 45, 47, 49, 71, 73, 75, 77	1-0-0-0	Prednison/Decortin®	75 mg abs.		p.o.		morgens, Achtung, wenn KOF > 1,6m ² 100mg abs.
16-17, 44-45, 72-73	1-0-0-0	Etoposid/Lastet® (oral / Kapseln)	100 mg/m ²		p.o.		

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

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
15, 43, 71	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.	3h	
15, 43, 71	-30min	Dexamethason	8 mg	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	15min	
15, 43, 71	-30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg	100 ml NaCl 0,9 %	i.v.	15min	
15-21, 43-49, 71-77	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Bactrim® forte	960 mg		p.o.		Mo., Mi., Fr.

Bedarfsmedikation Metoclopramid/Paspertin® 50mg 2-3x/Tag, Pepdul mite® 20mg abends, Sucralfat/Ulcoogant®

FN-Risiko > 20% -> Primärprophylaxe mit Filgrastim/Neupogen® oder Pegfilgrastim/Neulasta® bei febriler Neutropenie im 1. Zyklus

Kontrollen **Caue: Anthrazykline→Gefahr der Kardiotoxizität**, Herzecho, BB, Elektrolyte Gerinnung, Leber- und Retentionswerte, eGFR, Neurotoxizität

Dosisreduktion siehe Dosismodifikationstabelle

Summendosis Doxorubicin: Gefahr der Kardiotoxizität; max. Summendosis 550mg/m²

Erfolgsbeurteilung Zwischenauswertung nach 6 Wochen

Wiederholung Tag 84.

Literatur Connors JM et al. Ann Oncol. 1991; 2 Suppl 1:17-23; Raanani P. Leuk Res. 1998; 22:997-1002 und 1999; 23:1.

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: C82-C88

Indikation: NHL-Rezidiv (CD20+)

060501_20 R+ICE

Hinweis: Rituximab/Etoposid/ Carboplatin/Ifosfamid

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
-2, 1	0	Rituximab	375 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 50mg/h	Tag -2 nur Zyklus 1
1	+5h 15min	Etoposid (Base)	100 mg/m ²	NaCl 0,9%	i.v.	2h	max 0,4mg/ml
2	0	Carboplatin	5 AUC	250 ml Glucose 5%	i.v.	1h	max 800mg; Dosis (mg) = AUC (mg/ml x min) x [GFR (ml/min)+25]
2	+1h	Etoposid (Base)	100 mg/m ²	NaCl 0,9%	i.v.	2h	max 0,4mg/ml
2	+3h 45min	Ifosfamid	5 000 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	24h	max 0,4mg/ml
3	0	Etoposid (Base)	100 mg/m ²	NaCl 0,9%	i.v.	2h	max 0,4mg/ml

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

Rituximab-Info auf Kurvenblatt beachten

Inkompatibilität:
Carboplatin ↔ Mesna
Carboplatin ↔ NaHCO₃

Genauer Ablauf siehe auch **Übersichtsschema zur G-CSF-Gabe bei Mobilisierungsprotokollen** im Blauen Buch (→ Teil 2 Standardisierte Vorgehensweisen → Anti-Tumor und Supportiv-Therapie → GCSF/EPO)

FN-Risiko >20 %: entweder **24h nach CTx** Primärprophylaxe mit Pegfilgrastim/Neulasta® 6mg s.c. einmalig oder **ab d6** Filgrastim/Neupogen® 5µg/kg/d s.c. tägl. bis Durchschreiten des Nadir
Bei Stammzellmobilisierung: Filgrastim-Gabe vor geplanter Leukaphese ab d8: 5µg/kgKG/d s.c. morgens (>70kg: 480µg, <70kg:300µg) bis Ende der Apherese.

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
-2	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.	*	*während Rituximab
-2, 1	1-0-0-0	Omeprazol/Antra®	20 mg		p.o.		
-2, 1	-1h	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg		p.o.		Gabe 1h vor Chemo
-2, 1	1-0-0-0	Allopurinol/Zyloric®	300 mg		p.o.		
-2, 1	-30min	Dexamethason	8 mg	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	15min	vor Rituximab-Erstgabe obligat; bei Folgegaben in Abhängigkeit von Verträglichkeit
-2, 1	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.	B	
-2-21	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Montags, Mittwochs, Freitags
1	-30min	NaCl 0,9 %		1500 ml	i.v.	12h	1500ml bei Infusionsvolumen Etoposid: 500ml bzw. 1000ml bei Infusionsvolumen Etoposid: 1000ml; Bewässerung nach Chemo fortführen = Vorbewässerung für Tag 2
1	+5h	Dexamethason	8 mg	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	15min	
1, 3	1-1-1-0	Natriumbicarbonat/Bicanorm®	1 g		p.o.		
1-4	-30min	Magnesium/Magnesium Verla®	20 ml	NaCl 0,9%	i.v.		(=6,3mmol); vor und zur Chemotherapie; in Bewässerung kontinuierlich, red. bei Thromb. < 30000/µl
2	-15min	Heparin/Liquemin®	15 000 IE		i.v.	24h	
2	-15min	Dexamethason	8 mg	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	15min	
2	-15min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	
2	+1h 30min	NaHCO ₃ (8,4%)	100 ml		i.v.	24h	alle 4h; bis 2 Tage nach der Ifosfamid-Gabe
2	+3h 15min	Thiamin	100 mg		p.o.		
2	+3h 30min	Mesna/Uromitexan®	1 000 mg/m ²		i.v.	15min	
2	+3h 45min	Mesna/Uromitexan®	5 000 mg/m ²		i.v.	24h	
2	+4h	Dexamethason	8 mg	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	15min	
2	+8h	Dexamethason	8 mg	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	15min	
2	+27h 45min	Mesna/Uromitexan®	2 500 mg/m ²		i.v.	6h	6-12h Infusionsdauer
2-3	kontinuierlich	NaCl 0,9 %		2500 ml	i.v.	24h	2500ml bei Infusionsvolumen Etoposid: 500ml bzw. 2000ml bei Infusionsvolumen Etoposid: 1000ml; Bewässerung weit-erführen

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

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerföschung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
3	-30min	Dexamethason	8 mg	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	15min	
4	kontinuierlich	NaCl 0,9 %		3000 ml	i.v.	24h	weiterführen

Bedarfsmedikation Metoclopramid/Paspertin®, Famotidin/Pepdul® mite, Sucralfat/Ulcogant®

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

Kontrollen Blutbild vor jedem Zyklus, Tag 7 und 14, Elektrolyte insbesondere Ca²⁺, Mg²⁺, Leberwerte, Retentionswerte, Kreatinin-Clearance, Flüssigkeitsbilanz, Oto-/Neurotoxizität

Dosisreduktion siehe Literatur

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.

Wiederholung Tag 22. bei Neutrophile > 1 000/µl und Thrombozyten > 50 000/µl

Literatur Gisselbrecht C et al. J Clin Oncol. 2010; 28(27):4184-90.

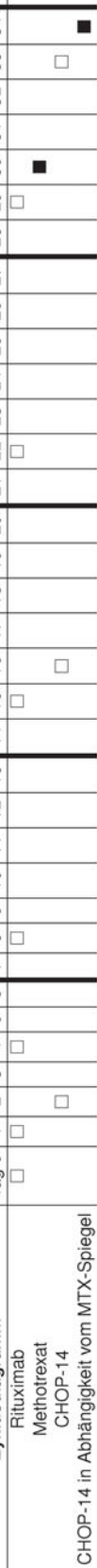
Diese Zytostatikatherapie birgt leichte Risiken. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.
060501_21 R, R-MTX; DLBCL, younger < 60J, high risk
ICD-10: C85.9
Indikation: aggressives B-NHL

Hinweis: Rituximab, Methotrexat

Chemotherapie

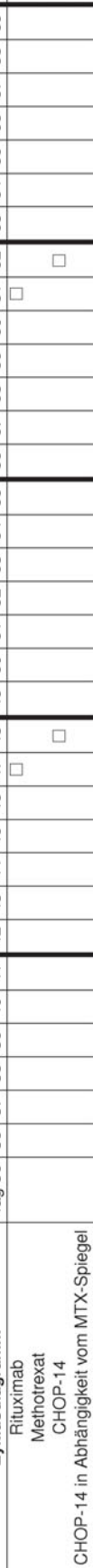
Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzel dosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0-1, 4, 8, 15, 22, 29, 47, 61, 75	0	Rituximab	375 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 50mg/h	siehe Memokasten
30, 76	0	Methotrexat	3 000 mg/m ²		i.v.	4h	
31-35, 77-81	0	Calciumfolinat/Leukovorin®	15 mg/m ²		i.v.		alle 6h, erste Dosis i.v., dann i.v. oder p.o.; Beginn 24 h nach Start MTX; bei Anwendung von Leukovorin: Dosis = 50% der Leukovorindosis

Zyklusdiagramm



CHOP-14 in Abhängigkeit vom MTX-Spiegel

Zyklusdiagramm



CHOP-14 in Abhängigkeit vom MTX-Spiegel

Zyklusdiagramm



CHOP-14 in Abhängigkeit vom MTX-Spiegel

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.
Folgebgaben 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, intensivmedizin. Maßnahmen. Bei Symptombesserung langsame Wiederaufnahme: halbierte Intri-geschwindigkeit der Erstgabe.

Achtung: Betrifft Leukovorin-Rescue
 Leukovorin alle 6h Dosierung nach Schema, erster Tag i.v.; Start 24h nach Beginn MTX-Infusion. Weiterführung des Leukovorin-Rescues bis **6. Tag** nach MTX.
 Bei **verzögerter MTX-Ausscheidung Verlingerung und Erhöhung** des Leukovorin-Rescues gemäß LV Rescue Bögen für ZNS-NHL
MTX-Spiegel: +4h (unmittelbar nach MTX-Ende), +24h (vor erster Rescue), dann tgl. morgens und abends

Achtung: Betrifft NaHCO3/Alkalisierung + Kontrolle
 - Strikte Urinalkalisierung.
 - bei Beginn der Urinalkalisierung erste 12h 4-6 stündlich venöse BGAs
- Zielbereich Urin pH vor Therapiestart bis Ende Leucovorinrescue: 7,4 - 8,5
 - unter Therapie pH-Kontrolle bei jeder Miktion (mindestens alle 8h)
 - bei Urin-pH < 7,4 -> zusätzliche NaHCO3 Gabe, pH-Kontrolle siehe oben
 - auf Urinausscheidung achten Ziel > 100ml/h, Bedarfsmedikation Furosemid/ Hydrierung
 - Elektrolytkontrolle (Natrium, Kalium), Serumkreatinin, Harnstoff 24h und 48h nach Start MTX
 - auf Bewässerung / Alkalisierung und entsprechendes Monitorisieren an Folgetagen achten.

Tag 2, 16, 33 oder 34, 48, 62, 79 oder 80
 CHOP-14 (siehe Protokoll 060501_09)

Bei den Therapieblöcken R-MTX-CHOP-14 in **Woche 5 und 12** erfolgt die Gabe von **CHOP 2 bis 3 Tage nach MTX in Abhängigkeit vom Verlauf des MTX-Spiegels.**
 Die R-CHOP-Folgebgaben nach der 1. R-MTX-CHOP-Gabe erfolgen jeweils in 14-tägigem Abstand.

Obligate Prä- und Begleitmedikation

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0-1, 4, 8, 15, 22, 29	1-0-0-0	Allopurinol/Zyloric®	300 mg		p.o.		(R-CHOP Zyklus 1-3)
0-1, 4, 8, 15, 22, 29, 47, 61	1-0-0-0	Pantoprazol/Paritazol®	20 mg		p.o.		keine Gabe 2 Tage vor- bis 2 Tage nach MTX
0-1, 4, 8, 15, 22, 29, 47, 61, 75	-1h	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg		p.o.		
0-1, 4, 8, 15, 22, 29, 47, 61, 75	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.	15min	
0-1, 4, 8, 15, 22, 29, 47, 61, 75	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	15min	vor Rituximab-Erstgabe obligat; bei Folgegaben in Abhängigkeit von Verträglichkeit
0-1, 4, 8, 15, 22, 29, 47, 61, 75	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.	während Rituximab-Gabe	
0-81	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo, Mi, Fr; jeweils Pause vom Tag der MTX-Gabe bis Ende LV-Rescue
30, 76	-3h	Natriumbicarbonat 8,4% (1mmol HCO ₃ ⁻ /ml)	60 ml/m ²	1000 ml NaCl 0,9%	i.v.	3h	Urin-pH-Wert muss >7,4 liegen
30, 76	-15min	Dexamethason	8 mg		i.v.	15min	
30, 76	-15min	Granisetron/Kevatri®	1 mg		i.v.	B	
30, 76	1-1-1-1	Natriumbicarbonat/Bicanorm®	2 g		p.o.		
30, 76	+6h	Furosemid/Lasix®	40 mg		i.v.	B	
30-31, 76-77	-15min	Natriumbicarbonat 8,4% (1mmol HCO ₃ ⁻ /ml)	200 ml		i.v.	24h	Ziel: Urin pH=8
30-31, 76-77	-15min	NaCl 0,9 %		2000 ml	i.v.	24h	im Wechsel mit Glucose 5%
30-31, 76-77	-15min	Glucose 5%		1000 ml	i.v.	24h	im Wechsel mit NaCl 0,9%
30-31, 76-77	-15min	KCl 7,45% (1mmol K ⁺ /ml)			i.v.	24h	in Bewässerung, nach Wert

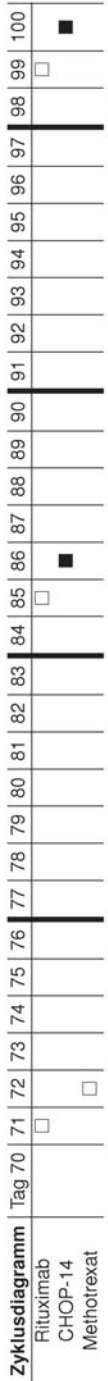
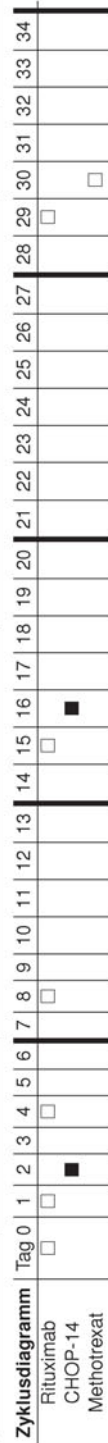
Bedarfsmedikation	Solu-Decortin 50 mg i.v. vor u. während Rituximab; Kalium/Kalinor®, NaHCO ₃ 50 ml/2h Infusion, Metoclopramid/Paspertin®, Famotidin/Peptul®
FN-Risiko	> 20% für R-MTX-CHOP14 Block -> Primärprophylaxe mit Filgrastim/Neupogen® oder Pegfilgrastim/Neulasta® im CHOP 14-Protokoll, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF
Kontrollen	Ausschluß 3. Raum, Urin-pH > 7,4; Harnsäure, Retentionswerte, Blutbild, Elektrolyte, Leberwerte, eGFR; während Infusion: Zeichen der Unverträglichkeit/Anaphylaxie, besonders bei Leukozyten > 50 000/µl, Flüssigkeitsbilanz, MTX-Spiegel; Rescuebogen ZNS-NHL
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 H ₂ -Blocker, Teplita® ersetzen). Ebenfalls Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Anwendung von MTX und NSAIDs oder Antibiotika (β-Lactam-Antibiotika, Sulfonamide, Trimetoprim, Tetracycline, Ciprofloxacin) angezeigt.
Erfolgsbeurteilung	Staging nach 3 Zyklen R-CHOP
Literatur	Illerhaus G et al. Ann Oncol. 2009; 20:319-25.

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.
060501_31 R, R-MTX; DLBCL elderly > 60J; ZNS-risk ICD-10: C85.9
Indikation: aggressives B-NHL

Hinweis: Rituximab, Methotrexat

Chemotherapie

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0-1, 4, 8, 15, 29, 43, 57, 71, 85, 99	0	Rituximab	375 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 50mg/h	siehe Memokasten
30, 72	0	Methotrexat	3 000 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	4h	
31-35, 73-77	0	Calciumfolinat/Leukovorin®	15 mg/m ²		i.v.		alle 6h, erste Dosis i.v., dann i.v. oder p.o.; Beginn 24 h nach Start MTX; bei Anwendung von Leukovorin: Dosis = 50% der Leukovorindosis



an Tag 2, 16, 44, 58, 86, CHOP-14 (siehe Pro-100)
 Rituximab-Info auf Kurvenblatt beachten

Achtung: Betrifft Leukovorin-Rescue
 Leukovorin alle 6h Dosierung nach Schema, erster Tag i.v.; Start 24h nach Beginn MTX-Infusion. Weiterführung des Leukovorin-Rescues bis 6. Tag nach MTX.
 Bei verzögerter MTX-Ausscheidung Verlängerung und Erhöhung des Leukovorin-Rescues gemäß LV Rescue Bogen für ZNS-NHL.
 MTX-Spiegel: +4h (unmittelbar nach MTX-Ende), +24h (vor erster Rescue), dann igt. morgens und abends

Obligate Prä- und Begleitmedikation

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0-1, 4, 8, 15, 29, 43	1-0-0-0	Allopurinol/Zyloric®	300 mg		p.o.		(R-CHOP Zyklus 1-3)
0-1, 4, 8, 15, 29, 43, 57, 71, 85	1-0-0-0	Pantoprazol/Pantozol®	20 mg		p.o.		keine Gabe 2 Tage vor- bis 2 Tage nach MTX
0-1, 4, 8, 15, 29, 43, 57, 71, 85, 99	-1h	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg		p.o.		
0-1, 4, 8, 15, 29, 43, 57, 71, 85, 99	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.	während Rituximab-Gabe	
0-1, 4, 8, 15, 29, 43, 57, 71, 85, 99	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.	15min	
0-1, 4, 8, 15, 29, 43, 57, 71, 85, 99	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	15min	vor Rituximab-Erstgabe obligat; bei Folgegaben in Abhängigkeit von Verträglichkeit
0-100	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo, Mi, Fr; jeweils Pause vom Tag der MTX-Gabe bis Ende LV-Rescue

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Fortsetzung)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerföschung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0-100	1-1-1-1	Aciclovir/Aciclovir ratio®		200 mg		p.o.		
30, 72	-3h	Natriumbicarbonat 8,4% (1mmol HCO ₃ ⁻ /ml)		60 ml/m ²	1000 ml NaCl 0,9%	i.v.	3h	Urin-pH-Wert muss >7,4 liegen
30, 72	-15min	Dexamethason		8 mg		i.v.	15min	
30, 72	-15min	Granisetron/Kevatril®		1 mg		i.v.	B	
30, 72	1-1-1-1	Natriumbicarbonat/Bicanorm®		2 g		p.o.		
30, 72	+6h	Furosemid/Lasix®		40 mg		i.v.	B	
30-31, 72-73	-15min	Natriumbicarbonat 8,4% (1mmol HCO ₃ ⁻ /ml)		200 ml		i.v.	24h	Ziel: Urin pH=8
30-31, 72-73	-15min	NaCl 0,9 %		200 ml	2000 ml	i.v.	24h	im Wechsel mit Glucose 5%
30-31, 72-73	-15min	Glucose 5%			1000 ml	i.v.	24h	im Wechsel mit NaCl 0,9%
30-31, 72-73	-15min	KCl 7,45% (1mmol K ⁺ /ml)				i.v.	24h	in Bewässerung, nach Wert

Bedarfsmedikation Solu-Decortin 50 mg i.v. vor u. während Rituximab;Kalium/Kalinor®,NaHCO₃ 50 ml/2h Infusion, Metoclopramid/Paspertin®,Famotidin/Pepdul®
 > 20% für R-MTX-CHOP14 Block -> Primärprophylaxe mit Filgrastim/Neupogen® oder Pegfilgrastim/Neulasta® im CHOP 14-Protokoll, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF

FN-Risiko Ausschluss 3. Raum, Urin-pH > 7,4; Harnsäure, Retentionswerte, Blutbild, Elektrolyte, Leberwerte, eGFR; während Infusion: Zeichen der Unverträglichkeit/Anaphylaxie, besonders bei Leukozyten > 50 000/µl, Flüssigkeitsbilanz, MTX-Spiegel; Rescubogen ZNS-NHL

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

Cave 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.

Wechselwirkungen Staging nach Zyklus 3 (2x R-CHOP-14, 1x R-MTX), 6 (2x R-CHOP-14, 1x R-MTX), 8 (2x R-CHOP-14)

Erfolgsbeurteilung

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: C86
Indikation: Extranodales NK/T-Zell-Lymphom nasaler Typ
SMILE
060501_22

Chemotherapie (Zyklus 1)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	0	Methotrexat	2 000 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	6h	
2-4	-15min	Dexamethason	40 mg abs.		i.v.	15min	oder oral morgens/bzw 1h vor restlicher CTx
2-4	0	Ifosfamid	1 500 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	
2-4	+1h	Etoposid (Base)	100 mg/m ²	NaCl 0,9%	i.v.	2h	max 0,4mg/ml
8	0	L-Asparaginase (Escherichia coli)	600 IE/m ²	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	15min	Testdosis 10% nur Erstgabe Zi, 1h vor Restdosis
8	+1h 15min	L-Asparaginase (Escherichia coli)	5 400 IE/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	2h	Restdosis 90%, 1h nach Ende der Testdosis
10, 12, 14, 16, 18, 20	0	L-Asparaginase (Escherichia coli)	6 000 IE/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	2h	



Achtung: bei verzögerter MTX-Ausscheidung: Verlängerung und Erhöhung des Leukovorin-Rescues gemäß Leukovorin-Rescue-Bogen Leukovorin-Rescue-Bogen für SMILE HD MTX

an Tagen 2,3,4: 24h nach Ende Methotrexat: Calciumfolinat 15mg alle 6h i.v./p.o., erste Dosis i.v.
ab Tag 6 post CTx: 1x täglich Filgrastim/Neupogen® 5µg/kg/d s.c./i.v.

Wiederholungsinfo: d29: Start Zyklus 2; 2 oder mehr Zyklen

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	1-1-1-1	Natriumbicarbonat/Bicarnorm®	2 g		p.o.		
1	-3h 15min	Natriumbicarbonat 8,4% (1mmol HCO ₃ ⁻ /ml)	60 ml/m ²	1000 ml NaCl 0,9%	i.v.	3h	1mmol HCO ₃ ⁻ /ml; Urin-pH-Wert muss >7,4 liegen
1	-15min	NaCl 0,9 %		2000 ml	i.v.	24h	im Wechsel mit Glucose
1	-15min	KCl 7,45% (1mmol K ⁺ /ml)	ml - Nach Anweisung -		i.v.		in Bewässerung nach Wert
1	+6h	Furosemid/Lasix®	40 mg		i.v.	B	
1-2	-15min	Natriumbicarbonat 8,4% (1mmol HCO ₃ ⁻ /ml)	200 ml		i.v.	24h	Ziel: Urin pH=8
1-4	-15min	Glucose 5%		1000 ml	i.v.		im Wechsel mit NaCl
1-4, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20	-15min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	
1, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20	-15min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	
1-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Montag, Mittwoch, Freitag; jeweils Pause vom Tag der MTX-Gabe bis Ende LV-Rescue
2-4	-30min	Thiamin	100 mg		p.o.		alle 4h; bis 2 Tage nach der Ifosfamid-Gabe
2-4	-15min	NaCl 0,9 %		1500 ml	i.v.	24h	1500ml bei Infusionsvolumen Etoposid: 500ml bzw. 1000ml bei Infusionsvolumen Etoposid: 1000ml; im Wechsel mit Glucose
2-4	0	Mesna/Uromitexan®	300 mg/m ²		i.v.	B	
2-4	+4h	Mesna/Uromitexan®	300 mg/m ²		i.v.	B	
2-4	+8h	Mesna/Uromitexan®	300 mg/m ²		i.v.	B	
8	-30min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	4h	
10, 12, 14, 16, 18, 20	-30min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	3h	

Chemotherapie (Zyklus 2-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	0	Methotrexat	2 000 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	6h	
2-4	-15min	Dexamethason	40 mg abs.		i.v.	15min	oder oral morgens/bzw 1h vor restlicher CTx
2-4	0	Ifosfamid	1 500 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	
2-4	+1h	Etoposid (Base)	100 mg/m ²	NaCl 0,9%	i.v.	2h	max 0,4mg/ml
8, 10, 12, 14, 16, 18, 20	0	L-Asparaginase (Escherichia coli)	6 000 IE/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	2h	bei Erstgabe: 10% Testdosis (600 IE/m ²) über 15min 1h v. Applikation der Restdosis (90%, 5 400 IE/m ²)

Zyklusdiagramm

Medikation	Tag 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	Wdh: 29	
Methotrexat	<input type="checkbox"/>																					
Ifosfamid				■	■	■																
Dexamethason				□	□	□																
Etoposid				■	■	■																
L-Asparaginase								□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□

Achtung: bei verzögerter MTX-Ausscheidung: Verlingerung und Erhöhung des Leukovorin-Rescues gemäß Leukovorin-Rescue-Bogen Leukovorin-Rescue-Bogen für SMILE HD MTX

an Tagen 2,3,4: 24h nach Ende Methotrexat: Calciumfolinat 15mg alle 6h i.v./p.o., erste Dosis i.v.

ab Tag 6 post CTx: 1x täglich Filgrastim/Neupogen® 5µg/kg/d s.c./i.v.

Wiederholungsinfo: 2 oder mehr Zyklen

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 2-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	1-1-1-1	Natriumbicarbonat/Bicanorm®	2 g		p.o.		
1	-3h 15min	Natriumbicarbonat 8,4%	60 ml/m ²	1000 ml NaCl 0,9%	i.v.	3h	1mmol HCO3-/ml; Urin-pH-Wert muss >7,4 liegen
1	-15min	NaCl 0,9 %		2000 ml	i.v.	24h	im Wechsel mit Glucose
1	-15min	KCl 7,45% (1mmol K ⁺ /ml)	ml - Nach Anweisung -		i.v.		in Bewässerung nach Wert
1	+6h	Furosemid/Lasix®	40 mg		i.v.	B	
1-2	-15min	Natriumbicarbonat 8,4%	200 ml		i.v.	24h	1mmol HCO3-/ml; Urin-pH-Wert muss >7,4 liegen
1-4	-15min	Glucose 5%		1000 ml	i.v.		im Wechsel mit NaCl
1-4, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20	-15min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	
1, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20	-15min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	
1-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Montag, Mittwoch, Freitag; jeweils Pause vom Tag der MTX-Gabe bis Ende LV-Rescue
2-4	-15min	NaCl 0,9 %		1500 ml	i.v.	24h	1500ml bei Infusionsvolumen Etoposid: 500ml bzw. 1000ml bei Infusionsvolumen Etoposid: 1000ml; im Wechsel mit Glucose
2-4	0	Mesna/Uromitexan®	300 mg/m ²		i.v.	B	
2-4	+4h	Mesna/Uromitexan®	300 mg/m ²		i.v.	B	
2-4	+8h	Mesna/Uromitexan®	300 mg/m ²		i.v.	B	
8, 10, 12, 14, 16, 18, 20	-30min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	3h	

Bedarfsmedikation TLS-Prophylaxe: Allopurinol; Prednison 1mg/kg/d bei Unverträglichkeit Asparaginase, Antiemese, Antibiose, Loperamid, Antihistaminika, Pantoprazol (keine Gabe 2 Tage vor bis 2 Tage nach MTX), Antimykose, Plasmaersatz

FN-Risiko > 20%

Kontrollen Blutbild, Elektrolyte, Leberwerte, Bilirubin, **Gerinnungsparameter** (APTT, TPZ, Antithrombin und D-Dimer), Amylase und Lipase im Blut, Retentionswerte, eGFR, Flüssigkeitsbilanz, **Blutzucker**, Harnzucker, Protein, Ammoniak, Harnsäurewerte, Triglyceride, Cholesterin, Urinstatus und Sediment, neurologische Funktion, Blutdruck, Ausschluss dritter Raum, Urin pH, Neurotoxizität, MTX-Spiegel, Zeichen der Unverträglichkeit

Dosisreduktion siehe Dosisreduktionsstabelle/Fachinformationen; Thrombozytopenie Grad 4 nach Zyklus 1; DR MTX, Ifo, Etoposid auf 2/3; MTX Konz. > 1x10⁻⁷ mol/L 72h nach Gabe im Zyklus 1 DR Zyklus 2 auf 2/3; **Asparaginase:** bei Allergie/ Hypersensitivität Grad 1/2 DR auf 50% und ggf. Steroid-Begleittherapie, Therapieabbruch bei: Allergie, Hypersensitivität Grac3/4, Pankreatitis, Hypotonie, Grad 4 Thrombozytopenie, nichthämolog. NW ≥ Grad 3 beim Auftreten von leizeren beiden im Zyklus 1 Therapiewiederaufnahme nach Abklingen der Symptome möglich; **Voraussetzungen für Start von Zyklus 2:** WBC > 2 000/µl, Thrombozyten > 100 000/µl, AST und ALT < 5x oberer Normalwert, totales Bilirubin < 2,0mg/dl, Serumkreatinin < 1,5mg/dL sowie keine weiteren Symptome/Komplikationen, die gegen eine Therapieführung sprechen.

Cave **MTX-Interaktion:** keine nephro- u. hepatotoxischen Medikamente; **Ifosfamid:** wegen möglicher verminderter Wirksamkeit Grapefruit(saft) vermeiden

Erfolgsbeurteilung innerhalb Woche 4-6 vom Zyklus 2

Wiederholung **Zyklus 1:** d29; Start Zyklus 2; 2 oder mehr Zyklen

Zyklus 2-n: Tag 29, 2 oder mehr Zyklen

Literatur Yamaguchi M. et al., JCO. 2011; 29(33):4410-16

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.

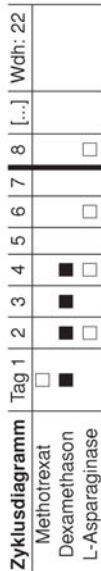
060501_23 **AspaMetDex**

Indikation: Extranodales NK/T-Zell-Lymphom nasaler Typ

ICD-10: C86

Chemotherapie (Zyklus 1)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	0	Methotrexat	3 000 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	6h	2g/m ² für Patienten > 70 Jahre
1-4	1-0-0-0	Dexamethason	40 mg abs.		p.o.		morgens bzw 1h vor restlicher CTx; 20mg/d für Patienten > 70 Jahre
2	0	L-Asparaginase (Escherichia coli)	600 IE/m ²	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	15min	Testdosis 10% nur Erstgabe Zi, 1h vor Restdosis
2	+1h 15min	L-Asparaginase (Escherichia coli)	5 400 IE/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	2h	Restdosis 90%, 1h nach Ende der Testdosis; bei Unverträglichkeit Umstellung auf Erwinase möglich
4, 6, 8	0	L-Asparaginase (Escherichia coli)	6 000 IE/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	2h	bei Unverträglichkeit Umstellung auf Erwinase möglich



Wiederholungsinfo: für 3-6 Zyklen

Achtung: Betrifft Leukovorin-Rescue
Leukovorin alle 6h Dosierung nach Schema, erster Tag i.v.; Start 24h nach Beginn MTX-Infusion.
Weiterführung des Leukovorin-Rescues **bis 6. Tag nach MTX.**
Bei verzögerter **MTX-Ausscheidung Ver längerung und Erhöhung** des Leukovorin-Rescues gemäß LV Rescue Bogen für SMILE HD MTX
MTX-Spiegel: +6h (unmittelbar nach MTX-Ende), +24h (vor erster Rescue), dann tgl. morgens und abends

an Tagen 2,3,4: 24h nach Ende Methotrexat: Calciumfolinat 15mg alle 6h i.v./p.o., erste Dosis i.v.
Tag 6: Pegfilgrastim/Neulasta® 6mg s.c.

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	1-1-1-1	Natriumbicarbonat/Bicarbon®	2 g		p.o.		
1	-3h 15min	Natriumbicarbonat 8,4% (1mmol HCO ₃ ⁻ /ml)	60 ml/m ²	1000 ml NaCl 0,9%	i.v.	3h	Urin-pH-Wert muss >7,4 liegen
1	-15min	NaCl 0,9 %		2000 ml	i.v.	24h	im Wechsel mit Glucose
1	-15min	Glucose 5%		1000 ml	i.v.	24h	im Wechsel mit NaCl
1	-15min	KCl 7,45% (1mmol K ⁺ /ml)			i.v.		in Bewässerung nach Wert
1	+6h	Furosemid/Lasix®	40 mg		i.v.	B	
1-2	-15min	Natriumbicarbonat 8,4% (1mmol HCO ₃ ⁻ /ml)	200 ml		i.v.	24h	Ziel: Urin pH=8
1-2, 4, 6, 8	-15min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	
1-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®/forte	960 mg		p.o.		Montag, Mittwoch, Freitag; jeweils Pause vom Tag der MTX-Gabe bis Ende LV-Rescue
1-28	1-0-0-0	Aciclovir/Aciclovir ratio®	400 mg		p.o.		
2	-30min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	4h	
4, 6, 8	-30min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	3h	
6, 8	-15min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	

Chemotherapie (Zyklus 2-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	0	Methotrexat	3 000 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	6h	2g/m ² für Patienten > 70 Jahre
1-4	1-0-0-0	Dexamethason	40 mg abs.		p.o.		morgens bzw 1h vor restlicher CTx; 20mg/d für Patienten > 70 Jahre
2, 4, 6, 8	0	L-Asparaginase (Escherichia coli)	6 000 IE/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	2h	bei Erstgabe: 10% Testdosis (600 IE/m ²) über 15min 1h v. Appl. der Restdosis (90%, 5 400 IE/m ²); bei Unverträglichkeit Umstellung auf Erwinase möglich



Wiederholungsinfo: für 3-6 Zyklen

an Tagen 2,3,4: 24h nach Ende Methotrexat: Calciumfolinat 15mg alle 6h i.v./p.o., erste Dosis i.v.
Tag 6: Pegfilgrastim/Neulasta® 6mg s.c.

Achtung: Betrifft Leukovorin-Rescue
 Leukovorin alle 6h Dosierung nach Schema, erster Tag i.v.; Start 24h nach Beginn MTX-Infusion.
 Weiterführung des Leukovorin-Rescues bis 6. Tag nach MTX.
 Bei verzögerter MTX-Ausscheidung Verlängerung und Erhöhung des Leukovorin-Rescues gemäß LV Rescue Bogen für SMILE HD MTX
MTX-Spiegel: +6h (unmittelbar nach MTX-Ende), +24h (vor erster Rescue), dann tgl. morgens und abends

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 2-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzel dosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	1-1-1-1	Natriumbicarbonat/Bicanorm®	2 g		p.o.		
1	-3h 15min	Natriumbicarbonat 8,4%	60 ml/m ²	1000 ml NaCl 0,9%	i.v.	3h	1mmol HCO3-/ml; Urin-pH-Wert muss >7,4
1	-15min	NaCl 0,9 %		2000 ml	i.v.	24h	im Wechsel mit Glucose
1	-15min	Glucose 5 %		1000 ml	i.v.		im Wechsel mit NaCl
1	-15min	KCl 7,45% (1mmol K ⁺ /ml)			i.v.		in Bewässerung nach Wert
1	+6h	Furosemid/Lasix®	40 mg		i.v.	B	
1-2	-15min	Natriumbicarbonat 8,4%	200 ml		i.v.	24h	1mmolHCO3/ml; Ziel: Urin pH=8
1-2, 4, 6, 8	-15min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	
1-21	1-0-0-0	Aciclovir/Aciclovir ratio®	400 mg		p.o.		
1-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo, Mi, Fr; jeweils Pause vom Tag der MTX-Gabe bis Ende LV-Rescue
2, 4, 6, 8	-30min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	3h	
6, 8	-15min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	

- Bedarfsmedikation** Allopurinol als TLS-Prophylaxe, Antihistaminika und Glucocorticoide bei Asparaginase-Unverträglichkeit, ATIII-Infusion, Fresh frozen plasma (Fibrinogen)
- FN-Risiko** > 20% -> Primärprophylaxe mit Filgrastim/Neupogen® oder Pegfilgrastim/Neulasta®, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF
- Kontrollen** Elektrolyte, Nierenrelationswerte, Transaminasen, **Blutzucker**, Harnzucker, Protein, Differentialblutbild, **Gerinnungsparameter** (APTT, TPZ, Antifibrinogen, Fibrinogen, D-Dimer), Amylase und Lipase im Blut, Leberenzyme, Bilirubin, Ammoniak, Harnsäurewerte, Triglyceride, Cholesterin, Urinstatus, Zeichen der Unverträglichkeit, Ausschluss 3. Raum, Urin-ph, Blutdruck, Neurotoxizität, MTX-Spiegel, Flüssigkeitsbilanz, Hepatitis-Serologie, Thorax-Röntgen
- Dosisreduktion** Methotrexat: Kreatinin-Clearance = 80ml/min 75% der Standarddosis, Kreatinin-Clearance = 60ml/min 63% der Standarddosis
- Cave** Methotrexat: keine nephro- und ototoxischen Substanzen; L-Asparaginase: allergische Reaktionen (Wahrscheinlichkeit steigt mit Anzahl der verabreichten Dosen), Antihistaminika, Glucocorticoide, kreislaufstabilisierende Substanzen bereithalten
- Therapievoraussetzung** Voraussetzung für Start neuer Zyklus: Leukozyten 1 000-1 500/µl, Thrombozyten 50 000-100 000/µl
- Therapieabbruch** Asparaginase: Pankreatitis, allergische Reaktionen (Umstellung Erwinase möglich); Methotrexat: Kreatinin-Clearance < 60ml/min, ausgeprägte Leberfunktionsstörungen, Stomatitis und Ulcera des Magen-Darm-Trakts
- Wechselwirkungen** Vorsicht bei gleichzeitiger Gabe von L-Asparaginase und Antikoagulantien, keine gleichzeitige Gabe von MTX und Protonenpumpenhemmern nach 3 Zyklen
- Erfolgsbeurteilung** Tag 22. für 3-6 Zyklen
- Wiederholung** Jaccard A et al. Blood. 2011; 117(6):1834-1839
- Literatur**

Leukovorin Rescue für SMILE HD MTX

Patientennummer: Station/KST:
 Name: Protokoll-Nr:
 Vorname: Protokollname:
 Geb.Dat.: Diagnose:
Behandlungsdatum:
Körpergröße (cm):
Körpergewicht (kg):
Körperoberfläche (m²):
Krea.-Cl.:
Zyklus/Tag: X/Y
Signatur Arzt

Leukovorin Applikation			
Stunde nach MTX-Beginn	Datum	Uhrzeit	MTX-Spiegel Applizierte LV-Dosis
Stunde 0 : Start MTX-Infusion			
Stunde 6 : Ende MTX-Infusion			
Stunde 24 : 1. LV-Applikation			
24h			
30h			
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 ²)	LV-Dosis absolut (mg)	Dauer LV-Rescue
6h				-	-	-	Spitzenspiegel bis Tag 6
24h				<8,5	15	-	
				8,5 - 12	90	-	
				12,1 - 18	150	-	
				>18	300	-	
42h				<3,0	15	-	bis Tag 6
				3,0 - 11	90	-	
				11,1 - 21	150	-	
				>21	300	-	
48h				<1,8	15	-	bis Tag 6
				1,9 - 2,8	30	-	
				2,9 - 8,5	90	-	
				8,6 - 18	150	-	
				>18	300	-	
72h				<1,8	15	-	bis Tag 6
				1,9 - 2,8	30	-	
				2,9 - 9,8	90	-	
				9,9 - 19	150	-	
				>19	300	-	
96h	Vorgehen wie bei Stunde 72; ggf. weitere MTX-Spiegelbestimmung bei Stunde 120, 144, 168						

Bemerkungen

1. **Weiß hinterlegte Felder:** normaler MTX-Spiegelverlauf **Grau hinterlegte Felder:** Cave: Abweichung von normalen MTX - Spiegelverlauf
 2. **Zeitangaben beziehen sich auf den Beginn der MTX-Infusion. Start der LV-Rescue ist:** - 24h nach MTX-Beginn bei normalen Spiegelverlauf
 - **sofort bei:** klin. Toxizitätszeichen (auch unter regelrechtem MTX-Spiegelverlauf, z. B. bei Infektionen und schweren Entzündungen) od. MTX-Spiegeln > 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.

3. **Leukovoringabe 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.
 4. **Bei stark erhöhten MTX-Spiegeln:** Gabe von Carboxypeptidase G2 als Antidot mögl.; Infos über Apotheke
 5. **Bei LV-Dosen >20mg/kg KG:** Gabe in 250ml NaCl 0,9% über 1h
 6. **Strikte Urin-Alkalisierung:** Urin- pH > 7,4; Kontrolle bei jeder Miktion

Diese Zytostatikatherapie birgt leichte Risiken und ist Bestandteil der Studie analog T-PLL2-Studie: Induktion Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

060501_25_2 analog T-PLL2-Studie: Induktion

Indikation: T-Polymphozytenleukämie

ICD-10: C91.3

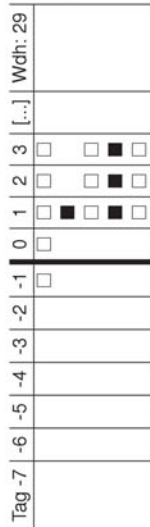
Hinweis: Alemtuzumab/ Fludarabin/ Mitoxantron/ Cyclophosphamid

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
-1	0	Alemtuzumab	3 mg abs.		i.v.	2h	Dosiseskalation nur im 1. Zyklus
0	0	Alemtuzumab	10 mg abs.		i.v.	2h	Dosiseskalation nur im 1. Zyklus
1	+2h 45min	Mitoxantron	6 mg/m ²		i.v.	30min	
1-3	0	Alemtuzumab	30 mg abs.		i.v.	2h	
1-3	+2h 15min	Fludarabin	20 mg/m ²		i.v.	30min	
1-3	+3h 15min	Cyclophosphamid	200 mg/m ²	250 ml NaCl 0.9%	i.v.	30min	

Zyklusdiagramm

Alemtuzumab: nur in Zyklus 1
 Mitoxantron
 Fludarabin
 Alemtuzumab: ab Zyklus 2
 Cyclophosphamid



entweder	24h nach CTx	Pegfilgrastim/Neulasta®	6mg	s.c.	bis Durchschreiten des Nadir
oder	48h nach CTx	Filgrastim/Neupogen®	5µg/kg/d	s.c.	

Wiederholungsinfo: max. 4 Zyklen

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
-1-3	-30min	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg		p.o.		in Zyklus 1 und ab Zyklus 2 nur an d1 obligat
-1-3	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.	B	in Zyklus 1 und ab Zyklus 2 nur an d1 obligat
-1-3	-30min	Prednisolon/Solu-DecortinH®	100 mg		i.v.	B15min	in Zyklus 1 und ab Zyklus 2 nur an d1 obligat
-1-28	1-1-1-0	Aciclovir/Zovirax®	200 mg		p.o.		Montags, Mittwochs, Freitags
-1-28	1-0-1-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo, Mi, Fr; bis CD4- Zellzahlen > 200/ l
1-3	-30min	NaCl 0,9 %		2000 ml	i.v.	6h	
1-3	+2h	Dexamethason	4 mg		i.v.	B	
1-3	+2h	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	
1-3	+3h 15min	Mesna/Uromitexan®	40 mg/m ²		i.v.	B	
1-3	+5h 15min	Mesna/Uromitexan®	80 mg/m ²		p.o.		oder i.v.: 40mg/m ² 4h, 8h nach Cyclophosphamid
1-3	+9h 15min	Mesna/Uromitexan®	80 mg/m ²		p.o.		oder i.v.: 40mg/m ² 4h, 8h nach Cyclophosphamid

Bedarfsmedikation

Patienten mit Risiko für Infusionsreaktionen und/oder TLS (Patienten mit Lymphozytose > 100 000/l): adäquate Hydratierung (1-4l NaCl 0,9% 12-24h vor Therapiebeginn), Urin Alkalisierung mit i.v. Bicarbonat und Allopurinol (300mg p.o. täglich, Start 48h vor Therapiebeginn) bis zur Eliminierung des Risikos, Paracetamol, Clemastin, Cortikosteroide. **Sofortige Notfallmassnahmen bei Bedarf.**

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

Kontrollen körperliche Untersuchung, EOCG PS, Blutbild, Differentialblutbild, Serumchemie, Elektrolyte, Retentionswerte, Flüssigkeitsbilanz, Urinsediment, Leberwerte (inkl. Bilirubin), Nebenwirkungen (inkl. neurologisch und kardial), Molekulare Zytogenetik (FISH), Immunophenotypisierung, TCL1 signaling, CMV-Reaktivierung, Entzündungsparameter, Blutdruck

Dosisreduktion Voraussetzungen für Zyklusbeginn ANC > 1 000/µl; Thrombozyten > 50 000/µl, Hb > 8g/dl, keine aktive Infektion, CMV-Test negativ; Dosisreduktion (DR) bei Therapieverzögerung, Grad IV Infektionen -> Therapieabbruch, Infektionen ≥ Grad II Therapieaufschub von Folgezyklus; Fludarabin und Cyclophosphamid DR bei Creatinin Clearance ≤ 70ml/min, Mitoxantron DR in Abhängigkeit von Leberfunktion (Bilirubin); Bei nicht-hämatologischer Toxizität ≥ Grad III Therapieabbruch

Summendosis **Mitoxantron:** Gefahr der Kardiotoxizität; maximale Summendosis 160mg/m²

Erfolgsbeurteilung Ultraschall /CT/ Bildgebung nach 2 Zyklen: bei CR, PR oder SD -> Zyklus 3-4 A-FMC, bei PD Therapiestopp; Dann Initial Response Assessment 1 Monat nach Beginn des letzten Zyklus und Final Staging 2 Monate nach dem Initial Response Assessment

Wiederholung Tag 29. max. 4 Zyklen

Literatur analog Hopfinger et al. Cancer 2013;119(12): 2258-67

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.

060501_25_1 analog T-PLL2-Studie: Erhaltung

Indikation: T-Polymorphozytenleukämie

ICD-10: C91.3

Hinweis: Alemtuzumab

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	0	Alemtuzumab	30 mg abs.		i.v.	2h	

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	-30min	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg		p.o.		
1	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.	B	
1	-30min	Prednisolon/Solu-DecortinH®	100 mg		i.v.	B15min	
1-28	1-1-1-0	Aciclovir/Zovirax®	200 mg		p.o.		Montag, Mittwoch, Freitag
1-28	1-0-1-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo,Mi, Fr bis CD4-Zellzahlen > 200/l

Bedarfsmedikation Patienten mit Risiko für Infusionsreaktionen und/oder TLS (Patienten mit Lymphozytose > 100 000/l): adäquate Hydrierung (1-4l NaCl 0,9% 12-24h vor Therapiebeginn), Urin Alkalisierung mit i.v. Bicarbonat und Allopurinol (300mg p.o. täglich, Start 48h vor Therapiebeginn) bis zur Eliminierung des Risikos, Paracetamol, Clemastin, Kortikosteroide. **Sofortige Notfallmassnahmen bei Bedarf.**

Kontrollen CMV-Reaktivierung/-Infektion, Anamnese, körperliche Untersuchung, EOCG PS, Blutbild, Differentialblutbild, Serumchemie, Elektrolyte, Retentionswerte, Flüssigkeitsbilanz, Leberwerte (inkl. Bilirubin), Nebenwirkungen, Molekulare Zytogenetik (FISH), Immunophenotypisierung, TCL1 signaling, Entzündungsparameter, Blutdruck, Vitalfunktion

Dosisreduktion **Voraussetzungen für Therapiebeginn Alemtuzumab Erhaltung:** ANC > 1 000/µl; Thrombozyten > 50 000/µl; Hb > 8g/dl; keine aktive Infektion, CMV-Test negativ; Bei nicht-Erfüllung der zuvor genannten Kriterien nach einer Therapieverzögerung von 4 Wochen -> Therapieabbruch. **Voraussetzungen für Zyklusbeginn:** ANC > 1 500/µl; Thrombozyten > 75 000/µl; Hb > 8g/dl; keine aktive Infektion, CMV-Test negativ; **Therapieabbruch bei:** Grad IV Infektionen sowie Grad II und III Infektionen, die nach 4 Wochen nicht abgeklungen sind, nicht-hämatologische Toxizität > Grad III (mit Ausnahme von Alopezie, Übelkeit und Erbrechen) und bei Therapieverzögerungen von > 28 Tagen

Bemerkungen Therapiebeginn Alemtuzumab-Erhaltung 1 Monat nach finalem Staging (4 Monate nach letzter A-FMC-Gabe)

Erfolgsbeurteilung Ultraschall/CT/ Biidgebung, B-Symptomatik, Blutbild, körperliche Untersuchung nach 6 und 8 Gaben Alemtuzumab Erhaltung

Wiederholung Tag 29. für 6 Zyklen, dann Staging bei CR, PR und SD noch jeweils 1 Gabe in Monat 10 und 13 .

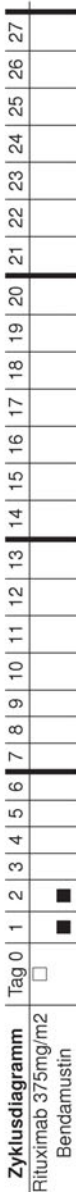
Literatur analog Hopfinger et al. Cancer 2013;119(12): 2258-67

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: C91.1

060502_09 R-Bendamustin CLL Indikation: CLL

Chemotherapie (Zyklus 1)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzel-dosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusions-dauer	Bemerkungen
0	0	Rituximab	375 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 50mg/h	ab Zyklus 2: 500mg/m ²
1-2	0	Bendamustin	90 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	mit anderen Lösungen inkompatibel



Zyklusdiagramm Tag 0 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
 Rituximab 375mg/m² □
 Bendamustin □

Bendamustin-Dosis:
 Bei medizinisch weniger komorbiden Patienten +ED aggressives B-NHL sind auch Bendamustin-Dosen von 100-120mg/m² an d1 und d2 möglich

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

Wiederholungsinfo: R an d28, Bendamustin d29; Anzahl Zyklen: (4) - 6 bevorzugt

CTX mit FN-Risiko von 10-20%: Vorgehen bei der G-CSF-Gabe
 - nach CTX: 1x tgl. 5µg/kg Filgrastim s.c. bei Leukozyten < 1 000/µl bis >1 000/µl
 - Wenn unter Einbeziehung individueller Risikofaktoren für den Patienten FN-Risiko > 20% =>G-CSF-Primärprophylaxe erwägen/durchführen.
 - Nach durchgemachter febriler Neutropenie, in folgenden Zyklen => G-CSF-Sekundärprophylaxe
G-CSF-Primär- bzw. Sekundärprophylaxe: Entweder 24h nach CTX einmal Pegfilgrastim/Neulasta® 6mg s.c.
 - Oder: d6 nach CTX Filgrastim/Neupogen® 5µg/kg/d s.c. bis zum Durchschreiten des Nadir.

Infusionsgeschwindigkeit Rituximab:

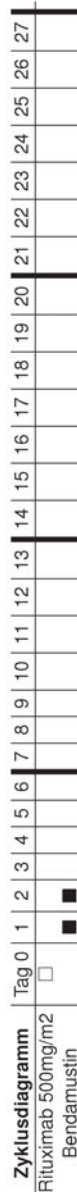
Erstgabe: beginnen mit 50mg/h für 1 h; danach bei guter Verträglichkeit alle 30min um 50mg/h steigern bis max. 400mg/h.
Folgegaben bei komplikationsfreier Erstgabe und nach Ausschluss Risikopatient: Gesamtdosis innerhalb 90min geben.
Risikopatienten (max. Tumoriast, Herz-Kreislauf/resp. Erkrankungen, 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 Symptom-besserung langsame Wiederaufnahme: halbierte Inf.-geschwindigkeit der Erstgabe.

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzel-dosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusions-dauer	Bemerkungen
0	-1h	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg		p.o.		
0	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.		während der Rituximabgabe
0	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.	B	
0	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	vor Rituximab-Erstgabe obligat; bei Folgegaben in Abhängigkeit von Verträglichkeit
0-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®/forte	960 mg		p.o.		Mo, Mi, Fr; bei CD4-Zellzahlen<200/µl PJP-Prophylaxe
0-28	1-1-1-0	Aciclovir/Aciclovir ratio®	200 mg		p.o.		3x/Woche, bei CD4-Zellzahlen<200/µl
1-2	-30min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	2h	
1-2	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	
1-2	-30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	

Chemotherapie (Zyklus 2-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzel-dosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusions-dauer	Bemerkungen
0	0	Rituximab	500 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 50mg/h	
1-2	0	Bendamustin	90 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	mit anderen Lösungen inkompatibel



Wiederholungsinfo: R an d28, Bendamustin d29; Anzahl Zyklen: (4) - 6 bevorzugt

CTX mit FN-Risiko von 10-20%: Vorgehen bei der G-CSF-Gabe
 - nach CTX: 1x tgl. 5µg/kg Filgrastim s.c. bei Leukozyten < 1.000/µl
 - Wenn unter Einbeziehung individueller Risikofaktoren für den Patienten
FN-Risiko ≥ 20% => G-CSF-Primärprophylaxe erwägen/durchführen.
 - Nach durchgemachter febriler Neutropenie, in folgenden Zyklen => **G-CSF-Sekundärprophylaxe**
G-CSF-Primär- bzw. Sekundärprophylaxe: Entweder 24h nach CTX einmal
 Pegfilgrastim/Neulasta® 6mg s.c.
 - **Oder:** d6 nach CTX Filgrastim/Neupogen® 5µg/kg/d s.c. bis zum Durchschreiten des Nadir.

Bendamustin-Dosis:
 Bei medizinisch weniger komorbiden Patienten +ED aggressives B-NHL sind auch Bendamustin-Dosen von 100-120mg/m² an d1 und d2 möglich

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.
Folgebaben 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, intensivmedizin. Maßnahmen. Bei Symptombesserung langsame Wiederaufnahme: halbierte Inf.-geschwindigkeit der Erstgabe.

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 2-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0	-1h	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg	500 ml	p.o.		
0	-30min	NaCl 0,9 %			i.v.		während der Rituximabgabe
0	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.	B	
0	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	vor Rituximab-Erstgabe obligat; bei Folgebaben in Abhängigkeit von Verträglichkeit
0-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo, Mi, Fr; bei CD4-Zellzahlen < 200/µl PJP-Prophylaxe
0-28	1-1-1-0	Aciclovir/Aciclovir ratio®	200 mg		p.o.		3x/Woche bei CD4-Zellzahlen < 200/µl
1-2	-30min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	2h	
1-2	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	
1-2	-30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	

Bedarfsmedikation Metoclopramid/Paspertin® p.o. oder i.v., bei Unverträglichkeit HT₃-Antagonisten, Allopurinol bei hoher Tumorlast
FN-Risiko 10-20%=> je nach Risikoabwägung als Primärprophylaxe, bei FN im 1. Zyklus als Sekundärprophylaxe, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF
Kontrollen Blutbild, Leber- und Nierenfunktion, Serumelektrolyte, Gesamteiweiß, Immunstatus
Dosisreduktion Bei Auftreten einer hämatologischen Toxizität vom WHO-Grad IV (Granulozyten < 0,5/nl über 2d und/oder Thrombozyten < 25/nl über 2d); in den folgenden Zyklen die Dosis um 25% reduzieren Tag 1 und 2. Diese Dosisreduktionen gelten nicht bei Zytopenien infolge der Knochenmarkinfiltation.
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.
Therapievoraussetzung Neutrophile > 1 500/µl und Thrombozyten > 75 000/µl; GFR > 30 ml/min und Ausschluss schwerer Leberparenchymschäden
Erfolgsbeurteilung nach 2 oder 3 Zyklen (siehe iwCLL-Kriterien)
Wiederholung R an d28, Bendamustin d29; Anzahl Zyklen: (4) - 6 bevorzugt
Literatur Eichhorst B et al. Blood. 2013;122(21), Fischer K et al. J Clin Oncol 30:3209-3216, Horn J et al. Annals of Hematology. 2012; 91:1579-1586; Rummel MJ et al. The Lancet.2013;381(9873):1203-10

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.

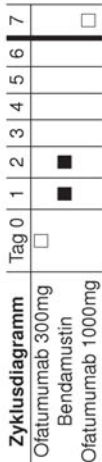
060502_12 Bendamustin/Ofatimumab First-line

Indikation: nicht vorbehandelte CLL

ICD-10: C91.1

Chemotherapie (Zyklus 1)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0	0	Ofatimumab	300 mg abs.	1000 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 12ml/h	Infusionsgeschwindigkeit siehe Memokasten
1-2	0	Bendamustin	90 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	mit anderen Lösungen inkompatibel
7	0	Ofatimumab	1 000 mg abs.	1000 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 25ml/h	Infusionsgeschwindigkeit siehe Memokasten



Wiederholungsinfo: d29: Start Zyklus 2

Infusionsgeschwindigkeit Ofatumumab: 1.
Gabe
Zeit (min) Geschwindigkeit (ml/h)
0-30 12
31-60 25
61-90 50
91-120 100
121-150 200
151-180 300
ab 181 max. 400

Infusionsgeschwindigkeit Ofatumumab: ab 2.
Gabe bei guter Verträglichkeit
0-30 25
31-60 50
61-90 100
91-120 200
ab 121 max. 400
0,2µl/h-Line-Filter verwenden

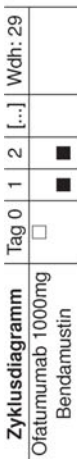
CTx mit FN-Risiko von 10-20%: Vorgehen bei der G-CSF-Gabe
- nach CTx: 1x tgl. 5µg/kg Filgrastim s.c. bei Leukozyten < 1 000/µl bis > 1 000/µl
- Wenn unter Einbeziehung individueller Risikofaktoren für den Patienten FN-Risiko ≥ 20% => G-CSF-Primärprophylaxe erwägen/durchführen.
- Nach durchgemachter febriler Neutropenie, in folgenden Zyklen => G-CSF-Sekundärprophylaxe
G-CSF-Primär- bzw. Sekundärprophylaxe: Entweder 24h nach CTx einmal Pegfilgrastim/Neulasta® 6mg s.c.
- Oder: d6 nach CTx Filgrastim/Neupogen® 5µg/kg/d s.c. bis zum Durchschreiten des Nadir.

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0, 7	-1h	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg		p.o.		
0, 7	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.	*	*während der Ak-Gabe
0, 7	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.	15min	
0, 7	-30min	Dexamethason	20 mg		i.v.	B	vor 1.+ 2. Infusion obligat, bei Foliegabe Dosis und Gabe in Abhängigkeit von Verträglichkeit
0-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo, Mi, Fr; bei CD4-Zellzahlen<200/µl PJP-Prophylaxe
0-28	1-1-1-0	Aciclovir/Aciclovir ratio®	200 mg		p.o.		3x/Woche bei CD4-Zellzahlen<200/µl
1-2	-30min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	2h	
1-2	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	
1-2	-30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	15min	

Chemotherapie (Zyklus 2-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0	0	Ofatimumab	1 000 mg abs.	1000 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 25ml/h	Infusionsgeschwindigkeit siehe Memokasten
1-2	0	Bendamustin	90 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	mit anderen Lösungen inkompatibel



CTX mit FN-Risiko von 10-20%: Vorgehen bei der G-CSF-Gabe

- nach CTx: 1x tgl. 5µg/kg Filgrastim s.c. bei Leukozyten < 1 000/µl
- Wenn unter Einbeziehung individueller Risikofaktoren für den Patienten FN-Risiko > 20% => G-CSF-Primärprophylaxe erwägen/durchführen.
- Nach durchgemachter febriler Neutropenie, in folgenden Zyklen => G-CSF-Sekundärprophylaxe

G-CSF-Primär- bzw. Sekundärprophylaxe: Entweder 24h nach CTx einmal Pegfilgrastim/Neulasta® 6mg s.c.

- Oder: d6 nach CTx Filgrastim/Neupogen® 5µg/kg/d s.c. bis zum Durchschreiten des Nadir.

Infusionsgeschwindigkeit		Olatumumab: 1.
Gabe	Geschwindigkeit (ml/h)	
Zeit (min)		
0-30	12	
31-60	25	
61-90	50	
91-120	100	
121-150	200	
151-180	300	
ab 181	max. 400	
Infusionsgeschwindigkeit		Olatumumab: ab 2.
Gabe bei guter Verträglichkeit		
0-30	25	
31-60	50	
61-90	100	
91-120	200	
ab 121	max. 400	
0,2µl/h-Line-Filter verwenden		

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 2-n)

Tag	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg		p.o.		
0	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.	*	*während der Ak-Gabe
0	Clemastin/Favegil®	2 mg		i.v.	15min	
0	Dexamethason	20 mg		i.v.	B	vor 1.+2. Infusion obligat, bei Folgegabe Dosis und Gabe in Abhängigkeit von Verträglichkeit
0-28	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo, Mi, Fr; bei CD4-Zellzahlen < 200/µl PJP-Prophylaxe
0-28	Aciclovir/Aciclovir ratio®	200 mg		p.o.		3x/Woche bei CD4-Zellzahlen < 200/µl
1-2	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	2h	
1-2	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	
1-2	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	15min	

Bedarfsmedikation Pantoprazol, Granisetron, Solu-Decortin 50mg i.v., Allopurinol bei hoher Tumoralast

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

Kontrollen Differentialblutbild, Harnsäure, Nierenfunktion, Flüssigkeitshaushalt, Elektrolyte, Leberfunktion, Vitalzeichen, während Olatumumab-Infusion: Zeichen der Unverträglichkeit/Anaphylaxie, Anzeichen für: Tumolyse-Syndrom, Progressive multifokale Leukoencephalopathie, Darmobstruktion, Herzarrhythmien, Hepatitis B-Infektion, Hauttoxizität

Dosisreduktion **Bendamustin:** bei Therapieverzögerung zwischen 15 und 28 Tagen, bei Grad 3/4 nicht-hämatologische Toxizität (außer Übelkeit, Erbrechen, Alopezie), Neutrophile < 1,0 x 10⁹/l oder Thrombozyten < 50% des Ausgangswerts vor Behandlungsbeginn: DR auf 60mg/m² für alle nachfolgenden Zyklen

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.

Therapievoraussetzung Neutrophile > 1 500/µl und Thrombozyten > 75 000/µl

Erfolgsbeurteilung nach 2 oder 3 Zyklen (siehe iwCLL-Kriterien)

Wiederholung **Zyklus 1:** d29; Start Zyklus 2
Zyklus 2-n: Tag 29.

Literatur Offner F, Panagiotidis P, Atanasyev B, et al. Olatumumab and bendamustine combination therapy in patients with untreated and relapsed chronic lymphocytic leukemia: initial results of the phase II study OMB115991. XV iwCLL Abstracts 2013:4.29.

Chemotherapie (Zyklus 2-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	0	Obinutuzumab (GA-101)	1 000 mg	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 100mg/h	Erhöhung der Infusionsgeschwindigkeit möglich siehe Memokasten Tabletten mindestens 30min vor einer Mahlzeit unzerkaut einnehmen
1, 15	1-0-0-0	Chlorambucil	0,5 mg/kg		p.o.		



Wiederholungsinfo: für 6 Zyklen

Obinutuzumab Infusionsgeschwindigkeit:
Tag der Behandlung
 Zyklus 1, Tag 1 (100mg)
 Infusionsgeschwindigkeit **25mg/h** über 4h
 Infusionsgeschwindigkeit **nicht** erhöhen
 Zyklus 1, Tag 2 (oder Tag 1 fortgesetzt) (900mg)
 Start mit **50mg/h**
 Erhöhung in Schritten von 50mg/h alle 30min bis **max. 400mg/h** möglich
 ab Zyklus 1, Tag 8
 Start mit **100mg/h** Erhöhung in Schritten von 100mg/h alle 30min bis **max. 400mg/h** möglich

CTx mit FN-Risiko von 10-20%: Vorgehen bei der G-CSF-Gabe
 - nach CTx: 1x tgl. 5µg/kg Filgrastim s.c. bei Leukozyten < 1 000/µl bis > 1 000/µl
 - Wenn unter Einbeziehung individueller Risikofaktoren für den Patienten
FN-Risiko ≥ 20% => G-CSF-Primärprophylaxe erwägen/durchführen.
 => G-CSF-Sekundärprophylaxe
 - Nach durchgemachter febriler Neutropenie, in folgenden Zyklen
G-CSF-Primär- bzw. Sekundärprophylaxe: Entweder 24h nach CTx einmal Pegfilgrastim/Neulasta® 6mg s.c.
 - Oder: d6 nach CTx Filgrastim/Neupogen® 5µg/kg/d s.c. bis zum Durchschreiten des Nadir.

Obinutuzumab Dosierung

Zyklus	Behandlungstag	Dosierung
Zyklus 1	Tag 1	100 mg
	Tag 2 (oder Tag 1 fortgesetzt)	900 mg
	Tag 8	1 000 mg
	Tag 15	1 000 mg
Zyklus 2-6	Tag 1	1 000 mg

Obinutuzumab (GA101):
Überwachung: vor der Infusion und ersten 90min alle 15min: RR, HF, Atemfrequenz, Temperatur, danach alle 30min bis 1h nach Infusionsende NOTFALLWAGEN bereithalten
 bei allergischer/anaphylaktischer Reaktion (Schüttelfrost, Fieber etc.): SOFORTIGER Infusionsstopp, evtl. Glucocorticoide, intensivmedizinische Maßnahmen
 Nach Abklingen der Symptome langsame Wiederaufnahme mit halber **Infusionsgeschwindigkeit** der vorherigen Rate
 Bei lebensbedrohlicher Infusionsreaktion (IgE-übermittelte Anaphylaxie): Infusionsstopp, Notfallmaßnahmen
 Nachbeobachtungszeit GA101: mind. 2h bei Erstgabe, 1h bei Folgegabe (i.v. Zugang für diese Zeit belassen)
 Bei Patienten mit größerem Risiko für Infusionsreaktion: Aufteilung der GA101-Gabe auf 2 Tage erlaubt
Achtung: bei Erstgabe Zytokin-Release-Syndrom möglich, tritt nur einmalig auf und ist bei Folgegaben nicht mehr zu erwarten

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 2-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	-1h	Paracetamol	1 000 mg		p.o.		
1	-1h	Dexamethason	20 mg		i.v.	15min	bei Patienten mit IRR Grad 3 unter der vorherigen Infusion oder Patienten mit einer Lymphozytenzahl > 25 x 10 ⁹ /l vor der nächsten Behandlung, kann bei guter Verträglichkeit ggf. weggelassen werden
1	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.	15min	bei Patienten mit IRR (Grad 1 oder höher) unter der vorherigen Infusion, kann bei guter Verträglichkeit ggf. weggelassen werden
1	-30min	NaCl 0,9%		500 ml	i.v.	während Antikörper-Gabe	
1-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo, Mi, Fr; bei CD4-Zellzahlen < 200/µl PJP-Prophylaxe
1-28	1-1-1-0	Aciclovir/Zovirax®	200 mg		p.o.		3x/Woche bei CD4-Zellzahlen < 200/µl

Bedarfsmedikation Prednisolon als Prämedikation bei Infusionsreaktionen, Metoclopramid p.o. oder i.v., TLS-Prophylaxe bei Risikopatienten (Lymphozytenzahl > 25 x 10⁹/l); ab 1-2 Tage vor Therapiestart auf ausreichend Bewässerung achten (ca. 3l/d), Allopurinol bei hoher Tumormast

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

Kontrollen Differentialblutbild, Nierenfunktion, Elektrolyte, Flüssigkeitsstatus (besonders bei Patienten mit hohem TLS-Risiko), Anzeichen Infusionsreaktion, Anzeichen Hepatitis-B-Infektion, Anzeichen Progressive multifokale Leukoencephalopathie (neurologische Symptome: Hemiparese, Sichtfeld einschränkung, kognitive Defizite, Aphasie, Ataxie)

Dosisreduktion Therapieunterbrechung erwägen bei: Grad 3 oder 4 Zytopenie, ≥ Grad 2 nicht-hämatologische Toxizitäten, TLS

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

Wechselwirkungen Keine blutdrucksenkenden Mittel 12h vor und bis 1h nach Antikörper-Gabe

Erfolgsbeurteilung nach 2 oder 3 Zyklen (siehe iwCLL-Kriterien)

Wiederholung **Zyklus 1:** Tag 29.
Zyklus 2-n: Tag 29. für 6 Zyklen

Literatur Goede V. et al. N Engl J Med. 2014;370:1101-10; Fachinformation Obinutuzumab/Chlorambucil

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

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	vor Rituximab-Erstgabe obligat; bei Folgegaben in Abhängigkeit von Verträglichkeit
1-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo, Mi, Fr; bei CD4-Zellzahlen < 200/µl PJP-Prophylaxe
1-28	1-1-1-0	Aciclovir/Zovirax®	200 mg		p.o.		3x/Woche bei CD4-Zellzahlen < 200/µl

Bedarfsmedikation Pantoprazol, Granisetron, Solu-Decortin 50mg i.v., Allopurinol bei hoher Tumormast
 FN-Risiko < 10% -> je nach Risikoabwägung, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF.

Kontrollen Differentialblutbild, Harnsäure, Nierenfunktion, Flüssigkeitshaushalt, Leberfunktion, Vitalzeichen, während Rituximab-Infusion; Zeichen der Unverträglichkeit/Anaphylaxie

Dosisreduktion **Chlorambucil:** bei WBC/Thrombozyten unter Normalwert und bei schwerwiegender Leberinsuffizienz Dosisreduktion erwägen, bei lymphatischer Infiltration des Knochenmarks oder bei hypoplastischem Knochenmark maximale Tagesdosis 0,1 mg/kg Körpergewicht

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.

Erfolgsbeurteilung nach 2 oder 3 Zyklen (siehe IW-CLL-Kriterien)

Wiederholung Tag 29. max. 6 Zyklen

Literatur Goede V et al. N Engl J Med 2014;370:1101-10, Fachinformation Rituximab und Chlorambucil

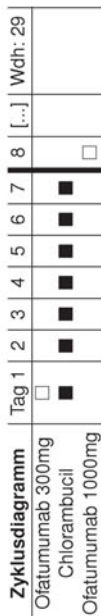
Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

060502_11 Chlorambucil/Ofatumumab **ICD-10: C91.1**

Indikation: nicht vorbehandelte CLL

Chemotherapie (Zyklus 1)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	0	Ofatumumab	300 mg abs.	1000 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 12ml/h	Infusionsgeschwindigkeit siehe Memokasten
1-7	1-0-0-0	Chlorambucil	10 mg/m ²		p.o.		Tabletten mindestens 30min vor einer Mahlzeit unzerkaut einnehmen
8	0	Ofatumumab	1 000 mg abs.	1000 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 25ml/h	Infusionsgeschwindigkeit siehe Memokasten



Wiederholungsinfo: Tag 29 = Start Zyklus 2

Infusionsgeschwindigkeit Ofatumumab: 1.

Zeit (min)	Geschwindigkeit (ml/h)
0-30	12
31-60	25
61-90	50
91-120	100
121-150	200
151-180	300
ab 181	max. 400

Infusionsgeschwindigkeit Ofatumumab: ab 2. Gabe bei guter Verträglichkeit

Zeit (min)	Geschwindigkeit (ml/h)
0-30	25
31-60	50
61-90	100
91-120	200
ab 121	max. 400

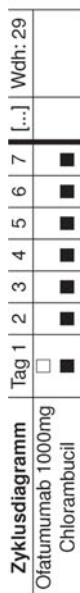
0,2/µl-In-Line-Filter verwenden

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1, 8	-1h	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg		p.o.		
1, 8	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.	*	*während der Ak-Gabe
1, 8	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.	15min	
1, 8	-30min	Dexamethason	20 mg		i.v.	B	vor 1.+ 2. Infusion obligat, bei Folgegabe Dosis und Gabe in Abhängigkeit von Verträglichkeit
1-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo, Mi, Fr; bei CD4-Zellzahlen<200/µl PJP-Prophylaxe
1-28	1-1-1-0	Aciclovir/Aciclovir ratio®	200 mg		p.o.		3x/Woche bei CD4-Zellzahlen<200/µl

Chemotherapie (Zyklus 2-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	0	Ofatumumab	1 000 mg abs.	1000 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 25ml/h	Infusionsgeschwindigkeit siehe Memokasten
1-7	1-0-0-0	Chlorambucil	10 mg/m ²		p.o.		Tabletten mindestens 30min vor einer Mahlzeit unzerkaut einnehmen



Wiederholungsinfo: für mind. 3 bis max. 12 Zyklen

Infusionsgeschwindigkeit Ofatumumab: 1.	
Gabe	Geschwindigkeit (ml/h)
Zeit (min)	12
0-30	
31-60	25
61-90	50
91-120	100
121-150	200
151-180	300
ab 181	max. 400
Infusionsgeschwindigkeit Ofatumumab: ab 2.	
Gabe bei guter Verträglichkeit	
0-30	25
31-60	50
61-90	100
91-120	200
ab 121	max. 400

0,2µl-In-Line-Filter verwenden

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 2-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	-1h	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg		p.o.		
1	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.	*	*während der Ak-Gabe
1	-30min	Clemastin/Favegil®	2 mg		i.v.	15min	
1	-30min	Dexamethason	20 mg		i.v.	B	vor 1.+2. Infusion obligat, bei Folgegabe Dosis und Gabe in Abhängigkeit von Verträglichkeit
1-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo, Mi, Fr; bei CD4-Zellzahlen<200/µl PJP-Prophylaxe
1-28	1-1-1-0	Aciclovir/Aciclovir ratio®	200 mg		p.o.		3x/Woche bei CD4-Zellzahlen<200/µl

Bedarfsmedikation Pantoprazol, Granisetron, Solu-Decortin 50mg i.v., Allopurinol bei hoher Tumorlast

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

Kontrollen Differentialblutbild, Harnsäure, Nierenfunktion, Flüssigkeitshaushalt, Elektrolyte, Leberfunktion, Vitalzeichen, während Ofatumumab-Infusion: Zeichen der Unverträglichkeit/Anaphylaxie, Anzeichen für: Tumolyse-Syndrom, Progressive multifokale Leukoencephalopathie, Darmobstruktion, Herzrhythmen, Hepatitis B-Infektion

Dosisreduktion **Chlorambucil:** bei WBC/Thrombozyten unter Normalwert und bei schwerwiegender Leberinsuffizienz Dosisreduktion erwägen

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.

Erfolgsbeurteilung nach 2 oder 3 Zyklen (siehe iwCLL-Kriterien)

Wiederholung **Zyklus 1:** Tag 29, Tag 29 = Start Zyklus 2

Zyklus 2-n: Tag 29, für mind. 3 bis max. 12 Zyklen

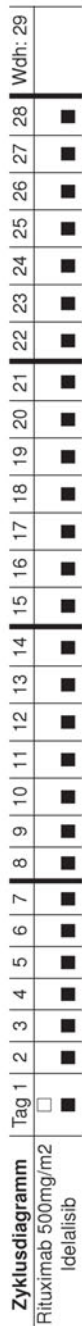
Literatur Hillmen P et al. Lancet. 2015;385: 1873-83; Fachinformation Ofatumumab und Chlorambucil

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 2-5) (Fortsetzung)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	vor Rituximab-Erstgabe obligat; bei Folgegaben in Abhängigkeit von Verträglichkeit
1-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo, Mi, Fr
1-28	1-1-1-0	Aciclovir/Aciclovir ratio®	200 mg		p.o.		3x/Woche

Chemotherapie (Zyklus 6-8)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer initial	Bemerkungen
1	0	Rituximab	500 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	50mg/h	*siehe Kasten zur Infusionsgeschwindigkeit
1-28	1-0-1-0	Idelalisib	150 mg		p.o.		Tabletten als Ganzes einnehmen, Einnahme unabhängig von den Mahlzeiten



Wiederholungsinfo: in Zyklus 6-8, d15 in Zyklus 1-5

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. Tumorstadi, 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.) SÖFÖRTIGER Infusionsstopp, evtl. Glukokortikoide, intensivmed. Maßnahmen. Bei Symptombesserung langsame Wiederaufnahme: habilitierte Inf.-geschwindigkeit der Erstgabe.

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 6-8)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	-1h	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg		p.o.		
1	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.	*	*während der Ak-Gabe
1	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.	15min	
1	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	vor Rituximab-Erstgabe obligat; bei Folgegaben in Abhängigkeit von Verträglichkeit
1-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo, Mi, Fr
1-28	1-1-1-0	Aciclovir/Aciclovir ratio®	200 mg		p.o.		3x/Woche

Bedarfsmedikation Pantoprazol, Granisetron, Solu-Decortin 50mg i.v., Allopurinol bei hoher Tumorstadi

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

Kontrollen Differentialblutbild, Harnsäure, Nierenfunktion, Flüssigkeitshaushalt, Leberfunktion, Vitalzeichen, während Rituximab-Infusion: Zeichen der Unverträglichkeit/Anaphylaxie, Idelalisib: Anzeichen/Symptome Diarrhoe/Kolitis, intestinale Perforation, Pneumonitis, Hauttoxizität, Hypersensitivitätsreaktionen, CMV-Monitoring

Dosisreduktion Idelalisib: bei ANC < 500/µl oder Thrombozyten < 25 000/µl, bei Hauttoxizität Grad 3 oder 4, schwerwiegender Diarrhoe, Pneumonitis, andere schwerwiegende Nebenwirkungen; Therapieunterbrechung und bei Erholung Therapiefortsetzung mit 100mg 2x täglich

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.

Therapieabbruch Idelalisib: bei Auftreten von Anaphylaxie, schwerwiegender Hauttoxizität, schwerwiegender Diarrhoe, Pneumonitis, Colitis, Neutropenie

Erfolgsbeurteilung nach 2 oder 3 Zyklen (siehe IWG-CLL-Kriterien)

Wiederholung **Zyklus 1-5:** Tag 15. in Zyklus 1-5, d29 in Zyklus 6-8

Zyklus 6-8: Tag 29. in Zyklus 6-8, d15 in Zyklus 1-5

Literatur Furman RR et al. N Engl J Med.2014;370(11):997-1007; Fachinformation Rituximab, Fachinformation Idelalisib

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: C82-C88

060502_08 Ofatumumab

Chemotherapie (Zyklus 1)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer initial	Bemerkungen
1	0	Ofatumumab	300 mg abs.	1000 ml NaCl 0,9%	i.v.	12ml/h	siehe Memokasten

Zyklusdiagramm Tag 1 [...] Wdh: 8

Infusionsgeschwindigkeit Ofatumumab: 1. und 2. Gabe	
Zeit (min)	Geschwindigkeit
0-30	12ml/h
31-60	25ml/h
61-90	50ml/h
91-120	100ml/h
ab 121	max. 200ml/h

0,2/l/In-Line-Filter verwenden

Ofatumumab - empfohlenes Therapieschema	
Zyklus	Dosis
1	300mg abs
2-8	2000mg abs
9-12	2000mg abs
zwischen 8. und 9. Zyklus 4-5 Wochen Pause	

Wiederholungsinfo: für 8 Gaben, danach 4 weitere Gaben im 4 wöchentlichen Abstand

Ofatumumab:
 Engmaschige Überwachung auf Infusionsreaktionen, insbesondere während der ersten Infusion: anaphylaktische Ereignisse, kardiale Ereignisse, Schüttelfrost, Husten, Zytokin-Freisetzungssyndrom, Durchfall, Dyspnoe, Fatigue, Hautrötung, Bluthochdruck, Hypotonie, Übelkeit, Schmerzen, Fieber, Hautausschlag und Nesselsucht.
Bei leichter bis mittelschwerer Infusionsreaktion: Unterbrechung der Infusion und nach Stabilisierung Wiederaufnahme der Infusion mit der halben Infusionsgeschwindigkeit wie zum Zeitpunkt der Unterbrechung. Erhöhung nach Standardvorgehen in Abhängigkeit der Verträglichkeit möglich.
Bei Auftreten schwerer Infusionsreaktionen: Infusion sofort unterbrechen und eine symptomatische Behandlung einleiten. Nach Stabilisierung Wiederaufnahme der Infusion mit 12ml/h und Erhöhung in Abhängigkeit der Verträglichkeit möglich.

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	-1h	Paracetamol	1 000 mg		p.o.		
1	-30min	NaCl 0,9%		500 ml	i.v.	7h	1h vor Antikörper-Gabe
1	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.	15min	
1	-30min	Dexamethason	20 mg		i.v.	15min	
1-8	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®/forte	960 mg	100 ml NaCl 0,9%	p.o.		Mo, Mi, Fr; bei CD4-Zellzahlen<200/µl PJP-Prophylaxe
1-8	1-1-1-0	Aciclovir/Aciclovir ratio®	200 mg		p.o.		3x/Woche bei CD4-Zellzahlen<200/µl

Chemotherapie (Zyklus 2)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer initial	Bemerkungen
1	0	Ofatumumab	2 000 mg abs.	1000 ml NaCl 0,9%	i.v.	12ml/h	siehe Memokasten

Zyklusdiagramm Tag 1 [...] Wdh: 8

Infusionsgeschwindigkeit Ofatumumab: 1. und 2. Gabe	
Zeit (min)	Geschwindigkeit
0-30	12ml/h
31-60	25ml/h
61-90	50ml/h
91-120	100ml/h
ab 121	max. 200ml/h

0,2/l/In-Line-Filter verwenden

Ofatumumab - empfohlenes Therapieschema	
Zyklus	Dosis
1	300mg abs
2-8	2000mg abs
9-12	2000mg abs
zwischen 8. und 9. Zyklus 4-5 Wochen Pause	

Wiederholungsinfo: für 8 Gaben, danach 4 weitere Gaben im 4 wöchentlichen Abstand

Ofatumumab:
 Engmaschige Überwachung auf Infusionsreaktionen, insbesondere während der ersten Infusion: anaphylaktische Ereignisse, kardiale Ereignisse, Schüttelfrost, Husten, Zytokin-Freisetzungssyndrom, Durchfall, Dyspnoe, Fatigue, Hautrötung, Bluthochdruck, Hypotonie, Übelkeit, Schmerzen, Fieber, Hautausschlag und Nesselsucht.
Bei leichter bis mittelschwerer Infusionsreaktion: Unterbrechung der Infusion und nach Stabilisierung Wiederaufnahme der Infusion mit der halben Infusionsgeschwindigkeit wie zum Zeitpunkt der Unterbrechung. Erhöhung nach Standardvorgehen in Abhängigkeit der Verträglichkeit möglich.
Bei Auftreten schwerer Infusionsreaktionen: Infusion sofort unterbrechen und eine symptomatische Behandlung einleiten. Nach Stabilisierung Wiederaufnahme der Infusion mit 12ml/h und Erhöhung in Abhängigkeit der Verträglichkeit möglich.

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 2)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	-1h	Paracetamol	1 000 mg		p.o.		1h vor Antikörper-Gabe
1	-30min	NaCl 0,9%		500 ml	i.v.	7h	
1	-30min	Clemastin/Favegil®	2 mg		i.v.	15min	
1	-30min	Dexamethason	20 mg	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	15min	
1-8	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo, Mi, Fr; bei CD4-Zellzahlen<200/µl PJP-Prophylaxe
1-8	1-1-1-0	Aciclovir/Aciclovir ratio®	200 mg		p.o.		3x/Woche bei CD4-Zellzahlen<200/µl

Chemotherapie (Zyklus 3-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	0	Ofatumumab	2 000 mg abs.	1000 ml NaCl 0,9%	i.v.	siehe Memokasten	Bemerkungen

Infusionsgeschwindigkeit Ofatumumab: ab 3. Gabe bei guter Verträglichkeit

Zeit (min)	Geschwindigkeit
0-30	25ml/h
31-60	50ml/h
61-90	100ml/h
91-120	200ml/h
ab 121	400ml/h

bei schlechter Verträglichkeit (siehe 1. und 2. Gabe)

0-30	12ml/h
31-60	25ml/h
61-90	50ml/h
91-120	100ml/h
ab 121	200ml/h

0,2µl/In-Line-Filter verwenden

Ofatumumab:
Engmaschige Überwachung auf Infusionsreaktionen, insbesondere während der ersten Infusion:
 anaphylaktische Ereignisse, kardiale Ereignisse, Schüttelfrost, Husten, Zytokin-Freisetzungssyndrom, Durchfall, Dyspnoe, Fatigue, Hautrötung, Bluthochdruck, Hypotonie, Übelkeit, Schmerzen, Fieber, Hautausschlag und Nesselsucht.
Bei leichter bis mittelschwerer Infusionsreaktion: Unterbrechung der Infusion und nach Stabilisierung Wiederaufnahme der Infusion mit der halben Infusionsgeschwindigkeit wie zum Zeitpunkt der Unterbrechung, Erhöhung nach Standardvorgehen in Abhängigkeit der Verträglichkeit möglich
Bei Auftreten schwerer Infusionsreaktionen: Infusion sofort unterbrechen und eine symptomatische Behandlung eingeleiten. Nach Stabilisierung Wiederaufnahme der Infusion mit 12ml/h und Erhöhung in Abhängigkeit der Verträglichkeit möglich.

Ofatumumab - empfohlene Therapieschema

Zyklus	Dosis	Interval
1	300mg abs	wöchentlich
2-8	2000mg abs	
9-12	2000mg abs	4-wöchentlich

zwischen 8. und 9. Zyklus 4-5 Wochen Pause

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 3-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	-1h	Paracetamol	1 000 mg		p.o.		1h vor AK-Gabe
1	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.	5h	
1	-30min	Clemastin/Favegil®	2 mg		i.v.	15min	
1	-30min	Dexamethason	20 mg	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	15min	keine Infusionsreaktion Grad 3 -> ggf. Dosisreduktion möglich im Zyklus 3-8 und 10-12 (siehe Fachinformation)
1-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo, Mi, Fr; bei CD4-Zellzahlen<200/µl PJP-Prophylaxe
1-28	1-1-1-0	Aciclovir/Aciclovir ratio®	200 mg		p.o.		3x/Woche bei CD4-Zellzahlen<200/µl

Bedarfsmedikation

- Kontrollen** Allopurinol bei hoher Tumormast, adäquate Hydrierung, Urin-Alkalisierung, Antiemese
 Blutbild mit Differentialblutbild, Leber- und Nierenfunktion, Elektrolyte, Hepatitis-B-screening (HBsAg, anti-HBc - siehe Fachinfo), klinische Symptome und Laborwerte für HBV-Infektion (während der Behandlung und bis zu 12 Monaten nach der Therapie), Natriumgehalt, Zeichen/Symptome: Tumolyse-syndrom, Infusionsreaktionen, multifokale Leukoenzephalopathien
- Cave** **Hepatitis-B-Virus (HBV) Screening vor Behandlungsbeginn:** Bestimmung von HBsAg und anti-HBc; bei Patienten mit durchgemachter HBV-Infektion -> ärztliche Überwachung und antivirale Therapie; bei Patienten mit bestehender Hepatitis-B-Infektion -> Kontraindikation Ofatumumab (solange bis die Infektion ausreichend behandelt wurde)
- Therapieunterbrechung** bei leichten bis mittelschweren Nebenwirkungen Unterbrechung und ggf. Wiederaufnahme mit halber Infusionsgeschwindigkeit, bei schweren NW Unterbrechung und evtl. Wiederaufnahme mit Infusionsgeschwindigkeit 12ml/h
- Therapieabbruch** Abbruch bei schweren oder lebensbedrohlichen kardialen Arrhythmien
- Bemerkungen** erhöhtes Risiko für pulmonale und kardiale Komplikationen bei Patienten mit einer verringerten Lungenfunktion und einer Herzkrankung (engmaschige Überwachung)
- Erfolgsbeurteilung** nach 2 oder 3 Zyklen (siehe iwCLL-Kriterien)
- Wiederholung** **Zyklus 1-2:** Tag 8. für 8 Gaben, danach 4 weitere Gaben im 4 wöchentlichen Abstand
Zyklus 3-n: Tag 8. für Zyklen 3-8, danach 4 weitere Gaben in 4-wöchentlichem Abstand
- Literatur** Byrd et al. N Engl J Med 2014;371:213-23; Fachinformation Ofatumumab

Zyklusdiagramm	Tag 0	1	2	[...]	Wdh: 29
Olatumumab 1000mg	<input type="checkbox"/>				
Bendamustin		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		

CTX mit FN-Risiko von 10-20%: Vorgehen bei der G-CSF-Gabe
 - nach CTX: 1 x i.g. 5µg/kg Filgrastim s.c. bei Leukozyten < 1.000/µl bis > 1.000/µl
 - Wenn unter Einbeziehung individueller Risikofaktoren für den Patienten
FN-Risiko ≥ 20% => G-CSF-Primärprophylaxe erwägen/durchführen.
Nach durchgemachter febriler Neutropenie, in folgenden Zyklen => **G-CSF-Sekundärprophylaxe**
G-CSF-Primär- bzw. Sekundärprophylaxe: Entweder 24h nach CTX einmal Pegfilgrastim/Neulasta® 6mg s.c.
Oder: d6 nach CTX Filgrastim/Neupogen® 5µg/kg/d s.c. bis zum Durchschreiten des Nadir.

Infusionsgeschwindigkeit Olatumumab: ab 3. Gabe bei guter Verträglichkeit

Zeit (min)	Geschwindigkeit
0-30	25ml/h
31-60	50ml/h
61-90	100ml/h
91-120	200ml/h
ab 121	400ml/h

bei schlechter Verträglichkeit (siehe 1. und 2. Gabe)

0-30	12ml/h
31-60	25ml/h
61-90	50ml/h
91-120	100ml/h
ab 121	200ml/h

0,2µl-In-Line-Filter verwenden

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 2-n)

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 Ak-Gabe
0	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.	15min	
0	-30min	Dexamethason	20 mg		i.v.	B	vor 1.+ 2. Infusion obligat, bei Folgegabe Dosis und Gabe in Abhängigkeit von Verträglichkeit
0-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo, Mi, Fr; bei CD4-Zellzahlen < 200/µl PJP-Prophylaxe
0-28	1-1-1-0	Aciclovir/Aciclovir ratio®	200 mg		p.o.		3x/Woche bei CD4-Zellzahlen < 200/µl
1-2	-30min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	2h	
1-2	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	
1-2	-30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	15min	

- Bedarfsmedikation** Pantoprazol, Granisetron, Solu-Decortin 50mg i.v., hämatopoetische Wachstumsfaktoren, Allopurinol bei hoher Tumoralast
- FN-Risiko** 10-20%=> je nach Risikoabwägung als Primärprophylaxe, bei FN im 1. Zyklus als Sekundärprophylaxe, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF
- Kontrollen** Differentialblutbild, Harnsäure, Nierenfunktion, Flüssigkeitshaushalt, Elektrolyte, Leberfunktion, Vitalzeichen, während Olatumumab-Infusion: Zeichen der Unverträglichkeit/Anaphylaxie, Anzeichen für: Tumorlyse-Syndrom, Progressive multifokale Leukoencephalopathie, Darmobstruktion, Herzarrhythmien, Hepatitis B-Infektion, Hauttoxizität
- Dosisreduktion** **Bendamustin:** bei Therapieverzögerung zwischen 15 und 28 Tagen, bei Grad 3/4 nicht-hämatologische Toxizität (außer Übelkeit, Erbrechen, Alopezie), Neutrophile < 1,0 x 10⁹/l oder Thrombozyten < 50% des Ausgangswerts vor Behandlungsbeginn: DR auf 60mg/m² für alle nachfolgenden Zyklen
- 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.
- Therapievoraussetzung** Neutrophile > 1 500/µl und Thrombozyten > 75 000/µl
- Erfolgsbeurteilung** nach 2 oder 3 Zyklen (siehe iwCLL-Kriterien)
- Wiederholung** Tag 29.
- Literatur** Cortelezzi A et al. Leukemia 2014;28:642-48

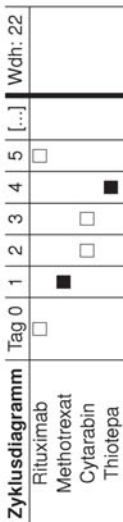
Diese Zytostatikatherapie birgt leichte Risiken und ist Bestandteil der Studie **MATRIX / IELSG43-Studie (www.ielsg.org)**. Ein Studieneinschluss durch die mit der Studie betrauten Kollegen/Zentren sollte unbedingt angestrebt werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

060507_0889_4 MATRIX-Studie Induktion **ICD-10: C85.9**

Hinweis: Rituximab/MTX/Cytarabin/Thiotepa **Indikation: ZNS-NHL**

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0	0	Rituximab	375 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 50mg/h	
1	0	Methotrexat	500 mg/m ²	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	15min	*0,5g/m ² in 15min., dann 3g/m ² in 3h
1	+15min	Methotrexat	3 000 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	3h	
2-3	0	Cytarabin	2 000 mg/m ²	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	im Abstand von 12h
2-3	+12h	Cytarabin	2 000 mg/m ²	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	im Abstand von 12h
4	0	Thiotepa	30 mg/m ²	Glucose 5%	i.v.	30min	
5	0	Rituximab	375 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 50mg/h	



Wiederholungsinfo: nach 2. Zyklus Stammzellharvest, insgesamt maximal 4 Zyklen

Stammzellharvest
nach 2. Induktions-Zyklus:
mind. 5x10⁶ CD34⁺ Zellen/kgKG in mögl. wenigen Leukapherese-sitzungen an aufeinanderfolgenden Tagen

CAVE: Infektionskomplikationen möglich
Immunglobulin-Gabe bei Immunglobulin-Spiegel < 500mg/dl im 1. Zyklus sowie bei Risikofaktoren: stationäre Neurope-
nieüberwachung bis Durchschreiten des Nadir

Achtung: Betrifft Leukovorin-Rescue
Leukovorin alle 6h Dosierung nach Schema, erster Tag i.v.; Start 24h nach Beginn MTX-Infusion. Weiterführung des Leukovorin-Rescues bis 6. Tag nach MTX.

Bei verzögerter MTX-Ausscheidung Verlängerung und Erhöhung des Leukovorin-Rescues gemäß LV Rescue Bogen für ZNS-NHL.
MTX-Spiegel: +3h15min (unmittelbar nach MTX-Ende), +24h (vor erster Rescue), dann tgl. morgens und abends

CAVE MTX-Interaktionen:
keine nephro- u. hepatotoxischen Medikamente
keine gleichzeitige Einnahme von Protonenpumpen-inhibitoren
CAVE bei gleichzeitiger Einnahme von NSAID und Antibiotika

Therapieablauf:

Induktion:
2 Zyklen MATRIX → Stammzell-Harvest → 2 Zyklen MATRIX (= 4 Zyklen MATRIX insgesamt)

Konsolidierung:
Hochdosisstherapie mit BCNU/Thiotepa+PBST

Arm A

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

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 Rituximab-Gabe
0	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.	B	
0	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	vor Rituximab-Erstgabe obligat; bei Folgegaben in Abhängigkeit von Verträglichkeit
0-21	1-1-1-1	Aciclovir/Zovirax®	200 mg		p.o.		kontinuierlich, bei Auftreten von Mukositis > Grad 2
0-21	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®/forte	960 mg		p.o.		Mo, Mi, Fr; Pause di bis Ende Leukovorin-Rescue
1	-24h	NaCl 0,9% + Glucose 5% (+20ml KCl 7,45%+100ml NaHCO ₃ 8,4%)		3000 ml	i.v.	21h	im Wechsel; Ziel Urin pH 7,4-8,5
1	-3h	NaCl 0,9% (+20ml KCl 7,45%+ NaHCO ₃ 8,4%)		500 ml	i.v.	2h	Ziel Urin pH 7,4-8,5; 2-4ml/kg NaHCO ₃ 8,4%
1	-1h	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.	5h	

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

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	+4h	NaCl 0,9% (+20ml KCl 7,45%+___ NaHCO ₃ 8,4%)		2000 ml	i.v.	20h	Ziel Urin pH 7,4-8,5 ; 2-4ml/kg NaHCO ₃ 8,4%
1	+6h	Furosemid/Lasix®	40 mg		i.v.	B	slow Bolus
1-3	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	
1-4	-30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	
2-3	+11h 30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	
2-3	+11h 30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	
2-4	-30min	NaCl 0,9 %		2000 ml	i.v.	24h	kontinuierlich alle 6 Stunden
2-4	1-1-1-1	Dexa-Sine SE® Augentropfen	2 Trpf.		i.o.		
5	-1h	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg		p.o.		
5	-30min	NaCl 0,9%		500 ml	i.v.		während der Rituximab-Gabe
5	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.	B	
5	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	vor Rituximab-Erstgabe obligat; bei Folgegaben in Abhängigkeit von Verträglichkeit
5-9	1-1-1-1	Corneregel® Augentropfen	1 Trpf.		i.o.		alle 6 Stunden
6-21	1-0-1-0	Ciprofloxacin/Ciprobay®	500 mg		p.o.		ab d6 bis Durchschreiten des Nadir

Bedarfsmedikation Kalium/Kalinor®, NaHCO₃ 50 ml/2h Infusion, Metoclopramid/Paspertin®, Famotidin/Pepdul®, Analgesie, Antibiose, Allopurinol, Antikonvulsiva, Sedativa, Solu-Decortin 50mg i.v. vor und während Rituximab

FN-Risiko > 20% -> Primärprophylaxe mit Filgrastim/Neupogen® oder Pegfilgrastim/Neulasta®, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF
Kontrollen siehe Studienprotokoll: ECOG, Gewicht, Vitalzeichen, körperliche und neurologische Untersuchung, Blutbild, Serumelektrolyte, eGFR, Ultraschall (Abdomen), Begleitmedikation, Nebenwirkungen
Dosisreduktion siehe Studienprotokoll: **hämatologische Toxizitäten:** schwerwiegende Neutropenie: DR Cytarabin im Folgezyklus um 25% d.h. 4. Dosis (2. Gabe an d3 weglassen), schwerwiegende Thrombopenie Grad 4: DR Cytarabin im Folgezyklus um 25% d.h. 4. Dosis (2. Gabe an d3 weglassen), DR Thiotepa um 25%; **nicht hämatologische Toxizitäten:** Dosisreduktion laut Fachinformation
Cave keine gleichzeitige Anwendung von Thiotepa und CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol, Makrolid-Antibiotika); **Hepatitis-B-Virus-(HBV) Screening vor Behandlungsbeginn:** aktive Hepatitis-B-Erkrankung -> Kontraindikation Rituximab; positive Hepatitis-B-Serologie (HBsAg oder HBcAb)-> vor Behandlungsbeginn Hepatologen konsultieren.
Therapievoraussetzung ANC > 1 500/mm³ und Thrombozyten > 90 000/mm³
Therapieaufschub bei ANC < 1 500/mm³ und Thrombozyten < 90 000/mm³ Verzögerung Start nächster Zyklus (max. 14 Tage)
Therapieabbruch bei Therapieverzögerung > 4 Wochen siehe auch Studienprotokoll
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. 2 Tage vor und 2 Tage nach MTX-Gabe keine Kontrastmittelgabe
Erfolgsbeurteilung nach 2 bzw. 4 Zyklen: MRI (Schädel), bei positiver Diagnose: CSF-Untersuchung, Augenuntersuchung (Spaltlampenmikroskopie), nach Zyklus 4 zusätzlich: MMSE, QOL
Wiederholung Tag 22. nach 2. Zyklus Stammzellharvest, insgesamt maximal 4 Zyklen
Literatur Studienprotokoll Matrix-Studie

Diese Zytostatikatherapie birgt leichte Risiken und ist Bestandteil der Studie **MATRIX / IELSG43-Studie (www.ielsg.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.

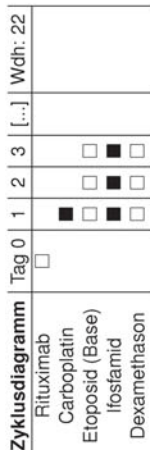
060507_0889_1 **MATRIX-Studie Conventional Consolidation Arm A: R-DeVIC** **ICD-10: C85.9**

Indikation: ZNS-NHL

Hinweis: Rituximab/Dexamethason/Etoposid/Ifosfamid/Carboplatin

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0	0	Rituximab	375 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 50mg/h	
1	+15min	Carboplatin	300 mg/m ²	250 ml Glucose 5%	i.v.	1h	
1	+1h 15min	Ifosfamid	1 500 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	2h	
1	+3h 15min	Etoposid (Base)	100 mg/m ²	NaCl 0,9%	i.v.	2h	max 0,4mg/ml
1-3	0	Dexamethason	40 mg		i.v.	15min	oder p.o. morgens bzw. 1h vor folgender CTX
2-3	+15min	Ifosfamid	1 500 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	2h	
2-3	+2h 15min	Etoposid (Base)	100 mg/m ²	NaCl 0,9%	i.v.	2h	max 0,4mg/ml



Therapieablauf:
Induktion:
 2 Zyklen MATRIX → Stammzell-Harvest → 2 Zyklen MATRIX (= 4 Zyklen MATRIX insgesamt)
Konsolidierung:
 2 Zyklen R-DeVIC
 Hochdosisstherapie mit BCNU/Thiotepa+PBSC
Arm A

CTX mit FN-Risiko von 10-20%: Vorgehen bei der G-CSF-Gabe
 - nach CTX: 1x tgl. 5µg/kg Filgrastim s.c. bei Leukozyten < 1 000/µl bis > 1 000/µl
 - Wenn unter Einbeziehung individueller Risikofaktoren für den Patienten FN-Risiko ≥ 20% => G-CSF-Primärprophylaxe erwägen/durchführen.
 - Nach durchgemachter febriler Neutropenie, in folgenden Zyklen => G-CSF-Sekundärprophylaxe
G-CSF-Primär- bzw. Sekundärprophylaxe: Entweder 24h nach CTX einmal Pegfilgrastim/Neulasta® 6mg s.c.
 - Oder: d6 nach CTX Filgrastim/Neupogen® 5µg/kg/d s.c. bis zum Durchschreiten des Nadir.

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0	-1h	Paracetamol	1 000 mg		p.o.		
0	-30min	NaCl 0,9%		500 ml	i.v.		
0	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.	B	
0	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	vor Rituximab-Erstgabe obligat; bei Folgegaben in Abhängigkeit von Verträglichkeit alle 4h; bis 2 Tage nach der Ifosfamid-Gabe
1	+45min	Thiamin	100 mg		p.o.		
1	+1h 15min	Mesna/Uromitexan®	300 mg/m ²		i.v.	B	
1	+5h 15min	Mesna/Uromitexan®	300 mg/m ²		i.v.	B	
1	+9h 15min	Mesna/Uromitexan®	300 mg/m ²		i.v.	B	
1-3	kontinuierlich	Heparin/Liquemin®	15 000 IE		i.v.	24h	Reduktion bei Thrombozyten < 30 000/µl, während Carboplatin und Ifosfamid pausieren
1-3	-30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	15min	Bei Ermesis: Dosiserhöhung auf 3mg
1-4	-30min	NaCl 0,9 %		2500 ml	i.v.	24h	im Wechsel mit Glucose 5%; 2500ml bei Infusionsvolumen Etoposid: 500ml bzw. 2000ml bei Infusionsvolumen Etoposid: 1000ml
1-4	-30min	Glucose 5%		1000 ml	i.v.	24h	im Wechsel mit NaCl 0,9%
1-4	kontinuierlich	NaHCO3 (8,4%)	100 ml		i.v.	24h	1mmol/ml; Urin-pH-Wert muss > 7,4 liegen, während Carboplatin und Mesna pausieren
1-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Montag, Mittwoch, Freitag
1-28	1-1-1-1	Aciclovir/Zovirax®	200 mg		p.o.		kontinuierlich, bei Auftreten von Mukositis > Grad 2
2-3	-15min	Thiamin	100 mg		p.o.		alle 4h; bis 2 Tage nach der Ifosfamid-Gabe
2-3	+15min	Mesna/Uromitexan®	300 mg/m ²		i.v.	B	
2-3	+4h 15min	Mesna/Uromitexan®	300 mg/m ²		i.v.	B	
2-3	+8h 15min	Mesna/Uromitexan®	300 mg/m ²		i.v.	B	

Bedarfsmedikation	Metoclopramid/Paspertin®, Famotidin/Pepdul® mite, Sucralfat/Ulcogant®
FN-Risiko	10-20% -> je nach Risikoabwägung als Primärprophylaxe, bei FN im 1. Zyklus als Sekundärprophylaxe, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF
Kontrollen	siehe Studienprotokoll: ECOG, Gewicht, Vitalzeichen, Körperliche und neurologische Untersuchung, Blutbild, Serumelektrolyte, Kreatinin, eGFR, EKG, Begleitmedikation, Nebenwirkungen
Dosisreduktion	siehe Studienprotokoll: hämatologische Toxizitäten : schwerwiegende Neutropenie, schwerwiegende Thrombopenie Grad 4; Carboplatin, Ifosfamid und Etoposid Dosisreduktion auf 70%; nicht hämatologische Toxizitäten : Dosisreduktion laut Fachinformation
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.
Therapieabbruch	bei Therapieverzögerung > 4 Wochen siehe auch Studienprotokoll
Erfolgsbeurteilung	30 Tage nach Behandlungsende (Bildgebung)
Wiederholung	Tag 22.
Literatur	Studienprotokoll Matrix-Studie; Motomura K et al. Leuk Lymphoma. 2011 Nov;52(11):2069-75

Diese Zytostatikatherapie birgt leichte Risiken und ist Bestandteil der Studie **MATRIX / IELSG43-Studie (www.ielsg.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.

060507_0889_2 MATRIX-Studie High Dose Consolidation Arm B: HDT-ASCT **ICD-10: C85.9**

Hinweis: BCNU/Thiotepa **Indikation: ZNS-NHL**

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
-6	0	Carmustin (BCNU)	400 mg/m ²	500 ml Glucose 5%	i.v.	1h	unter Lichtschutz
-5	0	Thiotepa	5 mg/kg	Glucose 5%	i.v.	2h	12h Abstand zwischen beiden Gaben
-5	+12h	Thiotepa	5 mg/kg	Glucose 5%	i.v.	2h	12h Abstand zwischen beiden Gaben
-4	0	Thiotepa	5 mg/kg	Glucose 5%	i.v.	2h	12h Abstand zwischen beiden Gaben
-4	+12h	Thiotepa	5 mg/kg	Glucose 5%	i.v.	2h	12h Abstand zwischen beiden Gaben

Zyklusdiagramm Tag -6 -5 -4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4 5 6 7

Carmustin Thiotepa autologe SZT

Tag 0 periphere Stammzelltransplantation ($\geq 5 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen/kgKG)

Heparin/VOD Prophylaxe bis Entlassung nach PBSZT; nicht bis Tag +30 nach PBSZT nötig, ausser länger erwägen bei Leberfunktionsstörung/Leberschaden

Memo: Thiotepa wird im Schweiß abgesondert. Zur Vermeidung einer toxisch bedingten Erythrodermie (besonders axillär und inguinal) häufig mit nassem Waschlappen abwaschen (keine Seife bis einschl. am Tag nach der Thiotepa-Gabe)

Therapieablauf:

Induktion: 2 Zyklen MATRIX → Stammzell-Harvest → 2 Zyklen MATRIX (= 4 Zyklen MATRIX insgesamt)

Konsolidierung: 2 Zyklen R-DeVIC

Arm A

Arm B

Cave: Aprepitant ist moderater Inhibitor und Induktor von CYP3A4 (siehe auch Fachinformation) - zusätzliche Vorsicht bei Etoposid, Vinorelbin, Docetaxel, Paclitaxel, Irinotecan und Ketoconazol. Keine gleichzeitige Gabe mit Pimozid, Terfenadin, Astemizol und Cisaprid. Gleichzeitige Gabe mit Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin oder anderen CYP3A4 Induktoren sollte vermieden werden. Reduktion der üblichen Dosis bei Dexamethason p.o. um 50%. Die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva kann bis 2 Monate nach der letzten Aprepitant Gabe vermindert sein.

Carmustin - Dosierung bei Übergewicht (hierzu Rücksprache mit Studienzentrale vornehmen!) auf idealisiertes Körpergewicht (IBW) beziehen damit die Körperoberfläche berechnen:
 Männer: IBW = 50,0kg + 2,3 x ((Größe in cm : 2,53) - 60)
 Frauen: IBW = 45,5kg + 2,3 x ((Größe in cm : 2,53) - 60)
 Bei massivem Übergewicht (reales KG > 15kg über IBW), gilt das angepasste Körpergewicht:
 AIBW: berechnetes IBW + 0,4 x (reales KG - berechn. IBW)
 Wenn reales Körpergewicht (KG) < IBW gilt das reale Körpergewicht

Obligate Prä- und Begleitmedikation

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
-6	-1h	Aprepitant/Emend®	125 mg		p.o.		
-6	-30min	Glucose 5%	1 000 ml		i.v.	12h	
-6	-30min	Dexamethason	12 mg		i.v.	B	
-6	-30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	
-6	+11h 30min	NaCl 0,9 %	1 000 ml		i.v.	12h	
-6(-4)	-30min	Heparin/Liquemin®	15 000 IE		i.v.	24h	kontinuierlich ab Tag -6; Reduktion bei Thrombozyten < 30 000/µl; während Busulfan pausieren
-6(-2)	1-0-1-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		ab Aufnahme bis d-2; bei stabilem Engraftment Mo, Mi, Fr 0-1-0-0
-6-25	1-0-0-0	Fluconazol/Diflucan®	200 mg		p.o.		ab Aufnahme kontinuierlich
-5(-4)	-30min	Glucose 5%	500 ml		i.v.	4h	
-5(-4)	-30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	
-5(-4)	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	
-5(-4)	+3h 30min	NaCl 0,9 %	1 000 ml		i.v.	8h	
-5(-4)	+4h	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	
-5(-4)	1-0-0-0	Aprepitant/Emend®	80 mg		p.o.		
-5(-4)	+11h 30min	Glucose 5%	500 ml		i.v.	4h	
-5(-4)	+11h 30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	
-5(-4)	+11h 30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	
-5(-4)	+15h 30min	NaCl 0,9 %	1 000 ml		i.v.	8h	
-5(-4)	+16h	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	
1-30	1-1-1-1	Aciclovir/Zovirax®	200 mg		p.o.		Infektionsprophylaxe; bis Tag 30

Bedarfsmedikation	Kalium/Kalino® [®] , NaHCO ₃ 50 ml/2h Infusion, Metoclopramid/Paspertin®, Famotidin/Pepdul®, Analgesie, Antibiose, Allopurinol, Antikonvulsiva, Dexamethason, Granisetron, Sedativa, Solu-Decortin 50mg i.v. vor und während Rituximab
Kontrollen	siehe Studienprotokoll: ECOG, Gewicht, Vitalzeichen, körperliche und neurologische Untersuchung, Blutbild, Serumelektrolyte, Kreatinin, eGFR, EKG, Ganzkörperplethysmographie, Begleitmedikation, Nebenwirkungen
Dosisreduktion	siehe Studienprotokoll: nicht hämatologische Toxizitäten: Dosisreduktion laut Fachinformation
Cave	keine gleichzeitige Anwendung von Thiotepa und CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol, Makrolid-Antibiotika)
Summendosis	Carmustin: erhöhtes Risiko der Toxizität bei kumulativer Gesamtdosis > 1 000mg/m ²
Therapieabbruch	bei Therapieverzögerung > 4 Wochen siehe auch Studienprotokoll
Erfolgsbeurteilung	60 Tage nach Randomisierung: MRI (Schädel), bei positiver Diagnose: CSF-Untersuchung, Augenuntersuchung (Spaltlampenmikroskopie)
Literatur	Studienprotokoll Matrixstudie

Diese Zytostatikatherapie birgt leichte Risiken und ist Bestandteil der Studie **MATRIX / IELSG43-Studie (www.ielsg.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.

060507_0889_3 **MATRIX-Studie High Dose Consolidation Arm B: HDT-ASCT Busulfan-Variante** **Indikation: ZNS-NHL** **ICD-10: C85.9**

Hinweis: Busulfan/Thiotepa

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
-8	0	Busulfan	3,2 mg/kg		i.v.	3h	Polycarbonatfreies Infusionsbesteck
-7	0	Busulfan	3,2 mg/kg		i.v.	3h	Polycarbonatfreies Infusionsbesteck
-5	0	Thiotepa	5 mg/kg	Glucose 5%	i.v.	2h	12h Abstand zwischen beiden Gaben
-4	+12h	Thiotepa	5 mg/kg	Glucose 5%	i.v.	2h	12h Abstand zwischen beiden Gaben
-4	+12h	Thiotepa	5 mg/kg	Glucose 5%	i.v.	2h	12h Abstand zwischen beiden Gaben

Tag 0 periphere Stammzelltransplantation ($\geq 5 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen/kgKG)

Therapieablauf:

Tag -8, -7:	Busulfan
Tag -6:	Therapiepause
Tag -5, -4:	Thiotepa

Memo: Thiotepa wird im Schweiß abgesondert. Zur Vermeidung einer toxisch bedingten Erythrodermie (besonders axillär und inguinal) häufig mit nassem Waschlappen abwaschen (keine Seife bis einschl. am Tag nach der Thiotepa-Gabe)

Dosierung Busulfan auf idealisiertes Körpergewicht (IBW) beziehen damit die Körperoberfläche berechnen:
 Männer: $IBW = 50,0 \text{ kg} + 2,3 \times ((\text{Größe in cm} : 2,53) - 60)$
 Frauen: $IBW = 45,5 \text{ kg} + 2,3 \times ((\text{Größe in cm} : 2,53) - 60)$
 Bei **erheblichem Übergewicht (reales KG > 15kg über IBW)**, gilt das angepasste Körpergewicht:
AIBW: berechnetes $IBW + 0,25 \times (\text{reales KG} - \text{berechn. IBW})$
 Wenn reales Körpergewicht (KG) < IBW gilt das reale Körpergewicht

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
-9 (-6)	1-0-1-0	Levetiracetam/Kepra®	500 mg		p.o.		
-9 (-5)	1-1-0-0	Bromazepam/Lexotanil®	1,5 mg		p.o.		
-9 (-5)	0-0-1-0	Bromazepam/Lexotanil®	3 mg		p.o.		
-9 (-2)	1-0-1-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		ab Aufnahme bis d-2; bei stabilem Engraftment Mo, Mi, Fr 0-1-0-0
-9-25	1-0-0-0	Fluconazol/Diflucan®	200 mg		p.o.	24h	kontinuierlich
-8 (-7)	-30min	NaCl 0,9 %	2 000 ml		i.v.		bei Bedarf nach Wert in Bewässerung
-8 (-7)	-30min	KCl 7,45% (1mmol K ⁺ /ml)	ml - Nach Anweisung -		i.v.		
-8 (-7)	-30min	Granisetron/Kevatril®	3 mg		i.v.	B	
-8 (-4)	-30min	Heparin/Liquemin®	15 000 IE		i.v.	24h	kontinuierlich ab Tag -8; Reduktion bei PTT > N oder Thrombozyten < 50 000/µl; während Busulfan-Gabe pausieren
-5 (-4)	-30min	Glucose 5%	500 ml		i.v.	4h	
-5 (-4)	-30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	
-5 (-4)	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	
-5 (-4)	+3h 30min	NaCl 0,9 %	1 000 ml		i.v.	8h	
-5 (-4)	+4h	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	
-5 (-4)	+11h 30min	Glucose 5%	500 ml		i.v.	4h	
-5 (-4)	+11h 30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	
-5 (-4)	+11h 30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	
-5 (-4)	+15h 30min	NaCl 0,9 %	1 000 ml		i.v.	8h	
-5 (-4)	+16h	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	
1-30	1-1-1-1	Aciclovir/Zovirax®	200 mg		p.o.		Infektionsprophylaxe; bis Tag 30

Bedarfsmedikation Kalium/Kaliner®, NaHCO₃ 50 ml/2h Infusion (nicht parallel zu Busulfan oder Thiotepa), Metoclopramid/Paspertin®, Famotidin/Pepdul®, Analgesie, Antibiose, Allopurinol, Antikonvulsiva, Dexamethason, Granisetron, Sedativa

Kontrollen siehe Studienprotokoll: ECOG, Gewicht, Vitalzeichen, körperliche und neurologische Untersuchung, Blutbild, Serumelektrolyte, Begleitmedikation, Nebenwirkungen

Dosisreduktion siehe Studienprotokoll: **nicht hämatologische Toxizitäten:** Dosisreduktion laut Fachinformation

Cave keine gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol, Makrolid-Antibiotika), Wegen einer möglichen Abnahme der Busulfan-Metabolisierung ist bei Einnahme von Paracetamol vor (weniger als 72h) oder gleichzeitig mit der Anwendung von Busulfan Vorsicht geboten.

Therapieabbruch bei Therapieverzögerung > 4 Wochen siehe auch Studienprotokoll

Erfolgsbeurteilung 60 Tage nach Randomisierung; MRI (Schädel), bei positiver Diagnose: CSF-Untersuchung, Augenuntersuchung (Spaltlampenmikroskopie)

Literatur Studienprotokoll Matrixstudie

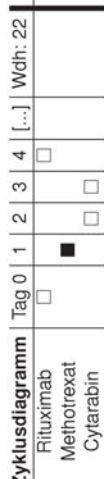
Diese Zytostatikatherapie birgt leiale Risiken und ist Bestandteil der Studie **MARITA-Studie** (www.klinikum-stuttgart.de/kliniken-institute-zentren/klinik-fuer-haematologie-onkologie-und-palliativmedizin/zns-lymphome-ansprechpartner-der-studiengruppe). Ein Studienabschluss durch die mit der Studie 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.

060507_0924_1 **MARITA-Studie: Induktion** **Indikation: ZNS-NHL** **ICD-10: C85.9**

Hinweis: Rituximab/Methotrexat/Cytarabin

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0, 4	0	Rituximab	375 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 50mg/h	
1	0	Methotrexat	500 mg/m ²	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	15min	0,5g/m ² in 15min, dann 3g/m ² in 3h
1	+15min	Methotrexat	3 000 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	3h	
2-3	0	Cytarabin	2 000 mg/m ²	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	im Abstand von 12h
2-3	+12h	Cytarabin	2 000 mg/m ²	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	im Abstand von 12h



Wiederholungsinfo: nach 1. Zyklus Stammzellharvest, insgesamt 2 Zyklen

Achtung: Betrifft Leukovorin-Rescue
Leukovorin alle 6h Dosierung nach Schema, erster Tag i.v.; Start 24h nach Beginn MTX-Infusion. Weiterführung des Leukovorin-Rescues bis 6. Tag nach MTX.
Bei verzögerter MTX-Ausscheidung Verlängerung und Erhöhung des Leukovorin-Rescues gemäß LV Rescue Bogen für ZNS-NHL.
MTX-Spiegel: +3h15min (unmittelbar nach MTX-Ende), +24h (vor erster Rescue), dann tgl. morgens und abends

CAVE: Infektionskomplikationen möglich
Immunglobulin-Gabe bei Immunglobulin-Spiegeln < 500mg/dl im 1. Zyklus sowie bei Risikofaktoren: stationäre Neutropenieüberwachung bis Durchschreiten des Nadir
Rituximab-Info auf Kurvenblatt beachten

CAVE MTX-Interaktionen:
keine nephro- u. hepatotoxischen Medikamente
keine gleichzeitige Einnahme von Protonenpumpen-Inhibitoren
CAVE bei gleichzeitiger Einnahme von NSA1 und Antibiotika

Achtung: Betrifft NaHCO₃/Alkalisierung + Kontrolle

- Strikte Urinalkalisierung.
- bei Beginn der Urinalkalisierung erste 12h 4-6 stündlich venöse BGAs
- **Zielbereich Urin pH vor Therapiestart bis Ende Leucovorinrescue: 7,4 - 8,5**
- unter Therapie pH-Kontrolle bei jeder Miktion (mindestens alle 8h)
- bei Urin-pH < 7,4 -> zusätzliche NaHCO₃ Gabe, pH-Kontrolle siehe oben
- auf Urinausscheidung achten Ziel > 100ml/h, Bedarfsmedikation Furosemid/ Hydrierung
- Elektrolytkontrolle (Natrium, Kalium), Serumkreatinin, Harnstoff 24h und 48h nach Start MTX
- auf Bewässerung / Alkalisierung und entsprechendes Monitorisieren an Folgetagen achten.

Therapieablauf:
Induktion:
1 Zyklus R-MTX-AraC -> Stammzell-Harvest -> 1 Zyklus R-MTX-AraC (= 2 Zyklen R-MTX-AraC insgesamt) gefolgt von:
Konsolidierung:
Hochdosistherapie mit Busulfan/Thiotepa + ASCT

FN-Risiko >20 %:
entweder 24h nach CTx Primärprophylaxe mit Peg-filgrastim/Neulasta® 6mg s.c. einmalig (nicht in Zyklus 1, da SZ-Harvest) oder ab d6 Filgrastim/Neupogen® 5µg/kg/d s.c. tägl. bis Durchschreiten des Nadir
Bei Stammzellmobilisierung:
Filgrastim-Gabe vor geplanter Leukapherese ab d9: 5µg/kgKG/d s.c. morgens (>70kg: 480µg, <70kg:300µg) bis Ende der Apherese.

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0, 4	-1h	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 g abs.		p.o.		
0, 4	-30min	NaCl 0,9 %	2 mg	500 ml	i.v.	B	*während der Rituximab-Gabe
0, 4	-30min	Clemastin/Tavegil®	8 mg		i.v.	B	vor Rituximab-Erstgabe obligat; bei Folgegaben in Abhängigkeit von Verträglichkeit
0, 4	-30min	Dexamethason	200 mg		i.v.	B	nur bei Auftreten von Mucositis Grad 2
0-21	1-1-1-1	Aciclovir/Zovirax®	960 mg		p.o.		Mo,Mi,Fr; Pause d1 bis Ende Leukovorin-Rescue
0-21	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte			p.o.		
1	-24h	NaCl 0,9% + Glucose 5% (+20ml KCl 7,45%+100ml NaHCO ₃ 8,4%)		3000 ml	i.v.	21h	im Wechsel; Ziel Urin pH 7,4-8,5
1	-3h	NaCl 0,9% (+20ml KCl 7,45%+ NaHCO ₃ 8,4%)		500 ml	i.v.	2h	Ziel Urin pH 7,4-8,5; 2-4ml/kg NaHCO ₃ 8,4%
1	-1h	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.	5h	

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

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerföschung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	+4h	NaCl 0,9% (+20ml KCl 7,45%+___ NaHCO ₃ 8,4%)		2000 ml	i.v.	20h	Ziel Urin pH 7,4-8,5; 2-4ml/kg NaHCO ₃ 8,4%
1	+6h	Furosemid/Lasix®	40 mg		i.v.	B	slow Bolus
1-3	-30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	
1-3	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	
2-3	-30min	NaCl 0,9 %		2000 ml	i.v.	24h	kontinuierlich
2-3	+11h 30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	
2-3	+11h 30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	
2-4	1-1-1-1	Dexa-Sine SE® Augentropfen	2 Trpf.		i.o.		alle 6 Stunden
5-9	1-1-1-1	Corneregol® Augentropfen	1 Trpf.		i.o.		alle 6 Stunden
6-21	1-0-1-0	Ciprofloxacin/Ciprobay®	500 mg		p.o.		ab d6 bis Durchschreiten des Nadir

Bedarfsmedikation Kalium, NaHCO₃ 50 ml/2h Infusion, Metoclopramid, Famotidin, Analgesie, Antibiose, Allopurinol, Antikonvulsiva, Sedativa, Solut-Decortin 50mg i.v. vor und während Rituximab.

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

Kontrollen s. Studienprotokoll: **Ausschluß 3. Raum**, ECOG Performance Status, Gewicht, Vitalzeichen, körperliche und neurologische Untersuchung, Blutbild, klinische Chemie, Kreatinin, eGFR (MDRD-Formel), während Rituximab Infusion: Zeichen der Unverträglichkeit/Anaphylaxie, Ultraschall Abdomen, Nebenwirkungen, Begleitmedikation

Dosisreduktion s. Studienprotokoll: Hämatologische Toxizität: **Bei Nadir Neutropenie mit Komplikationen oder Grad 4 Thrombozytopenie mit Komplikationen**: DR Cytarabin im Folgezyklus um 25%, d.h. 4. Dosis (2. Gabe an d3) weglassen

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.

Therapievoraussetzung ANC > 1 500/µl, Thrombozyten > 90 000/µl (maximale Therapieverzögerung: 4 Wochen)

Therapieabbruch bei Therapieverzögerung > 4 Wochen siehe auch Studienprotokoll

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.

Erfolgsbeurteilung nach Zyklus 2

Wiederholung Tag 22. nach 1. Zyklus Stammzellharvest, insgesamt 2 Zyklen

Literatur Studienprotokoll MARITA-Studie

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.

ICD-10: C85.9

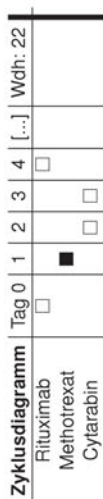
Indikation: ZNS-NHL

060507_09 R-MTX-AraC (analog IELSG 32-Studie Induktion Arm B)

Hinweis: Rituximab/Methotrexat/Cytarabin

Chemotherapie (Zyklus 1-4)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0, 4	0	Rituximab	375 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 50mg/h	
1	0	Methotrexat	500 mg/m ²		i.v.	15min	*0,5g/m ² in 15min., dann 3g/m ² in 3h
1	+15min	Methotrexat	3 000 mg/m ²		i.v.	3h	
2-3	0	Cytarabin	2 000 mg/m ²	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	im Abstand von 12h
2-3	+12h	Cytarabin	2 000 mg/m ²	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	im Abstand von 12h



CAVE: Infektionskomplikationen möglich
 bei Immunglobulin-Gabe Immunglobulin-Spiegel < 500mg/dl im 1. Zyklus sowie bei Risikofaktoren: stationäre Neutropenieüberwachung bis Durchschreiten des Nadir

CAVE: Infektionskomplikationen möglich
 Leukovirin alle 6h Dosierung nach Schema, erster Tag i.v.; Start 24h nach Beginn MTX-Infusion. Weiterführung des Leukovirin-Rescues bis 6. Tag nach MTX. Bei verzögerter MTX-Ausscheidung Verlängerung und Erhöhung des Leukovirin-Rescues gemäß LV Rescue Bogen für ZNS-NHL. MTX-Spiegel: +3h15min (unmittelbar nach MTX-Ende), +24h (vor erster Rescue), dann tgl. morgens und abends

Genauer Ablauf siehe auch **Übersichtsschema zur G-CSF-Gabe bei Mobilisierungsprotokollen im Blauen Buch** (→ Teil 2 Standardisierte Vorgehensweisen → Anti-Tumor und Supportiv-Therapie → GCSF/EPO)

Stammzellharvest nach 2. Induktions-Zyklus

Wiederholungsinfo: Nach 2. Zyklus Stammzellharvest, insgesamt max. 4 Zyklen

Achtung: Betrifft NaHCO₃/Alkalisierung + Kontrolle

- Strikte Urinalkalisierung.
- bei Beginn der Urinalkalisierung erste 12h 4-6 stündlich venöse BGAs
- **Zielbereich Urin pH vor Therapiestart bis Ende Leukovirinrescue: 7,4 - 8,5**
- unter Therapie pH-Kontrolle bei jeder Miktion (mindestens alle 8h)
- bei Urin-pH < 7,4 -> zusätzliche NaHCO₃ Gabe, pH-Kontrolle siehe oben
- auf Urinausscheidung achten Ziel > 100ml/h, Bedarfsmedikation Furosemid/ Hydrierung
- Elektrolytkontrolle (Natrium, Kalium), Serumkreatinin, Harnstoff 24h und 48h nach Start MTX
- auf Bewässerung / Alkalisierung und entsprechendes Monitorisieren an Folgetagen achten.

FN-Risiko >20 %:
 entweder 24h nach CTX Primärophylaxe mit Peg-filgrastim/Neulasta® 6mg s.c. einmalig (**nicht im Zyklus 2, da SZ-Harvest**) oder ab 6. Filgrastim/Neupogen® 5µg/kg/d s.c. tägl. bis Durchschreiten des Nadir

Bei Stammzellmobilisierung:
 Filgrastim-Gabe vor geplanter Leukapherese ab d9: 5µg/kgKG/d s.c. morgens (>70kg: 480µg, <70kg:300µg) bis Ende der Apherese.

CAVE MTX-Interaktionen:
 keine nephro- u. hepatotoxischen Medikamente
 keine gleichzeitige Einnahme von Protonenpumpen-Inhibitoren
 CAVE bei gleichzeitiger Einnahme von NSAI und Antibiotika

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-4)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0, 4	-1h	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg		p.o.		
0, 4	-30min	NaCl 0,9 %	2 mg	500 ml	i.v.		*während der Rituximab-Gabe
0, 4	-30min	Clemastin/Tavegil®	8 mg		i.v.	B	
0, 4	-30min	Dexamethason	200 mg		i.v.	B	vor Rituximab-Erstgabe obligat; bei Folgegaben in Abhängigkeit von Verträglichkeit
0-21	1-1-1-1	Aciclovir/Zovirax®	960 mg		p.o.		nur bei Auftreten von Mucositis Grad 2
0-21	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte			p.o.		Mo, Mi, Fr; Pause d1 bis Ende Leukovirin-Rescue
1	-24h	NaCl 0,9% + Glucose 5% (+20ml KCl 7,45%+100ml NaHCO ₃ 8,4%)	3000 ml		i.v.	21h	im Wechsel; Ziel Urin pH 7,4-8,5
1	-3h	NaCl 0,9% (+20ml KCl 7,45%+___ NaHCO ₃ 8,4%)	500 ml		i.v.	2h	Ziel Urin pH 7,4-8,5; 2-4ml/kg NaHCO ₃ 8,4%
1	-1h	NaCl 0,9 %	500 ml		i.v.	5h	
1	+4h	NaCl 0,9% (+20ml KCl 7,45%+___ NaHCO ₃ 8,4%)	2000 ml		i.v.	20h	Ziel Urin pH 7,4-8,5; 2-4ml/kg NaHCO ₃ 8,4%
1	+6h	Furosemid/Lasix®	40 mg		i.v.	B	slow Bolus
1-3	-30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	
1-3	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	
2-3	-30min	NaCl 0,9 %		2000 ml	i.v.	24h	kontinuierlich

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-4) (Fortsetzung)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerfözung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
2-3	+11h 30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	
2-3	+11h 30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	
2-4	1-1-1-1	Dexa-Sine SE® Augentropfen	2 Trpf.		i.o.		alle 6 Stunden
5-9	1-1-1-1	Corneregel® Augentropfen	1 Trpf.		i.o.		alle 6 Stunden
6-21	1-0-1-0	Ciprofloxacin/Ciprobay®	500 mg		p.o.		ab d6 bis Durchschreiten des Nadir

Bedarfsmedikation
 Kalium, NaHCO₃ 50 ml/2h Infusion, Metoclopramid, Famotidin, Analgesie, Antibiose, Allopurinol, Antikonvulsiva, Sedativa, Solu-Decortin 50mg i.v. vor und während Rituximab

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

Kontrollen
Ausschluß 3. Raum. Klin. Untersuchung, neurolog. Untersuchung, PS, LDH, MRI, Urin-pH ≥ 8; Diurese > 100ml/h f. HD MTX-Administration, Harnsäure, Retentionswerte, Blutbild, Elektrolyte, Kreatinin, Leberwerte (inkl. Bilirubin, AP, AST, ALT), Kreatinin-Clearance, Flüssigkeitsbilanz, ZNS- und Lungenfunktion, MTX-Spiegel; Rescubogen; Neuropsychologische Evaluation, Zielläsionen, MRT Gehirn, CMV-Reaktivierung, Blutzucker, Nebenwirkungen, Ab Z2 d10: tägl. CD34+ Zellzahlbestimmung/µl, während Rituximab Infusion; Zeichen der Unverträglichkeit/Anaphylaxie

Dosisreduktion
hämatologische Toxizitäten: schwerwiegende Neutropenie: DR Cytarabin im Folgezyklus um 25% d.h. 4. Dosis (2. Gabe an d3 weglassen), schenwiegende Thrombopenie Grad 4: DR Cytarabin im Folgezyklus um 25% d.h. 4. Dosis (2. Gabe an d3 weglassen), DR Thiotepa um 25%; **nicht hämatologische Toxizitäten:** Dosisreduktion laut Fachinformation

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.

Therapievoraussetzung
 ANC > 1 500/mm³ und Thrombozyten > 90 000/mm³

Wechselwirkungen
 Protonenpumpeninhibitoren (PPI) können zu verzögerter MTX-Ausscheidung und so zu erhöhten MTX Plasmaspiegeln führen -> PPI 2 Tage vor bis 2 Tage nach der MTX-Gabe pausieren (ggf. durch H2-Blocker, Tepilita® ersetzen). Vorsicht bei gleichzeitiger Anwendung von MTX und NSAIDs oder Antibiotika (β-Lactam-Antibiotika, Sulfonamide, Trimetoprim, Tetracycline, Ciprofloxacin)

Erfolgsbeurteilung
 Nach 2 bzw. 4 Zyklen (vor Beginn aller Zyklen empfohlen); Bildgebung

Wiederholung
 Tag 22. Nach 2. Zyklus Stammzellharvest, insges. max.4 Zyklen

Literatur
 Ferreri AJ et al. Lancet Haematol. 2016 May;3(5):e217-27

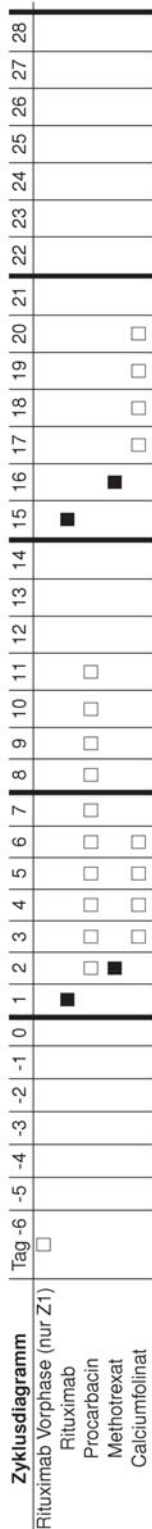
Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

060507_03_1 R-MP **Indikation: ZNS-NHL Pat. >65J** ICD-10: C85.9

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
-6	0	Rituximab	375 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 50mg/h	Vorphase nur Zyklus 1
1, 15, 29	0	Rituximab	375 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 50mg/h	
2-11	1-0-0-0	Procarbazin	60 mg/m ²		p.o.		Tag 2-11
2, 16, 30	0	Methotrexat	3 000 mg/m ²		i.v.	4h	
3-6, 17-20, 31-34	1-1-1-1	Calciumfolinat/Leukovorin®	15 mg/m ²		p.o.		alle 6h; 1. Gabe i.v. 24h nach Start MTX; bei Anwendung von Levoleukovorin: Dosis = 50% der Leukovorindosis

Zyklusdiagramm



Zyklusdiagramm



Wiederholungsinfo: bei Ansprechen (PR, CR) Wdh. d43

CTx mit FN-Risiko von 10-20%: Vorgehen bei der G-CSF-Gabe
 - nach CTx: 1x tgl. 5µg/kg Filgrastim s.c. bei Leukozyten < 1 000/µl bis >1 000/µl
 - Wenn unter Einbeziehung individueller Risikofaktoren für den Patienten FN-Risiko > 20% => G-CSF-Primärprophylaxe erwägen/durchführen.
 - Nach durchgemachter febriler Neutropenie, in folgenden Zyklen => G-CSF-Sekundärprophylaxe
G-CSF-Primär- bzw. Sekundärprophylaxe: Entweder 24h nach CTx einmal Pegfilgrastim/Neulasta® 6mg s.c.
 - Oder: d6 nach CTx Filgrastim/Neupogen® 5µg/kg/d s.c. bis zum Durchschreiten des Nadir.

Achtung: Betrifft Leukovorin-Rescue
 Leukovorin alle 6h Dosierung nach Schema, erster Tag i.v.; Start 24h nach Beginn MTX-Infusion. Weiterführung des Leukovorin-Rescues bis 6. Tag nach MTX.
 Bei verzögerter MTX-Ausscheidung Verlängerung und Erhöhung des Leukovorin-Rescues gemäß LV Rescue Bogen für ZNS-NHL
MTX-Spiegel: +4h (unmittelbar nach MTX-Ende), +24h (vor erster Rescue), dann tgl. morgens und abends

Achtung: Betrifft NaHCO3/Alkalisierung + Kontrolle

- Strikte Urinalkalisierung.
 - bei Beginn der Urinalkalisierung erste 12h 4-6 stündlich venöse BGAs
 - **Zielbereich Urin pH** vor Therapieart bis Ende Leukovorinrescue: 7,4 - 8,5
 - unter Therapie pH-Kontrolle bei jeder Miktion (mindestens alle 8h)
 - bei Urin-pH < 7,4 -> zusätzliche NaHCO3 Gabe, pH-Kontrolle siehe oben
 - auf Urinausscheidung achten Ziel > 100ml/h, Bedarfsmedikation Furosemid/ Hydrierung
 - Elektrolytkontrolle (Natrium, Kalium), Serumkreatinin, Harnstoff 24h und 48h nach Start MTX
 - auf Bewässerung / Alkalisierung und entsprechendes Monitorisieren an Folgetagen achten.

Infusionsgeschwindigkeit Rituximab:

Erstgabe: beginnen mit 50mg/h für 1 h; danach bei guter Verträglichkeit alle 30min um 50mg/h steigern bis max. 400mg/h.
Folgebaben 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 (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
-6, 1, 15, 29	-1h	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg		p.o.		Gabe 1h vor Rituximab
-6, 1, 15, 29	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.	B	
-6, 1, 15, 29	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	vor Rituximab-Erstgabe obligat; bei Folgegaben in Abhängigkeit von Verträglichkeit
-6, 1, 15, 29	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.		während der Chemogabe
-6-42	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo,Mi,Fr; jeweils Pause vom Tag der Methotrexat Gabe bis Ende Leukovorin-Rescue
2, 16, 30	-3h 15min	NaHCO ₃ (8,4%)	60 ml/m ²	1000 ml NaCl 0,9%	i.v.	3h	1mmol/mi; Urin-pH-Wert muss >7,4 liegen
2, 16, 30	1-1-1-1	Natriumbicarbonat/Bicanorm®	2 g		p.o.		4x2g
2, 16, 30	-15min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	
2, 16, 30	-15min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	
2, 16, 30	+6h	Furosemid/Lasix®	40 mg		i.v.	B	
2-3, 16-17, 30-31	-15min	NaHCO ₃ (8,4%)	200 ml		i.v.	24h	1mmol/ml; kontinuierlich; Ziel: Urin-pH = 8
2-3, 16-17, 30-31	-15min	NaCl 0,9%		2000 ml	i.v.	24h	Beutel im Wechsel mit Glucose 5% und KCl
2-3, 16-17, 30-31	-15min	Glucose 5%		1000 ml	i.v.	24h	Beutel im Wechsel mit NaCl 0,9% und KCl
2-3, 16-17, 30-31		KCl 7,45% (1mmol K ⁺ /ml)		in Bewässerung	i.v.	24h	nach Kallium-Wert (Ref. bereich: 3,5-5,1mmol/L)

Bedarfsmedikation Solu-Decortin 50 mg i.v. vor und während Rituximab; Kalium/Kalinor®, NaHCO₃ 50 mmol/2h Infusion, Metoclopramid/Paspertin®, Famotidin/Pepdul®
 10-20% -> je nach Risikoabwägung als Primärprophylaxe, bei FN im 1. Zyklus als Sekundärprophylaxe, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF

FN-Risiko Ausschluss 3. Raum, Urin-pH > 7,4; Harnsäure, Retentionswerte; Blutbild, Elektrolyte, Leberwerte, Kreatinin-Clearance; während Infusion: Zeichen der Unverträglichkeit/Anaphylaxie, besonders bei Leukozyten > 50 000/µl, Flüssigkeitsbilanz, MTX-Spiegel; Rescuebogen ZNS NHL

Kontrollen

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, Tepilla®ersetzen). Ebenfalls Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Anwendung von MTX und NSAIDs oder Antibiotika (β-Lactam-Antibiotika, Sulfonamide, Trimetoprim, Tetracycline, Ciprofloxacin) angezeigt

Erfolgsbeurteilung Zwischenstaging d26, weitere Kontrollen nach jedem Zyklus, ggf. früher nach klinischem Verlauf

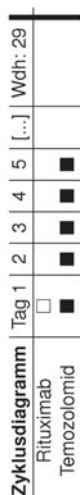
Wiederholung bei Ansprechen (PR, CR) Wdh. d43

Literatur Illerhaus G et al. Ann Oncol. 2009; 20(2):319-25; Fritsch K et al. Ann Oncol. 2011; 22(9):2080-5

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.
060507_08 Temozolomid + Rituximab **Indikation: ZNS-NHL** **ICD-10: C85.9**

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	0	Rituximab	375 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 50mg/h	siehe Memokasten
1-5	1-0-0-0	Temozolomid	150 mg/m ²		p.o.		nüchtern, mit einem Glas Wasser als Ganzes einzunehmen



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 (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	-1h	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg		p.o.		Gabe 1h vor Rituximab
1	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.	*	*während AK-Gabe
1	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.	B	
1	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	vor Rituximab-Erstgabe obligat; bei Folgegaben in Abhängigkeit von Verträglichkeit
1-5	1-0-0-0	Granisetron/Kevatril®	2 mg		p.o.		vor Temozolomid
1-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®/orte	960 mg		p.o.		Mo, Mi, Fr

Bedarfsmedikation Solu-Decortin 50 mg i.v., Metoclopramid p.o./i.v.
FN-Risiko < 10%=> je nach Risikoabwägung, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF
Kontrollen Harnsäure, Retentionswerte; während Rituximab-Infusion: Zeichen der Unverträglichkeit/Anaphylaxie, besonders bei Leukozyten > 50 000/µl, Blutbild, Leberfunktion vor Behandlungsbeginn und vor jedem Zyklus
Dosisreduktion **Temozolomid:** bei Leukozyten < 1 000/µl oder Thrombozyten < 50 000/µl oder nicht-hämatologische Toxizität (außer Alopezie, Übelkeit und Erbrechen) Grad 3; Reduktion um eine Dosisstufe siehe Fachinformation
Cave **Rituximab: Hepatitis-B-Virus-(HBV) Screening vor Behandlungsbeginn:** aktive Hepatitis-B- Erkrankung -> Kontraindikation Rituximab; positive Hepatitis-B-Serologie (HBsAg oder HBcAb)-> vor Behandlungsbeginn Hepatologen konsultieren; **Temozolomid:** Fälle von Leberschaden einschliesslich letalem Leberschaden wurden bei Patienten unter Temozolomid-Therapie berichtet; Lebertoxizität kann erst mehrere Wochen oder noch später nach Beginn der Behandlung oder nach Absetzen von Temozolomid auftreten. Bei abnormen Leberwerten sollte der Nutzen gegen das Risiko einer Weiterführung der Behandlung sorgfältig abgewogen werden.
Therapievoraussetzung **Temozolomid:** ANC ≥ 1 500/mm³, Thrombozyten ≥ 100 000/mm³
Therapieabbruch **Temozolomid:** wenn Dosierung 100 mg/m² noch immer zu inakzeptabler Toxizität führt, wenn die gleiche Grad 3 nicht-hämatologische Toxizität (außer Alopezie, Übelkeit, Erbrechen) auch nach Dosisreduktion auftritt, bei nicht-hämatologischer Toxizität Grad 4
Wiederholung Tag 29.
Literatur Wong E et al. Cancer 2004;101(1):139-45

Leukovorin Rescue für ZNS-NHL

Patientennummer: _____ Station/KST: _____
 Name: _____ Protokoll-Nr: _____
 Vorname: _____ Körpergröße (cm): _____
 Geb.Dat.: _____ Körpergewicht (kg): _____
 Diagnose: _____ Zyklus/Tag: X/Y Körperoberfläche (m²): _____
 Krea.-Cl.: _____ Krea.-Cl.: _____
 Protokollname: _____
 Behandlungsdatum: _____
 Signatur Arzt _____

Leukovorin Applikation			
Stunde nach MTX-Beginn	Datum	Uhrzeit	MTX-Spiegel
Stunde 0 : Start MTX-Infusion			
Stunde 4 : Ende MTX-Infusion			
Stunde 24 : 1. LV-Applikation			
24h			
30h			
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 ²)	LV-Dosis absolut (mg)	Dauer LV-Rescue
4h				-	-	-	Spitzenspiegel
24h				<8,5	15	-	bis Tag 6
				8,5 - 12	90	-	
				12,1 - 18	150	-	
				>18	300	-	
42h				<3,0	15	-	bis Tag 6
				3,0 - 11	90	-	
				11,1 - 21	150	-	
				>21	300	-	
48h				<1,8	15	-	bis Tag 6
				1,9 - 2,8	30	-	
				2,9 - 8,5	90	-	
				8,6 - 18	150	-	
				>18	300	-	
72h				<1,8	15	-	bis Tag 6
				1,9 - 2,8	30	-	
				2,9 - 9,8	90	-	
				9,9 - 19	150	-	
				>19	300	-	
96h	Vorgehen wie bei Stunde 72; ggf. weitere MTX-Spiegelbestimmung bei Stunde 120, 144, 168						

Bemerkungen

1. **Weiß hinterlegte Felder:** normaler MTX-Spiegelverlauf **Grau hinterlegte Felder:** Cave: Abweichung von normalen MTX - Spiegelverlauf
 2. **Zeitangaben beziehen sich auf den Beginn der MTX-Infusion. Start der LV-Rescue ist:** - 24h nach MTX-Beginn bei normalen Spiegelverlauf
 - **sofort bei:** klin. Toxizitätszeichen (auch unter regelrechtem MTX-Spiegelverlauf, z. B. bei Infektionen und schweren Entzündungen) od. MTX-Spiegeln > 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.

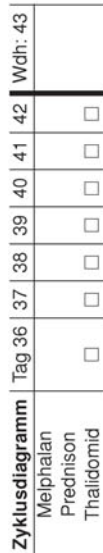
3. **Leukovorin-gabe bei normalem** und erhöhtem MTX-Spiegel während des gesamten Rescues **alle 6h. Bei erhöhtem** MTX-Spiegel **zusätzlich Differenz zwischen** zuvor gegebener LV-Dosis und neu berechneter LV-Dosis sofort einmalig und bei der folg. LV-Gabe erhöhte, berechnete LV-Dosis bis zum nächsten Spiegelmessungsergebnis geben.
 4. **Bei stark erhöhten MTX-Spiegeln:** Gabe von Carboxypeptidase G2 als Antidot mögl.; Infos über Apotheke
 5. **Bei LV-Dosen >20mg/kg KG:** Gabe in 250ml NaCl 0,9% über 1h
 6. **Strikte Urin-Alkalisierung:** Urin- pH > 7,4; Kontrolle bei jeder Miktion

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.

060509_15 Melfalan/ Prednison/ Thalidomid Indikation: Multiples Myelom ICD-10: C90

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-4	1-0-0-0	Melfalan	0,25 mg/kg		p.o.		nüchtern; Tbl. à 2mg, DR beachten
1-4	1-0-0-0	Prednison/Decortin®	2 mg/kg		p.o.		postprandial
1-42	0-0-0-1	Thalidomid	50 mg		p.o.		kontinuierliche Gabe bis bis PD; Kps. à 50mg; DR beachten



Pamidronat 60mg i.v. alle 4 Wochen über 2-3h (Anfang mit Woche 3)

Cave: Mucositisprophylaxe mit Amphotericin

Dosissteigerung Thalidomid: Steigerung alle 2 Wochen um 50mg bis 100mg/d (ggf. bei guter Verträglichkeit bis 200mg/d)

Wiederholungsinfo: Melfalan und Prednison nach Leukozytenregeneration (alle 6 Wochen); Thalidomid kontinuierliche Gabe

Achtung: Flüssigkeitszufuhr >2000ml p.o. täglich

Thalidomid: täglich abends, fort-lautende Gabe

Thromboseprophylaxe bei Lenalidomid-, Thalidomid- oder Pomalidomid-Therapie

Ein oder mehrere der folgenden Risikofaktoren

- vorherige Thrombose¹
- zentralvenöser Katheter¹
- Hochrisiko operativer Eingriff¹
- konstitutionelle Thrombophilie¹
- lange Immobilität
- rekombinantes EPO

=> **LMWH Prophylaxe** (Enoxaparin 20mg/d; bzw bei¹ nach klinischer Situation ggf. höhere Dosis)

Keine Risikofaktoren & Kombinationstherapie mit Dexamethason und /oder Anthracycline => Aspirin 100mg/d

Keine Risikofaktoren & Monotherapie keine Prophylaxe

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-7	1-0-0-0	ASS	100 mg		p.o.		kontinuierlich
1-42	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo,Mi,Fr während MP-Gabe

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

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

Kontrollen Blutbild, Elektrolyte insbesondere Ca²⁺, Blutzucker, Retentionswerte, Kreatinin-Clearance, Proteine im Serum und im Urin, Blut-pH

Dosisreduktion **Thalidomid**-Dosis reduzieren um 50% bei nicht-hämatologischen NW Grad II, absetzen bei nicht-hämatologischen NW Grad III, Reduktion auf 50mg/d bei peripherer Neuropathie Grad II; Bei 75-85 Jahren bis 100mg, > 85 Jahre bis 50mg; **Melfalan:** bei 75-85 Jahren 0,18mg/kg KG/d, > 85 Jahre 0,13mg/kg KG/d.

Erfolgsbeurteilung nach 2-3 Zyklen, angestrebte Zykluszahl:12 (n, Facon)

Wiederholung Tag 43. Melfalan und Prednison nach Leukozytenregeneration (alle 6 Wochen); Thalidomid kontinuierliche Gabe

Literatur Facon et al. Lancet. 2007; 370:1209-1218; Palumbo et al. Lancet. 2006; 367:825-831.

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: C90

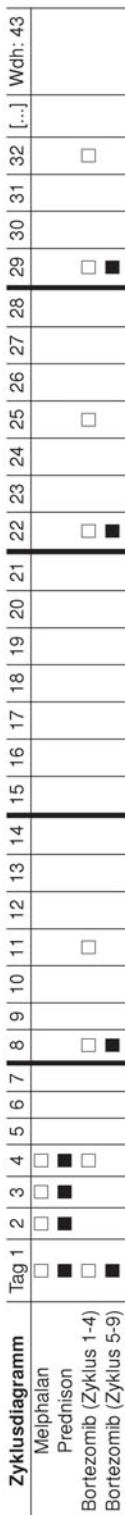
Indikation: Multiples Myelom

060509, T6, 1 MPV "Standard" Zyklus 1-4

Hinweis: Melphalan/Prednison/Bortezomib

Chemotherapie (Zyklus 1-4)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-4	1-0-0-0	Melphalan	9 mg/m ²		p.o.		Zyklus 1-9, morgens nüchtern
1-4	1-0-0-0	Prednison/Decortin®	60 mg/m ²		p.o.		Zyklus 1-9, morgens postprandial
1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32	0	Bortezomib	1,3 mg/m ²	unverdünt	s.c.	B	Zyklus 1-4, Tag 1,4,8,11,22,25,29,32; für Zyklus 5-9 Tag 1,8,22,29



Wiederholungsinfo: (Woche 7); maximal 9 Zyklen

Achtung: mindestens 72 h- Intervall zwischen 2 Bortezomib- Gaben

Patientenhinweis: potentielle Interaktion von grünem Tee und Bortezomib nicht ausgeschlossen: keine Einnahme von grünem Tee bzw. -Kapseln an Bortezomib-Tagen empfohlen, bzw. dieses ganz unter Bortezomib-Therapie vermeiden.

Pamidronat 60mg i.v. alle 4 Wochen über 2-3h (Anfang mit Woche 3)

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-4)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-42	1-0-0-0	Aciclovir/Zovirax®	400 mg		p.o.		täglich

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

Bedarfsmedikation Loperamid/ImodiumN®, Pantoprazol/Pantozol®, Sucralfat/Ulcogan®, Metoclopramid/Paspertin®, Allopurinol/Zyloric® nach Harnsäure bei erhöhtem Risiko für Tumoriysesyndrom
 Kontrollen PB vor Bortezomib- Gabe, d1 u. 22 jedes Zyklus: Na⁺, K⁺, Cl⁻, Phosphat, Ca²⁺; Retentionswerte, Glucose, Bilirubin, GOT, GPT, AP, LDH, Albumin. Bei sekretorischem MM (positive Immunofixation bei Screening): quantitative Serum- Immunglobulin- Bestimmung, SPEP(Serum-Elektrophorese), UPEP (24h- Urin) durch zentrales Labor, bei negativem M- Protein in SPEP oder UPEP Serum- u. Urin- Immunofixation (zentrales Labor)u. ggf. KMP zur CR- Bestätigung

Dosisreduktion **Melphalan:** 0,25 mg/kg KG/d, > 75-85J.: 0,18 mg/kg KG/d, >85J.: 0,13 mg/kg KG/d; **Bortezomib:** 75-85J. 1x/Woche, über 85J. 2x/Monat; Zyklusverschiebung um 1 (maximal 3) Woche bei: Thrombozyten <80 000/µl, Hb <8g/dl, ANC <1 000/µl, nicht hämatologischer Toxizität > CTC Gr.2; bei Bortezomib- bedingter Neurotoxizität: nur Verschiebung von Bortezomib; **hämatologische Toxizität:** 1. Bortezomib: Gabe auslassen bei Thrombozyten <30 000/µl, Hb <8g/dl, ANC <750/µl; bei ausgelassenen Gaben >2 (Zykl. 1-4) od. >1 (Zykl. 5-9) in vorherigem Zyklus; DR auf 1,0mg/m² in folgenden Zyklen; bei erneuter Toxizität: Vorgehen wie oben mit DR auf 0,7mg/m²; 2. Melphalan: DR 25% bei vorheriger Neutropenie/Thrombopenie CTC Gr. 4 (->5d); bei Wdh: DR 50%; **nicht- hämatologische Toxizität:** CTC Gr. >3/4 in vorherigem Zyklus; DR Bortezomib auf 1,0mg/m², bei Wdh. auf 0,7mg/m²; Melphalan DR 25%, bei Wdh. DR 50%; Prednison: DR 25% nur bei Corticoid CTC Gr.3/4, bei Wdh. DR50%; bei Serum-Kreatinin >2mg/dl; DR 25% Melphalan, keine DR Bortezomib/ Prednison; Bortezomib bedingte Neurotoxizität: DR ab CTC Gr. 2 für PNP oder neuropatische Schmerzen

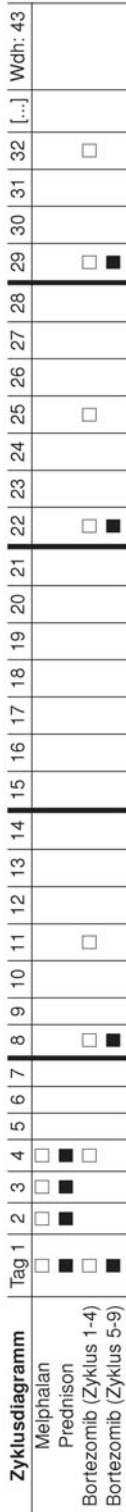
Wiederholung Tag 43. (Woche 7); maximal 9 Zyklen

Literatur Mateos MV et al. Blood. 2006; 108:2165-2172; San Miguel JF et al. NEJM. 2008; 359:906-17; Palumbo A et al. GIMEMA ASH. 2006; 12/2008 (650)

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.
060509, T6.2 MPV "Standard" Zyklus 5-9 **ICD-10: C90**
Hinweis: Melphalan/Prednison/Bortezomib **Indikation: Multiples Myelom**

Chemotherapie (Zyklus 5-9)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-4	1-0-0-0	Melphalan	9 mg/m ²		p.o.		Zyklus 1-9, morgens nüchtern
1-4	1-0-0-0	Prednison/Decortin®	60 mg/m ²		p.o.		Zyklus 1-9, morgens postprandial
1, 8, 22, 29	0	Bortezomib	1,3 mg/m ²	unverdünt	s.c.	B	Zyklus 1-4, Tag 1,4,8,11,22,25,29,32; für Zyklus 5-9 Tag 1,8,22,29



Wiederholungsinformation: (Woche 7); maximal 9 Zyklen

Achtung: mindestens 72 h- Intervall zwischen 2 Bortezomib- Gaben

Patientenhinweis: potentielle Interaktion von grünem Tee und Bortezomib nicht ausgeschlossen: keine Einnahme von grünem Tee bzw. -Kapseln an Bortezomib-Tagen empfohlen, bzw. dieses ganz unter Bortezomib-Therapie vermeiden.

Pamidronat 60mg i.v. alle 4 Wochen über 2-3h (Anfang mit Woche 3)

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 5-9)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-42	1-0-0-0	Aciclovir/Zovirax®	400 mg		p.o.		Zyklus 1-9, täglich

Bedarfsmedikation Loperamid/ImodiumN®, Pantoprazol/Pantozol®, Sucralfal/Ulcogant®, Metoclopramid/Paspertin®, Allopurinol/Zyloric® nach Harnsäure bei erhöhtem Risiko für Tumorlysesyndrom

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

Kontrollen BB vor Bortezomib- Gabe, **d1 u. 22 jedes Zyklus:** Na⁺, K⁺, Cl⁻, Phosphat, Ca²⁺; Retentionswerte, Glucose, Bilirubin, GOT, GPT, AP, LDH, Albumin. Bei sekretorischem MM (pos. Immunofixation b. Screening): quantit. Serum- Immungl.- Best., SPEP(Serum-Elektrophorese), UPEP (24h- Urin) durch zentrales Labor, bei neg. M- Protein in SPEP od. UPEP Serum- u. Urin- Immunofixation (zentrales Labor) u. ggf. KMP zur CR- Bestätigung

Dosisreduktion **Melphalan:** bei 60-75 J.: 0,25 mg/kg KG/d, > 75-85 J.: 0,18 mg/kg KG/d, > 85 J.: 0,13 mg/kg KG/d; **Bortezomib:** über 85 J. 2x/Monat; Zyklusversch. um 1 (max. 3) Wo bei: Thromb.< 80 000/µl, Hb.<8g/dl, ANC<1000/µl, nicht hämatol. Tox. > CTC Gr.2; bei Bortez. bed. Neurotox.: nur Versch. v. Bortez.; **hämato. Toxizität:** 1. Bortez.: Gabe: auslassen bei Thromb.<30 000/µl, Hb.<8g/dl, ANC<750/µl; bei ausgel. Gaben >2 (Zykl. 1-4) od. >1 (Zykl. 5-9) in vorher. Zykl.; DR auf 1,0mg/m² i. folg. Zyklen; bei erneuter Tox.: Vorg. wie oben m. DR auf 0,7mg/m²; 2. Melphalan: DR 25% bei vorher. Neurotop./Thrombop. CTC Gr. 4 (->5d); bei Wdh: DR 50%; **nicht- hämatol. Tox** CTC Gr. >3/4 i.vorh. Zykl.; DR Bortez. auf 1,0mg/m²; bei Wdh. auf 0,7mg/m²; Melphalan DR 25%, bei Wdh. DR50%; Prednison: DR 25% nur bei Cortic. CTC Gr.3/4, bei Wdh. DR50%; bei S- Krea->2mg/dl: DR 25% Melph., keine DR Bortez./Pred.; Bortez. bed. Neurotox.: DR ab CTC Gr. 2 für PNP od. neurop. Schmerz

Wiederholung Tag 43. (Woche 7); maximal 9 Zyklen

Literatur Mateos M-V et al., Blood, 2006, 108: 2165-2172; Palumbo A et al., GIMEMA, 2006.ASH 12/2008 (650); San Miguel JF et al. NEJM 359: 906-17, 2008

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: C90

Indikation: Multiples Myelom

060509, T6a MPV "adaptiert"

Hinweis: Melphalan/Prednison/Bortezomib

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-4	1-0-0-0	Melphalan	9 mg/m ²		p.o.		morgens nüchtern, Zyklus 1-9
1-4	1-0-0-0	Prednison/Decortin®	60 mg/m ²		p.o.		morgens postprandial, Zyklus 1-9
1, 8, 22, 29	0	Bortezomib	1,3 mg/m ²	unverdünnt	s.c.	B	Zyklus 1-9: Tag 1,8,22,29



Wiederholungsinfo: (Woche 7); maximal 9 Zyklen

Patientenhinweis: potentielle Interaktion von grünem Tee und Bortezomib nicht ausgeschlossen: keine Einnahme von grünem Tee bzw. -Kapseln an Bortezomib-Tagen empfohlen, bzw. dieses ganz unter Bortezomib-Therapie vermeiden.

Achtung: mindestens 72 h- Intervall zwischen 2 Bortezomib- Gaben

Pamidronat 60mg i.v. alle 4 Wochen über 2-3h (Anfang mit Woche 3)

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-42	1-0-0-0	Aciclovir/Aciclovir raito®	400 mg		p.o.		Zyklus 1-9, täglich

Bedarfsmedikation Loperamid/ImodiumN®, Pantoprazol/Pantozol®, Sucralfat/Ulcogant®, Metoclopramid/Paspertin®, Allopurinol/Zyloric® nach Harnsäure bei erhöhtem Risiko für Tumorlysesyndrom

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

Kontrollen Peripheres Blutbild vor Bortezomib-Gabe, **d1 und 22 jedes Zyklus**: Na⁺, K⁺, Cl⁻, Phosphat, Ca²⁺; Retentionswerte, Glucose, Bilirubin, GOT, GPT, AP, LDH, Albumin. Bei sekretorischem MM (positive Immunofixation bei Screening): quantitative Serum- Immunglobulin-Bestimmung, SPEP (Serum-Elektrophorese), UPEP (24h- Urin), bei negativem M- Protein in SPEP oder UPEP Serum- und Urin- Immunofixation und ggf. KMP zur CR-Bestätigung

Dosisreduktion **Melphalan**: bei 60-75 Jahren: 0,25 mg/kg KG/d, > 75-85 Jahren: 0,18 mg/kg KG/d, > 85 Jahren: 0,13 mg/kg KG/d; **Bortezomib**: über 85 Jahre 2x/Monat; Zyklusverschiebung um 1 (max. 3) Wochen bei: Thrombozyten < 80 000/µl, Hb < 8g/dl, ANC < 1 000/µl, nicht-hämologische Toxizitäten > CTC Gr. 2; bei Bortezomib-bedingter Neurotoxizität: nur Verschiebung von Bortezomib; **hämatologische Toxizitäten**: 1.:Bortezomib: Gabe auslassen bei Thrombozyten < 30 000/µl, Hb < 8g/dl, ANC < 750/µl; bei ausgelassenen Gaben > 2 (Zyklus 1-4) oder > 1 (Zyklus 5-9) in vorherigen Zyklen: DR auf 1,0mg/m² in folgenden Zyklen; bei erneuter Toxizität: Vorgehen wie oben mit DR auf 0,7mg/m²; 2. Melphalan: DR 25% bei vorheriger Neutropenie/Thrombopenie CTC Gr. 4/ (> 5d); bei Wiederholung: DR 50%; **nicht- hämatologische Toxizitäten** CTC Gr. > 3/4 in vorherigen Zyklen: DR Bortezomib auf 1,0mg/m², bei Wiederholung auf 0,7mg/m²; Melphalan DR 25%, bei Wiederholung DR 50%; Prednison: DR 25% nur bei Cortic. CTC Gr. 3/4, bei Wiederholung DR 50%; bei Serum-Kreatinin > 2mg/dl: DR 25% Melphalan, keine DR Bortezomib/Prednison; Bortezomib bedingte Neurotoxizität.: DR ab CTC Gr. 2 für PNP oder neuropathische Schmerzen

Wiederholung Tag 43. (Woche 7); maximal 9 Zyklen

Literatur Mateos MV et al. Blood. 2006, 108: 2165-2172; Palumbo A et al. Blood 112:652, 2008, Mateos MV et al. Blood 112: 651, 2008

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: C90

Indikation: Multiples Myelom

060509_23_2 MPR Induktion

Hinweis: Melphalan/Prednison/Lenalidomid

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-4	1-0-0-0	Prednison/Decortin®	2 mg/kg/d		p.o.		
1-4	1-0-0-0	Melphalan	0,18 mg/kg/d		p.o.		morgens nüchtern
1-21	0-0-0-1	Lenalidomid	10 mg abs.		p.o.		



Pamidronat 60mg i.v. alle 4 Wochen über 2-3h (Anfang mit Woche 3)

Wiederholungsinfo: insgesamt bis zu 9 Zyklen

Lenalidomid (LL) Wechselwirkungen:
 Digoxin Plasmenverfügbarkeit erhöht → Überwachung der Digoxinkonzentration während LL-Therapie.
Statine: bei gleichzeitiger Anwendung mit LL erhöhtes Rhabdomyolyserisiko → verstärkte Überwachung insbesondere in den ersten Wochen.
PGB-Inhibitoren (z.B. Clozaprin, Clarithromycin, Ketoconazol, Verapamil etc.) können zum Ansteigen der LL Plasmaspiegel u. damit Zunahme der LL Tox. führen (LL ist PGP-Substrat) → engmaschige Überwachung auf NW

Thromboseprophylaxe bei Lenalidomid-, Thalidomid- oder Pomalidomid-Therapie
Ein oder mehrere der folgenden Risikofaktoren
 -vorherige Thrombose¹
 -zentralvenöser Katheter¹
 -Hochrisiko operativer Eingriff¹
 -konstitutionelle Thrombophilie¹
 -lange Immobilität
 -rekombinantes EPO
 => **LMWH Prophylaxe** (Enoxaparin 20mg/d; bzw bei¹ nach klinischer Situation ggf. höhere Dosis)
Keine Risikofaktoren & Kombinationstherapie mit Dexamethason und /oder Anthracycline => **Aspirin** 100mg/d
Keine Risikofaktoren & Monotherapie **keine Prophylaxe**

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

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.		Montags, Mittwochs, Freitags
1-28	1-0-0-0	ASS	100 mg		p.o.		kontinuierlich
1-28	1-0-0-0	Aciclovir/Zovirax®	400 mg		p.o.		kontinuierlich

Bedarfsmedikation Metoclopramid/Paspertin® p.o., Pantoprazol/Pantozol® p.o., Obstipationsprophylaxe

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

Dosisreduktion Siehe Dosismodifikationstabelle

Erfolgsbeurteilung nach 9 Zyklen

Wiederholung Tag 29. insgesamt bis zu 9 Zyklen

Literatur Palumbo A et al. N Engl J Med 2012;366:1759-69

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: C90

Indikation: Multiples Myelom

060509_23_7 MPR Lenalidomid-Erhaltung

Hinweis: Lenalidomid

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzel-dosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusions-dauer	Bemerkungen
1-21	0-0-0-1	Lenalidomid	10 mg abs.		p.o.		

Zyklusdiagramm

Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	...	Wdh: 29	
Lenalidomid	<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"/>

Pamidronat 60mg i.v. alle 4. Wochen über 2-3h (Anfang mit Woche 3)

Wiederholungsinfo: bis PD

Lenalidomid (LL) Wechselwirkungen:
 Digoxin Plasmavergfügbarkeit erhöht → Überwachung der Digoxinkonzentration während LL-Therapie.
Statine: bei gleichzeitiger Anwendung mit LL erhöhtes Rhabdomyolyse-Risiko → verstärkte Überwachung insbesondere in den ersten Wochen.
PGB-Inhibitoren (z.B. Ciclosporin, Clarithromycin, Ketoconazol, Verapamil etc.) können zum Ansteigen der LL-Plasmaspiegel u. damit Zunahme der LL-Tox. führen (LL ist PGP-Substrat) → engmaschige Überwachung auf NW

Thromboseprophylaxe bei Lenalidomid-, Thalidomid- oder Pomalidomid-Therapie
Ein oder mehrere der folgenden Risikofaktoren
 -vorherige Thrombose¹
 -zentralvenöser Katheter¹
 -Hochrisiko operativer Eingriff¹
 -konstitutionelle Thrombophilie¹
 -lange Immobilität
 -rekombinantes EPO
 => **LMWH Prophylaxe** (Enoxaparin 20mg/d; bzw bei¹ nach klinischer Situation ggf. höhere Dosis)
Keine Risikofaktoren & Kombinationstherapie mit Dexamethason und /oder Antithrombotika => **Aspirin** 100mg/d
Keine Risikofaktoren & Monotherapie **keine Prophylaxe**

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzel-dosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusions-dauer	Bemerkungen
1-21	1-0-0-0	Aciclovir/Zovirax®	400 mg		p.o.		kontinuierlich
1-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo,Mi,Fr

Bedarfsmedikation Metoclopramid/Paspertin® p.o., Pantoprazol/Pantozol® p.o., Obstipationsprophylaxe

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

Dosisreduktion Siehe Dosismodifikationstabelle

Wiederholung Tag 29. bis PD

Literatur Palumbo A et al. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov. 2011; 118: Abstract 475

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.

060509_03

Melphalan i.v.

Indikation: Multiples Myelom

ICD-10: C90

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	0	Melphalan	16 mg/m ²	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	10min	Inkompatibilität mit Glucose

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	-15min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.	30min	
1	-15min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	

Bedarfsmedikation Metoclopramid/Paspertin® Tropfen p.o.

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

Kontrollen Blutbild 1-2x/Woche

Dosisreduktion bei Kreatinin-Clearance < 60ml/min um 50%, bei Kreatinin-Clearance < 25ml/min um 75%. Dosis an Blutbild anpassen (Ziel-Leukopenie: 2 000 Leukozyten/ μ l, sonst Dosissteigerung)

Erfolgsbeurteilung nach 2 Zyklen

Wiederholung je nach Blutbild alle 4-6 Wochen

Literatur Cornwell GG et al., Cancer Treat Rep, 1982;66(3):475-81

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.

060509_12b vD (Bortezomib/Dexamethason) **Indikation: Multiples Myelom** **ICD-10: C90**

Chemotherapie (Zyklus 1)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1, 4, 8, 11	0	Bortezomib	1,3 mg/m ²	unverdünn	s.c.	B	Zyklus 1, siehe Dosisreduktion
1-2, 4-5, 8-9, 11-12	1-0-0-0	Dexamethason	20 mg abs.		p.o.		Zyklus 1, siehe Dosisreduktion



Achtung: mindestens 72 h- Intervall zwischen 2 Bortezomib- Gaben

Patientenhinweis: potentielle Interaktion von grünem Tee und Bortezomib nicht ausgeschlossen: keine Einnahme von grünem Tee bzw. -Kapseln an Bortezomib-Tagen empfohlen, bzw. dieses ganz unter Bortezomib-Therapie vermeiden.

Wiederholungsinfo: d22 = Start Zyklus 2

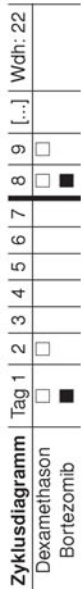
Dosisreduktion Bortezomib		Neuropathie	
Grad 1:	keine Dosisreduktion (DR)	Grad 1:	keine DR
Grad 2:	keine Dosisreduktion (DR)	Grad 1+2:	Schmerzen oder Gr 2: DR 1mg/m ²
Grad 3:	keine DR, ggf. Transfusion, Behandlungsrisiko abwägen	Grad 2+3:	Schmerzen oder Gr 3: Pause, dann 0,7mg/m ² u. 1x wöchentlich
Grad 4:	Pause, Beginn mit 25% DR nach Erholung	Grad 4:	Abbruch

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-21	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrimoforte	960 mg		p.o.		Montags, Mittwochs, Freitag
1-21	1-0-0-0	Aciclovir/Aciclovir ratio®	400 mg		p.o.		kontinuierlich

Chemotherapie (Zyklus 2-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1, 8	0	Bortezomib	1,3 mg/m ²	unverdünn	s.c.	B	ab Zyklus 2, siehe Dosisreduktion
1-2, 8-9	1-0-0-0	Dexamethason	20 mg abs.		p.o.		ab Zyklus 2, siehe Dosisreduktion



Pamidronat 60mg i.v. alle 4 Wochen über 2-3h (Anfang mit Woche 3)

Dosisreduktion Bortezomib		Neuropathie	
Grad 1:	keine Dosisreduktion (DR)	Grad 1:	keine DR
Grad 2:	keine Dosisreduktion (DR)	Grad 1+2:	Schmerzen oder Gr 2: DR 1mg/m ²
Grad 3:	keine DR, ggf. Transfusion, Behandlungsrisiko abwägen	Grad 2+3:	Schmerzen oder Gr 3: Pause, dann 0,7mg/m ² u. 1x wöchentlich
Grad 4:	Pause, Beginn mit 25% DR nach Erholung	Grad 4:	Abbruch

Patientenhinweis: potentielle Interaktion von grünem Tee und Bortezomib nicht ausgeschlossen: keine Einnahme von grünem Tee bzw. -Kapseln an Bortezomib-Tagen empfohlen, bzw. dieses ganz unter Bortezomib-Therapie vermeiden.

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 2-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-21	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrimoforte	960 mg		p.o.		Montags, Mittwochs, Freitag
1-21	1-0-0-0	Aciclovir/Aciclovir ratio®	400 mg		p.o.		kontinuierlich

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-21	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrimoforte	960 mg		p.o.		Montags, Mittwochs, Freitag
1-21	1-0-0-0	Aciclovir/Aciclovir ratio®	400 mg		p.o.		kontinuierlich

Bedarfsmedikation

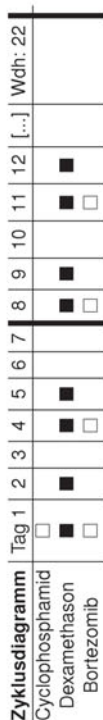
- Loperamid/Imodium®
- Granisetron/Kevatri®
- Sucralfat/Ulcogant®
- FN-Risiko < 10% -> je nach Risikoabwägung, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF
- Kontrollen Peripheres Blutbild, Elektrolyte, Retentionswerte, Harnsäure, Leberwerte, Gesamteinweiß, Albumin, Paraprotein-diagnostik
- Dosisreduktion **Bortezomib:** 75-85 Jahre 1x/Woche [Zyklus 1-3], > 85 Jahre 2x/Monat, siehe auch Kasten/Fachinfo; **Dexamethason:** > 85 Jahre 10mg abs./d
- Wiederholung **Zyklus 1:** Tag 22, d22 = Start Zyklus 2
- Zyklus 2-n:** Tag 22, Zyklus 1-8

Literatur Richardson et al. NEJM 2003; 348:2609-2617, Richardson et al. NEJM 2005; 352:2487-2498

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.
060509_22 VCD i.v. (Bortezomib 2x/Woche/Cyclophosphamid/Dexamethason) ICD-10: C90
 Hinweis: analog DSMMXIIa

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	+15min	Cyclophosphamid	900 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	
1, 4, 8, 11	0	Bortezomib	1,3 mg/m ²	unverdünn	s.c.	B	
1-2, 4-5, 8-9, 11-12	1-0-0-0	Dexamethason	20 mg abs.		p.o.		an Tag 1: 1h vor CTX; oral oder parenteral



CTx mit FN-Risiko von 10-20%: Vorgehen bei der G-CSF-Gabe
 - nach CTx: 1x (gl. 5µg/kg Filgrastim s.c. bei Leukozyten < 1.000/µl bis > 1.000/µl
 - Wenn unter Einbeziehung individueller Risikofaktoren für den Patienten
FN-Risiko ≥ 20% => G-CSF-Primärprophylaxe erwägen/durchführen.
- Nach durchgemachter febriler Neutropenie, in folgenden Zyklen => G-CSF-Sekundärprophylaxe
G-CSF-Primär- bzw. Sekundärprophylaxe: Entweder 24h nach CTx einmal
 Pegfilgrastim/Neulasta® 6mg s.c.
 - Oder: d6 nach CTx Filgrastim/Neupogen® 5µg/kg/d s.c. bis zum Durchschreiten des Nadir.

Achtung: mindestens 72 h- Intervall zwischen 2 Bortezomib-Gaben
 Da die Bortezomib-Gabe 1x/Woche zu geringeren PNP-Raten führt und dadurch höhere Therapieschadensrisiken möglich sind, ist die Bortezomib-Gabe an d1, 8 und 15 zu prüfen. (siehe Protokoll 060509_22 vCD i.v.)
 Bei hohem Therapiedruck ist die Bortezomib-Gabe 2x/Woche zu favorisieren.

Wiederholungsinfo: als Induktionstherapie vor ASZT: 3 Zyklen; als Rezidivprotokoll je nach Ansprechen und Verträglichkeit: (4-)6 Zyklen

Dosisreduktion hämatologische Toxizität (insbesondere Thrombopenie)	Bortezomib
Grad 1: keine	Grad 1: keine DR
Grad 2: keine	Grad 1: 1+Schmerzen oder Gr 2: DR 1mg/m ²
Grad 3: keine DR, ggf. Transfusion, Behandlungsrisiko abwägen	Grad 2: 2+Schmerzen oder Gr 3: Pause, dann 0,7mg/m ² u. 1x wöchentlich
Grad 4: Pause, Beginn mit 25% DR nach Erholung	Grad 4: Abbruch

Achtung: Antikonzepktion in gebärfähigem Alter
 Spermienkryokonservierung bei Kinderwunsch

Auf ausreichende Diurese achten:
 mindestens 3l an Tag 1
Pamidronat 60mg i.v. alle 4 Wochen über 2-3h (Anfang mit Woche 3)

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	2h	
1	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	
1	Mesna/Uromitexan®	180 mg/m ²		i.v.	B	
1	Mesna/Uromitexan®	360 mg/m ²		p.o.		alternativ Mesna i.v. 180mg/m ² 2h später als p.o.
1	Mesna/Uromitexan®	360 mg/m ²		p.o.		alternativ Mesna i.v. 180mg/m ² 2h später als p.o.
1-21	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo,Mi,Fr
1-21	Aciclovir/Zovirax®	400 mg		p.o.		kontinuierliche Gabe

Bedarfsmedikation Loperamid/modiumN®, Granisetron/Kevatril®, Sucralfat/Ulcogant®, Erythropoetin (Epoetin alfa), G-CSF (5µg/kg)
FN-Risiko 10-20% -> je nach Risikoabwägung als Primärprophylaxe, bei FN im 1. Zyklus als Sekundärprophylaxe, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF
Kontrollen Peripheres Blutbild, Elektrolyte, Retentionswerte, Harnsäure, Leberwerte: GOT,GPT, g-GT,AP, Gesamtprotein, Albumin, Paraproteinendiagnostik, siehe Studienprotokoll, TTP-Analyse, Karnofsky, körperliche Untersuchung

Dosisreduktion siehe Dosismodifikationstabelle Blaues Buch
Wiederholung Tag 22, als Induktionstherapie vor ASZT: 3 Zyklen; als Rezidivprotokoll je nach Ansprechen und Verträglichkeit: (4-)6 Zyklen
Literatur M. Kropff et al., Brit. J. Haematol. 138:330-337;2007; analog Studienprotokoll der DSMMXIIa-Studie

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.
060509_22v vCD i.v. (Bortezomib/Cyclophosphamid/Dexamethason) **ICD-10: C90**

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	+15min	Cyclophosphamid	900 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	
1, 8, 15	0	Bortezomib	1,3 mg/m ²	unverdünnt	s.c.	B	
1, 8, 15	1-0-0-0	Dexamethason	40 mg abs.		p.o.		1h vor CTX; oral oder parenteral



CTX mit FN-Risiko von 10-20%: Vorgehen bei der G-CSF-Gabe
 - nach CTX: 1 x tgl. 5µg/kg Filgrastim s.c. bei Leukozyten < 1.000/µl
 - Wenn unter Einbeziehung individueller Risikofaktoren für den Patienten FN-Risiko ≥ 20% => G-CSF-Primärprophylaxe erwägen/durchführen.
FN-Risiko ≥ 20% => G-CSF-Primärprophylaxe erwägen/durchführen.
 - Nach durchgemachter febriler Neutropenie, in folgenden Zyklen => **G-CSF-Sekundärprophylaxe**
G-CSF-Primär- bzw. Sekundärprophylaxe: Entweder 24h nach CTX einmal Pegfilgrastim/Neulasta® 6mg s.c.
 - Oder: d6 nach CTX Filgrastim/Neupogen® 5µg/kg/d s.c. bis zum Durchschreiten des Nadir.

Wiederholungsinfo: als Induktionstherapie vor ASZT: 3 Zyklen; als Rezidivprotokoll je nach Ansprechen und Verträglichkeit: (4-) 6 Zyklen

Achtung: ... Antikonzepktion in gebärfähigem Alter Spermienkryokonservierung bei Kinderwunsch

Auf ausreichende Diurese achten: mindestens 3l an Tag 1

Pamidronat 60mg i.v. alle 4 Wochen über 2-3h (Anfang mit Woche 3)

Achtung: mindestens 72 h- Intervall zwischen 2 Bortezomib- Gaben

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	-15min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	2h	
1	-15min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	
1	+15min	Mesna/Uromitexan®	180 mg/m ²		i.v.	B	
1	+2h 15min	Mesna/Uromitexan®	360 mg/m ²		p.o.		
1	+6h 15min	Mesna/Uromitexan®	360 mg/m ²		p.o.		
1-21	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo,Mi,Fr
1-21	1-0-0-0	Aciclovir/Zovirax®	400 mg		p.o.		kontinuierliche Gabe

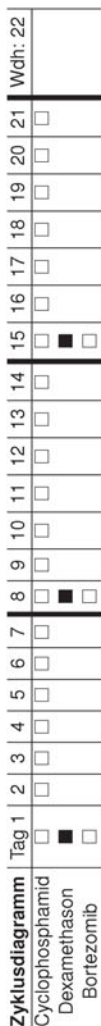
Bedarfsmedikation Loperamid/modiumN®, Granisetron/Kevatril®, Sucralfat/Ulcogant®, Erythropoetin (Epoetin alfa), G-CSF (5µg/kg)
FN-Risiko 10-20% => je nach Risikoabwägung als Primärprophylaxe bei FN im 1. Zyklus als Sekundärprophylaxe, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF
Kontrollen Peripheres Blutbild, Elektrolyte, Retentionswerte, Harnsäure, Leberwerte: GOT,GPT, g-GT,AP, Gesamteinweiß, Albumin, Paraproteindiagnostik, siehe Studienprotokoll, TTP-Analyse, Karnofsky, körperliche Untersuchung
Dosisreduktion siehe Dosismodifikationstabelle Blaues Buch
Bemerkungen **Bei Therapiedruck = hohe Myelomlast (z.B. Niereninsuffizienz): Bortezomib-Gabe 2x/Woche an d1,4,8,11 erwägen**
Wiederholung Tag 22. als Induktionstherapie vor ASZT: 3 Zyklen; als Rezidivprotokoll je nach Ansprechen und Verträglichkeit: (4-) 6 Zyklen
Literatur adaptiert nach Palumbo A., N Engl J Med 2011; 364:1046-1060; Palumbo, A. Mina R. / Blood Reviews 27 (2013) 133-142

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.

060509_11 **vCD p.o.** **ICD-10: C90** **Indikation: Multiples Myelom**

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1, 8, 15	0	Bortezomib	1,3 mg/m ²	unverdünn	s.c.	B	
1, 8, 15	1-0-0-0	Dexamethason	40 mg abs.		p.o.		
1-21	1-0-0-0	Cyclophosphamid	50 mg abs.		p.o.		



Patientenhinweis: potentielle Interaktion von grünem Tee und Bortezomib nicht ausgeschlossen: keine Einnahme von grünem Tee bzw. -Kapseln an Bortezomib-Tagen empfohlen, bzw. dieses ganz unter Bortezomib-Therapie vermeiden.

Wiederholungsinfo: Zyklus 1-11

Dosisreduktion	Grad
Grad 1:	keine DR
Grad 2:	1+Schmerzen oder Gr 2: DR 1mg/m ²
Grad 3:	keine DR, ggf. Transfusion, Behandlungsrisiko abwägen
Grad 4:	keine DR, ggf. Transfusion, Behandlungsrisiko abwägen

Pamidronat 60mg i.v. alle 4 Wochen über 2-3h (Anfang mit Woche 3)

Achtung: mindestens 72 h- Intervall zwischen 2 Bortezomib-Gaben

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-21	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®/forte	960 mg		p.o.		
1-21	1-0-0-0	Aciclovir/Aciclovir ratio®	400 mg		p.o.		Mo, Mi, Fr

Bedarfsmedikation Loperamid/Imodium®; Granisetron/Kevatri®; Sucralfat/Ulcogant®

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

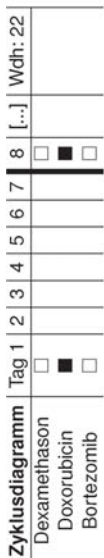
Kontrollen Peripheres Blutbild, Elektrolyte, Retentionswerte, Harnsäure, Leberwerte, Gesamteinprotein, Albumin, Paraproteindiagnostik (Serum, Urin)

Dosisreduktion **Bortezomib:** > 85 Jahre 2x/Monat, siehe auch Memokasten/Fachinfo; **Dexamethason:** > 75 Jahre 20mg abs./d, > 85 Jahre 10mg abs./d; **Cyclophosphamid:** auf 50% bei wiederholter Toxizität reduzieren

Bemerkungen **Bei Therapiedruck = hohe Myelomlast (z.B. Niereninsuffizienz): Bortezomib-Gabe 2x/Woche an d1,4,8,11 erwägen**

Wiederholung Tag 22. Zyklus 1-11

Literatur adaptiert nach Palumbo A., N Engl J Med 2011; 364:1046-1060; Palumbo, A. Mina R. / Blood Reviews 27 (2013) 133-142



Wiederholungsinfö: insg. mindestens 6-8Zyklen

Patientenhinweis: potentielle Interaktion von grünem Tee und Bortezomib nicht ausgeschlossen: keine Einnahme von grünem Tee bzw. -Kapseln an Bortezomib-Tagen empfohlen, bzw. dieses ganz unter Bortezomib-Therapie vermeiden.

Dosisreduktion Bortezomib hämatologische Toxizität (insbesondere Thrombopenie)	Neuropathie
Grad 1/2: keine Dosisreduktion (DR)	Grad 1: keine DR
Grad 3: keine DR, ggf. Transfusion, Behandlungsriskio abwägen	Grad 1+Schmerzen oder Gr 2: DR 1mg/m ²
Grad 4: Pause, Beginn mit 25% DR nach Erholung	Grad 2+Schmerzen wöchentlich
	Grad 4: Abbruch

Pamidronat 60mg i.v. alle 4 Wochen über 2-3h (Anfang mit Woche 3)	Ab Zyklus 2: Dexamethason 20mg abs p.o.
--------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 2-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzel dosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1, 8	-15min	NaCl 0,9 %		250 ml	i.v.	1h	
1, 8	-15min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	
1-21	1-0-0-0	Aciclovir/Zovirax®	400 mg		p.o.		kontinuierliche Gabe
1-21	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo,Mi,Fr, Infektionsprophylaxe

Bedarfsmedikation Loperamid/ImodiumN®, Granisetron/Kevatril®, Sucralfat/Ulcogant®

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

Kontrollen Peripheres Blutbild, Elektrolyte, Retentionswerte, Harnsäure, Leberwerte, Gesamtprotein, Albumin, Paraproteindiagnostik (Serum, Urin)

Dosisreduktion **Bortezomib:** 60-75 Jahre 2x/Woche, 75-85 Jahre 1x/Woche, über 85 Jahre 2x/Monat, siehe Kasten Fachinfo; **Dexamethason:** 60-75 Jahre 40mg abs/d, > 75-85 Jahre 20mg abs/d, > 85 Jahre 10mg abs/d

Summendosis Doxorubicin: Gefahr der Kardiotoxizität; max. Summendosis: 550mg/m²

Wiederholung **Zyklus 1:** Tag 22. bei gutem Ansprechen Bortezomib ab 2. Zyklus ggf. d1 und d8, Dexamethason ab 2. Zyklus 20mg abs., insg. mindestens 6-8Zyklen

Zyklus 2-n: Tag 22. insg. mindestens 6-8Zyklen

Literatur adaptiert nach Ludwig H et al. JCO 28 (30): 4635-41, 2010

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.

060509_07_1 Low-dose Thalidomid + Dexamethason Zyklus 1 und 3 **ICD-10: C90**

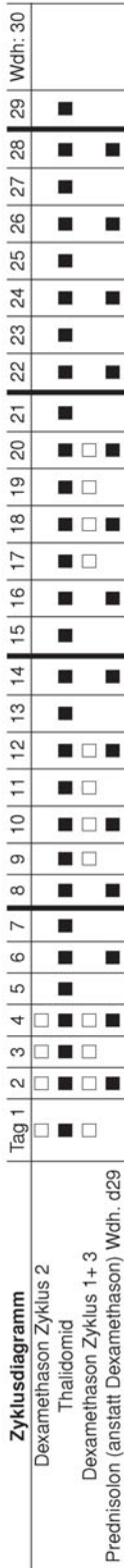
Hinweis: ev. Thalidomid + Prednisolon

Indikation: Multiples Myelom

Chemotherapie

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-4, 9-12, 17-20	1-0-0-0	Dexamethason	20 mg abs.		p.o.		Dexamethason Zyklus 2: nur d1-4, DR** kontinuierlich, zu Nacht, * Dosissteigerung alle 2 Wochen beachten
1-29	0-0-0-1	Thalidomid	50 mg abs.		p.o.		

Zyklusdiagramm



Wiederholungsinfo: Thal/Dex: d30, Thal/Pred: d29

Thalidomid Dosissteigerung:
Steigerung alle 2 Wochen um 50mg bis max. 400mg/d (beste mittlere Verträglichkeit liegt bei 200mg/d)

Thromboseprophylaxe bei Lenalidomid-, Thalidomid- oder Pomalidomid-Therapie
Ein oder mehrere der folgenden Risikofaktoren
-vorherige Thrombose¹
-zentralvenöser Katheter¹
-Hochrisiko operativer Eingriff¹
-konstitutionelle Thrombophilie¹
-lange Immobilität
-rekombinantes EPO
=>**LMWH Prophylaxe** (Enoxaparm 20mg/d; bzw bei \\' nach klinischer Situation ggf. höhere Dosis)
Keine Risikofaktoren & Kombinationstherapie mit Dexamethason und /oder Anthracycline => **Aspirin** 100mg/d
Keine Risikofaktoren & Monotherapie **keine Prophylaxe**

Obligate Prä- und Begleitmedikation

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-29	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim@forte	960 mg abs.		p.o.		Mo,Mi,Fr
1-29	1-0-0-0	ASS	100 mg		p.o.		kontinuierlich

Bedarfsmedikation

Metoclopramid/Paspertin@ p.o., Pantoprazol/Pantozol@ p.o., Obstipationsprophylaxe, ggf. bei Risikoprofil für TBVT prophylaktische Antikoagulation; ggf. Pilzprophylaxe

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

Kontrollen Blutbild, Elektrolyte, Blutzucker, Harnsäure, Kreatinin, Retentionswerte; bei MM: Cave Tumolyseyndrom, Thromboserisiko

Dosisreduktion * bei 60-75 Jahren 200mg, 75-85 Jahren 100mg, > 85 Jahre 50mg maximal; ** > 85 Jahre 10mg abs./d; nach Nebenwirkungsprofil Thalidomid, z.B. TBVT, PNP

Erfolgsbeurteilung nach 3 Zyklen

Wiederholung Tag 30. Thal/Dex: d30, Thal/Pred: d29

Literatur analog: Weber et al, J Clin Oncol. 2003 Jan 1;21(1):16-9; Rajkumar et al, J Clin Oncol. 2002 Nov 1;20(21):4319-23; Singhal et al, N Engl J Med;341(21):1565-71; Speer A et al, Blood 2006; 108(11):55

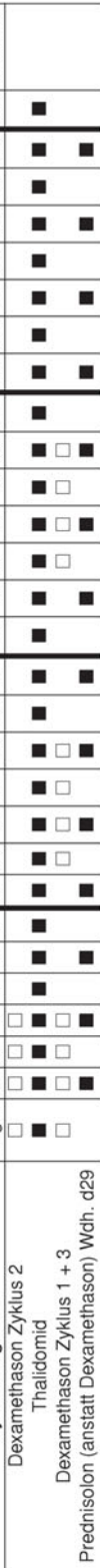
Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.
060509_07_2 Low-dose Thalidomid + Dexamethason Zyklus 2 ICD-10: C90
Indikation: Multiples Myelom

Hinweis: ev. Thalidomid + Prednisolon

Chemotherapie

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-4	1-0-0-0	Dexamethason	20 mg abs.		p.o.		Dexamethasongabe Zyklus 1 und 3 d1-4, d9-12, d17-20, DR**
1-29	0-0-0-1	Thalidomid	50 mg abs.		p.o.		kontinuierlich, zu Nacht, * Dosissteigerung alle 2 Wochen beachten

Zyklusdiagramm



Prednisolon (anstatt Dexamethason) Wdh. d29

Wiederholungsinfos: Thal/Dex: d30, Thal/Pred: d29

Thromboseprophylaxe bei Lenalidomid-, Thalidomid- oder Pomalidomid-Therapie

Ein oder mehrere der folgenden Risikofaktoren
 -vorherige Thrombose¹
 -zentralvenöser Katheter¹
 -Hochrisiko operativer Eingriff¹
 -konstitutionelle Thrombophilie¹
 -lange Immobilität
 -rekombinantes EPO
 =>LMWH Prophylaxe (Enoxaparin 20mg/d; bzw bei¹ nach klinischer Situation ggf. höhere Dosis)

Keine Risikofaktoren & Kombinationstherapie mit Dexamethason und /oder Anthracycline => Aspirin 100mg/d

Keine Risikofaktoren & Monotherapie keine Prophylaxe

Thalidomid Dosissteigerung:
 Steigerung alle 2 Wochen um 50mg bis max. 400mg/d (beste mittlere Verträglichkeit liegt bei 200mg/d)

Obligate Prä- und Begleitmedikation

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-29	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg abs.		p.o.		Mo,Mi,Fr
1-29	1-0-0-0	ASS	100 mg		p.o.		kontinuierlich

Bedarfsmedikation Metoclopramid/Paspertin® p.o., Pantoprazol/Pantozol® p.o., Obstipationsprophylaxe, ggf. bei Risikoprofil für TBVT prophylaktische Antikoagulation; ggf. Pilzprophylaxe

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

Kontrollen Blutbild, Elektrolyte, Blutzucker, Harnsäure, Kreatinin, Retentionswerte, eGFR, bei MM: Cave Tumorlysesyndrom, Thromboserisiko

Dosisreduktion * bei 60-75 Jahre 200mg, 75-85 Jahre 100mg, > 85 Jahre 50mg maximal; ** > 85 Jahre 10mg abs./d; nach Nebenwirkungsprofil Thalidomid, z.B. TBVT, PNP

Erfolgsbeurteilung nach 3 Zyklen

Wiederholung Tag 30. Thal/Dex: d30, Thal/Pred: d29

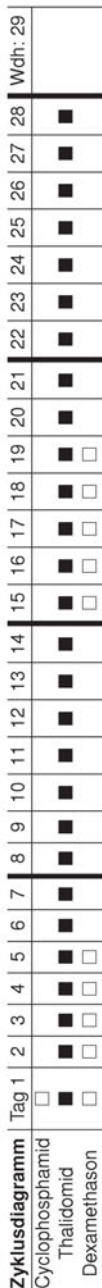
Literatur analog: Weber et al, J Clin Oncol. 2003 Jan 1;21(1):16-9; Rajkumar et al, J Clin Oncol. 2002 Nov 1;20(21):4319-23; Singhal et al, N Engl J Med;341(21):1565-71; Speer A et al, Blood2006; 108(11):55

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.

060509_46 CTD i.v. (Cyclophosphamid i.v./Thalidomid/Dexamethason) Indikation: Multiples Myelom ICD-10: C90

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	0	Cyclophosphamid	750 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	
1-5, 15-19	1-0-0-0	Dexamethason	20 mg abs.		p.o.		DR*: Einnahme nach den Mahlzeiten, vor Cyclophosphamid-Gabe
1-28	0-0-0-1	Thalidomid	50 mg abs.		p.o.		DR*, Dosissteigerung alle 2 Wochen um 50 mg bis max. 200mg/d



Wiederholungsinfo: insgesamt 3-6 Zyklen

Thromboseprophylaxe bei Lenalidomid-, Thalidomid- oder Pomalidomid-Therapie

Ein oder mehrere der folgenden Risikofaktoren

- vorherige Thrombose¹
- zentralvenöser Katheter¹
- Hochrisiko operativer Eingriff¹
- konstitutionelle Thrombophilie¹
- lange Immobilität
- rekombinantes EPO
- =>LIMWH Prophylaxe (Enoxaparin 20mg/d; bzw bei¹ nach klinischer Situation ggf. höhere Dosis)

Keine Risikofaktoren & Kombinationstherapie mit Dexamethason und /oder Anthracycline => Aspirin 100mg/d

Keine Risikofaktoren & Monotherapie keine Prophylaxe

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	-30min	NaCl 0,9%		1000 ml	i.v.	3h	
1	-30min	Granisetron/Kevatril®			i.v.	B	
1	0	Mesna/Uromitexan®	1 mg		i.v.	B	
1	+2h	Mesna/Uromitexan®	300 mg/m ²		p.o.		i.v. Gabe 150mg/m ² 2h später als p.o.
1	+6h	Mesna/Uromitexan®	300 mg/m ²		p.o.		i.v. Gabe 150mg/m ² 2h später als p.o.
1-28	1-0-0-0	ASS	100 mg		p.o.		kontinuierlich
1-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo, Mi, Fr;

Bedarfsmedikation Metoclopramid/Paspertin® p.o., Pantoprazol/Pantozol® p.o., Obstipationsprophylaxe, ggf. bei Risikoprofil für TBVT prophylaktische Antikoagulation; ggf. Pilzprophylaxe

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

Kontrollen Blutbild, Elektrolyte, Blutzucker, Harnsäure, Kreatinin, Retentionswerte, eGFR; bei MM: Cave Tumolyseyndrom, Thromboserisiko

Dosisreduktion * bei 60-75 Jahren 200mg, 75-85 Jahren 100mg, > 85 Jahre 50mg maximal; ** > 85 Jahre 10mg abs./d Nach NIV-Profil Thalidomid, z.B. TBVT, PNP

Wiederholung Tag 29, insgesamt 3-6 Zyklen

Literatur adaptiert von Dimopoulos A. et al. Hematol J. 5:112-7, 2004; Zemanova M et al. Neoplasma 55: 345-9, 2008; Morgan G.J. et al. Blood 118 (5) : 1231-8, 2011

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.
060509_08 CTD (Cyclophosphamid/Thalidomid/Dexamethason) Indikation: Multiples Myelom ICD-10: C90

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-5	1-0-0-0	Cyclophosphamid	150 mg/m ²		p.o.		siehe Memokasten; Einnahme nach den Mahlzeiten
1-5, 15-19	1-0-0-0	Dexamethason	20 mg abs.		p.o.		siehe Memokasten, DR** ; Einnahme nach den Mahlzeiten
1-28	0-0-0-1	Thalidomid	50 mg abs.		p.o.		DR*



Wiederholungsinfo: insgesamt 3-6 Zyklen

Dosissteigerung:
 Thalidomid: Steigerung alle 2 Wochen um 50 mg bis max. 200 mg/d
 Cyclophosphamid: Bei unzureichendem Ansprechen Steigerung auf 2x 150 mg/d

Thromboseprophylaxe bei Lenalidomid-, Thalidomid- oder Pomalidomid-Therapie
Ein oder mehrere der folgenden Risikofaktoren
 -vorherige Thrombose¹
 -zentralvenöser Katheter¹
 -Hochrisiko operativer Eingriff¹
 -konstitutionelle Thrombophilie¹
 -lange Immobilität
 -rekombinantes EPO
 =>LMWH Prophylaxe (Enoxaparin 20mg/d; bzw bei \1 nach klinischer Situation ggf. höhere Dosis)
Keine Risikofaktoren & Kombinationstherapie mit Dexamethason und /oder Anthracycline => **Aspirin** 100mg/d
Keine Risikofaktoren & Monotherapie **keine Prophylaxe**

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-28	1-0-0-0	ASS	100 mg		p.o.		kontinuierlich
1-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim@forte	960 mg		p.o.		Mo,Mi,Fr

Bedarfsmedikation Metoclopramid/Paspertin® p.o., Pantoprazol/Pantozol® p.o., Obstipationsprophylaxe, ggf. bei Risikoprofil für TBVT prophylaktische Antikoagulation; ggf. Pilzprophylaxe

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

Kontrollen Blutbild, Elektrolyte, Blutzucker, Harnsäure, Kreatinin, Retentionswerte, eGFR; bei MM: Cave Tumolyseyndrom, Thromboserisiko

Dosisreduktion * bei 60-75 Jahren 200mg, 75-85 Jahren 100mg, > 85 Jahre 50mg maximal; ** > 85 Jahre 10mg abs./d Nach NW-Profil Thalidomid, z.B. TBVT, PNP

Wiederholung Tag 29, insgesamt 3-6 Zyklen

Literatur adaptiert von Dimopoulos A. et al. Hematol J. 5:112-7, 2004; Zemanova M et al. Neoplasma 55: 345-9, 2008; Morgan G.J. et al. Blood 118 (5) : 1231-8, 2011

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: C90.0

060509_21 VRD - Induktion

Indikation: Multiples Myelom

Chemotherapie (Zyklus 1)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1, 4, 8, 11	0	Bortezomib	1 mg/m ²	unverdünnt	s.c.	B	siehe Dosisreduktion
1-2, 4-5, 8-9, 11-12	1-0-0-0	Dexamethason	40 mg abs.		p.o.		siehe Dosisreduktion, ab Zyklus 2 nur noch 20mg
1-14	0-0-0-1	Lenalidomid	15 mg abs.		p.o.		siehe Dosisreduktion; kontinuierliche Gabe d1-14



Pamidronat 60mg i.v. alle 4 Wochen über 2-3h (Anfang mit Woche 3)

Patientenhinweis: potentielle Interaktion von grünem Tee und Bortezomib nicht ausgeschlossen: keine Einnahme von grünem Tee bzw. -Kapseln an Bortezomib-Tagen empfohlen, bzw. dieses ganz unter Bortezomib-Therapie vermeiden.

Achtung: mindestens 72 h- Intervall zwischen 2 Bortezomib- Gaben

Wiederholungsinfo: max. 8 Zyklen

Dosisreduktion	hämATOlogische Toxizität (insbesondere Thrombopenie)	Neuropathie
Grad 1: keine DR	Grad 1: keine DR	Grad 1: keine DR
Grad 2: keine Transfusion, Behandlungsrisiko abwägen	Grad 2: DR 1mg/m ² oder Gr 2: DR 1mg/m ²	Grad 2: 1+Schmerzen
Grad 3: keine DR, ggf. Transfusion, Behandlungsrisiko abwägen	Grad 3: dann 0,7mg/m ² u. 1x wöchentlich	Grad 3: 2+Schmerzen
Grad 4: Pause, Beginn mit 25% DR nach Erholung	Grad 4: Abbruch	Grad 4: Abbruch

Thromboseprophylaxe bei Lenalidomid-, Thalidomid- oder Pomalidomid-Therapie

Ein oder mehrere der folgenden Risikofaktoren
 -vorherige Thrombose¹
 -zentralvenöser Katheter¹
 -Hochrisiko operativer Eingriff¹
 -konstitutionelle Thrombophilie¹
 -lange Immobilität
 -rekombinantes EPO
 => **LMWH Prophylaxe** (Enoxaparin 20mg/d; bzw bei V¹ nach klinischer Situation ggf. höhere Dosis)

Keine Risikofaktoren & Kombinationstherapie mit Dexamethason und /oder Anthracycline => **Aspirin** 100mg/d

Keine Risikofaktoren & Monotherapie keine Prophylaxe

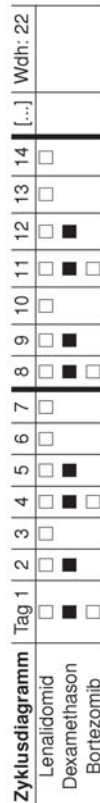
Lenalidomid (LL) Wechselwirkungen:
Digoxin Plasmaverfügbarkeit erhöht → Überwachung der Digoxinkonzentration während LL-Therapie.
Statine: bei gleichzeitiger Anwendung mit LL erhöhtes Rhabdomyolyse-Risiko → verstärkte Überwachung insbesondere in den ersten Wochen.
PGB-Inhibitoren (z.B. Ciclosporin, Clarithromycin, Ketoconazol, Verapamil etc.) können zum Ansteigen der LL Plasmaspiegel u. damit Zunahme der LL Tox. führen (LL ist PGP-Substrat) → engmaschige Überwachung auf NW

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-21	1-0-0-0	ASS	100 mg		p.o.		kontinuierlich
1-21	1-0-0-0	Aciclovir/Zovirax®	400 mg		p.o.		kontinuierlich
1-21	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo,Mi,Fr kontinuierlich

Chemotherapie (Zyklus 2-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1, 4, 8, 11	0	Bortezomib	1 mg/m ²	unverdünnt	s.c.	B	siehe Dosisreduktion
1-2, 4-5, 8-9, 11-12	1-0-0-0	Dexamethason	20 mg abs.		p.o.		siehe Dosisreduktion, in Zyklus 1 40mg, ab Zyklus 2 nur noch 20mg
1-14	0-0-0-1	Lenalidomid	15 mg abs.		p.o.		siehe Dosisreduktion



Patientenhinweis: potentielle Interaktion von grünem Tee und Bortezomib nicht ausgeschlossen: keine Einnahme von grünem Tee bzw. -Kapseln an Bortezomib-Tagen empfohlen, bzw. dieses ganz unter Bortezomib-Therapie vermeiden.

Achtung: mindestens 72 h- Intervall zwischen 2 Bortezomib- Gaben

Wiederholungsinfo: max. 8 Zyklen

Dosisreduktion Bortezomib	
hämatologische Toxizität (insbesondere Thrombopenie)	Neuropathie
Grad 1: keine Dosisreduktion (DR)	Grad 1: keine DR
Grad 2: DR 1mg/m ²	Grad 1+Schmerzen oder Gr 2: DR 1mg/m ²
Grad 3: keine DR, ggf. Transfusion, Behandlungsrisiko abwägen	Grad 2+Schmerzen oder Gr 3: Pause, dann 0,7mg/m ² u. 1x wöchentlich
Grad 4: Pause, Beginn mit 25% DR nach Erholung	Grad 4: Abbruch

Pamidronat 60mg i.v. alle 4 Wochen über 2-3h (Anfang mit Woche 3)

Thromboseprophylaxe bei Lenalidomid-, Thalidomid- oder Pomalidomid-Therapie

Ein oder mehrere der folgenden Risikofaktoren

- vorherige Thrombose¹
- zentralvenöser Katheter¹
- Hochrisiko operativer Eingriff¹
- konstitutionelle Thrombophilie¹
- lange Immobilität
- rekombinantes EPO

=> **LMWH Prophylaxe** (Enoxaparin 20mg/d; bzw bei¹ nach klinischer Situation ggf. höhere Dosis)

Keine Risikofaktoren & Kombinationstherapie mit Dexamethason und/oder Antithrombotika => Aspirin 100mg/d

Keine Risikofaktoren & Monotherapie keine Prophylaxe

Lenalidomid (LL) Wechselwirkungen:

Digoxin Plasmanverfügbarkeit erhöht → Überwachung der Digoxinkonzentration während LL-Therapie.

Statine: bei gleichzeitiger Anwendung mit LL erhöhtes Rhabdomyolyserisiko → verstärkte Überwachung insbesondere in den ersten Wochen.

PGB-Inhibitoren (z.B. Cyclosporin, Clarithromycin, Ketoconazol, Verapamil etc.) können zum Ansteigen der LL Plasmaspiegel u. damit Zunahme der LL Tox. führen (LL ist PGP-Substrat) → engmaschige Überwachung auf NW

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 2-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-21	1-0-0-0	ASS	100 mg		p.o.		kontinuierlich
1-21	1-0-0-0	Aciclovir/Zovirax®	400 mg		p.o.		kontinuierlich
1-21	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo, Mi, Fr kontinuierlich

Bedarfsmedikation Loperamid/ImodiumN®, Granisetron/Kevatril®, Sucralfat/Ulcogant®, Metoclopramid/Paspertin® p.o., Obstipationsprophylaxe, ggf. bei Risikoprofil für TBVT prophylakt. Antikoagulation

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

Kontrollen Peripheres Blutbild, Elektrolyte, Retentionswerte, Harnsäure, Leberwerte, Gesamteiweiß, Albumin, Paraproteindiagnostik (Serum, Urin)

Dosisreduktion **Bortezomib:** > 75-85 Jahre 1x/Woche, über 85 Jahre 2x/Monat; **Dexamethason:** 20mg abs/d bei >75-85 Jahre, 10mg abs/d über 85 Jahre 10mg; **Bortezomib;** siehe Kasten/Fachinformation nach Nebenwirkungsprofil Lenalidomid

Wiederholung Tag 22. max. 8 Zyklen

Literatur Richardson PG et al. Blood. 2010;116(5):679-86, Richardson PG et al. J Clin Oncol. 2009;27(34):5713-9, Kumar S et al. Blood. 2012;119(19):4375-82

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: C90

Indikation: Multiples Myelom

060509_21a VRD-Erhaltung

Hinweis: Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1, 8	0	Bortezomib	1 mg/m ²	unverdünn	s.c.	B	*
1-2, 8-9	1-0-0-0	Dexamethason	10 mg abs.		p.o.		
1-14	0-0-0-1	Lenalidomid	15 mg abs.		p.o.		*



Dosisreduktion Bortezomib

hämATOlogische ToxiZität (insbesondere Thrombopenie)	Grad 1/2: keine Dosisreduktion (DR)	Grad 1: keine DR
Neuropathie	Grad 1: 1+Schmerzen oder Gr 2: DR 1mg/m ²	Grad 2: 2+Schmerzen oder Gr 3: Pause, dann 0,7mg/m ² u. 1x wöchentlich
Grad 3: keine DR, ggf. Transfusion, Behandlungsrisiko abwägen	Grad 3: keine DR, ggf. Transfusion, Behandlungsrisiko abwägen	Grad 4: Abbruch mit 25% DR nach Erholung

Wiederholungsinfo: bis PD

Lenalidomid (LL) Wechselwirkungen:
 Digoxin Plasmaverfügbarkeit erhöht → Überwachung der Digoxinkonzentration während LL-Therapie.
Statine: bei gleichzeitiger Anwendung mit LL erhöhtes Rhabdomyolyserisiko
 → verstärkte Überwachung insbesondere in den ersten Wochen.
PGI-2-Inhibitoren (z.B. Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor, Edoxaban, Verapamil etc.) können zum Ansteigen der LL Plasmaspiegel u. damit Zunahme der LL Tox. führen (LL ist PGP-Substrat) → engmaschige Überwachung auf NW

Patientenhinweis: potentielle Interaktion von grünem Tee und Bortezomib nicht ausgeschlossen: keine Einnahme von grünem Tee bzw. -Kapseln an Bortezomib-Tagen empfohlen, bzw. dieses ganz unter Bortezomib-Therapie vermeiden.

Erhaltungstherapie: Dosis des Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason-Zyklus bei guter Verträglichkeit; sonst Reduktion auf **Bortezomib 0,7mg/m²** und **Lenalidomid 10mg**

Pamidronat 60mg i.v. alle 4 Wochen über 2-3h (Anfang mit Woche 3)

Thromboseprophylaxe bei Lenalidomid-, Thalidomid- oder Pomalidomid-Therapie

Ein oder mehrere der folgenden Risikofaktoren

- vorherige Thrombose¹
- zentralvenöser Katheter¹
- Hochrisiko operativer Eingriff¹
- konstitutionelle Thrombophilie¹
- lange Immobilität
- rekombinantes EPO

⇒ **LMWH Prophylaxe** (Enoxaparin 20mg/d; bzw bei¹ nach klinischer Situation ggf. höhere Dosis)

Keine Risikofaktoren & Kombinationstherapie mit Dexamethason und /oder Anthracycline => **Aspirin** 100mg/d

Keine Risikofaktoren & Monotherapie **keine Prophylaxe**

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-21	1-0-0-0	ASS	100 mg		p.o.		kontinuierlich
1-21	1-0-0-0	Aciclovir/Zovirax®	400 mg		p.o.		kontinuierlich
1-21	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®/forte	960 mg		p.o.		Mo,Mi,Fr kontinuierlich

Bedarfsmedikation Loperamid/modiumN®, Granisetron/Kevatril®, Sucralfat/Ulcogant®, Metoclopramid/Paspertin® p.o., Obstipationsprophylaxe, ggf. bei Risikoprofil für TBVT prophylaktische Antikoagulation
FN-Risiko < 10% → je nach Risikoabwägung, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF
Kontrollen Peripheres Blutbild, Elektrolyte, Retentionswerte, Harnsäure, Leberwerte, Gesamteinweiß, Albumin, Paraproteinendagnostik (Serum, Urin)
Dosisreduktion **Bortezomib:** über 85 Jahre 2x/Monat; **Lenalidomid:** über 85 Jahre 10mg; Bortezomib siehe Kasten/Fachinfo, nach Nebenwirkungsprofil Lenalidomid
Wiederholung Tag 22. bis PD
Literatur Richardson PG et al. Blood. 2010;116(5):679-86, Richardson PG et al. J Clin Oncol. 2009;27(34):5713-9, Kumar S et al. Blood. 2012;119(19):4375-82

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.

060509_14 Lenalidomid + Dexamethason (RD)

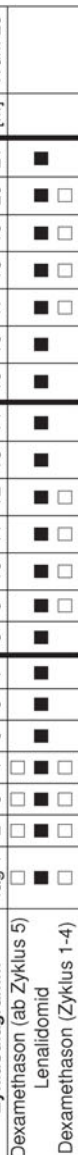
Indikation: Multiples Myelom

ICD-10: C90

Chemotherapie (Zyklus 1-4)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzeldosis pro Gabe																					Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-4, 9-12, 17-20	1-0-0-0	Dexamethason	40 mg abs.																						p.o.		# Zyklus 1-4, ab Zyklus 5 siehe Diagramm, DR**
1-21	0-0-0-1	Lenalidomid	25 mg abs.																						p.o.		DR*

Zyklusdiagramm



analog Rajkumar S.V. et al. Lancet Oncol 11: 29-37, 2010: Dexamethason 40mg d1, 8,15,22.
d.h. 1/4 der Dexamethasonsdosis kann bei erstdiagnostizierten MM-Patienten als Rd-Erstlinientherapie appliziert werden, da damit ein besseres OS (p=0.0002) und weniger ≥G3 NW (p=0.0001) beobachtet werden.
Bei **Rezidivpatienten** mag aufgrund einer höheren Myelomlast bzw. Myelomsistenz RD günstiger sein.

Dosisreduktion Lenalidomid

Nierentfunktion (Kreatinin Clearance)	Krea-CI	Dosisanpassung
30 < Krea-CI < 50 ml/min	< 30 ml/min, keine Dialyse erforderlich	10mg/d,*
Krea-CI < 30 ml/min, keine Dialyse erforderlich	< 30 ml/min, Dialyse erforderlich	15mg jeden 2.d.,**
Krea-CI < 30 ml/min, Dialyse erforderlich	< 30 ml/min, Dialyse erforderlich	5mg/d, an Dialysezeitpunkt

* Erhöhung der Dosis nach 2 Zyklen auf 15mg/d bei Nicht-Ansprechen auf Behandlung und guter Verträglichkeit** Erhöhung der Dosis auf 10mg/d bei guter Verträglichkeit

Thromboseprophylaxe bei Lenalidomid-, Thalidomid- oder Pomalidomid-Therapie

Ein oder mehrere der folgenden Risikofaktoren

- vorherige Thrombose¹
- zentralvenöser Katheter¹
- Hochrisiko operativer Eingriff¹
- konstitutionelle Thrombophilie¹
- lange Immobilität
- rekombinantes EPO

=>**LMWH Prophylaxe** (Enoxaparin 20mg/d; bzw bei¹ nach klinischer Situation ggf. höhere Dosis)

Keine Risikofaktoren & Kombinationstherapie mit Dexamethason und /oder Anthracycline => **Aspirin** 100mg/d

Keine Risikofaktoren & Monotherapie **keine Prophylaxe**

Lenalidomid (LL) Wechselwirkungen:

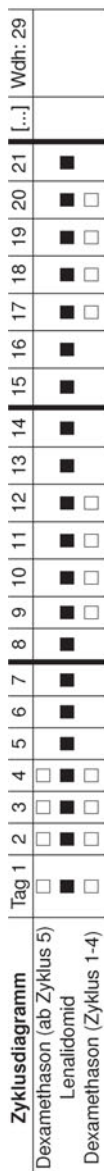
Digoxin Plasmaverfügbarkeit erhöht → Überwachung der Digoxinkonzentration während LL-Therapie
Statine: bei gleichzeitiger Anwendung mit LL erhöhtes Rhabdomyolyseisiko → verstärkte Überwachung insbesondere in den ersten Wochen.
PGB-Inhibitoren (z.B. Closporin, Clarithromycin, Ketoconazol, Verapamil etc.) können zum Ansteigen der LL Plasmaspiegel u. damit Zunahme der LL Tox. führen (LL ist PGP-Substrat) → engmaschige Überwachung auf NW

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-4)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzeldosis pro Gabe																					Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg																						p.o.		Mo,Mi,Fr
1-28	1-0-0-0	ASS	100 mg																						p.o.		kontinuierlich
1-28	1-0-0-0	Aciclovir/Zovirax®	400 mg																						p.o.		kontinuierlich

Chemotherapie (Zyklus 5-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzeldosis pro Gabe																					Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-4	1-0-0-0	Dexamethason	40 mg abs.																						p.o.		# DR**
1-21	0-0-0-1	Lenalidomid	25 mg abs.																						p.o.		DR*



Wiederholungsinfos: bis PD

Thromboseprophylaxe bei Lenalidomid-, Thalidomid- oder Pomalidomid-Therapie

Ein oder mehrere der folgenden Risikofaktoren

- vorherige Thrombose¹
 - zentralvenöser Katheter¹
 - Hochrisiko operativer Eingriff¹
 - konstitutionelle Thrombophilie¹
 - lange Immobilität
 - rekombinantes EPO
- => **LMWH Prophylaxe** (Enoxaparin 20mg/d; bzw bei \¹ nach klinischer Situation ggf. höhere Dosis)

Keine Risikofaktoren & Kombinationstherapie mit Dexamehason und /oder Anthracycline => **Aspirin** 100mg/d

Keine Risikofaktoren & Monotherapie **keine Prophylaxe**

Lenalidomid (LL) Wechselwirkungen:
 Digoxin Plasmavertfügbarkeit erhöht → Überwachung der Digoxinkonzentration während LL-Therapie.
Statine: bei gleichzeitiger Anwendung mit LL erhöhtes Rhabdomyolyse-Risiko → verstärkte Überwachung insbesondere in den ersten Wochen.
PGI₂-Inhibitoren (z.B. Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor, Verapamil etc.) können zum Ansteigen der LL Plasmaspiegel u. damit Zunahme der LL Tox. führen (LL ist PGP-Substrat) → engmaschige Überwachung auf NW

analog Rajkumar S.V. et al. Lancet Oncol 11: 29-37, 2010; Dexamehason 40mg d1,8;15;22.
 d.h. 1/4 der Dexamehasondosis kann bei ersdiagnostizierten MM-Patienten als **Rd-Ersatztherapie** appliziert werden, da damit ein besseres OS (p=0,0002) und weniger ≥ G3 NW (p=0,0001) beobachtet werden.
 Bei **Rezidivpatienten** mag aufgrund einer höheren Myelomlast bzw. Myelomsistenz **RD** günstiger sein.

Dosisreduktion Lenalidomid	
Nierenfunktion (Kreatinin Clearance)	
30 < Krea.-Cl < 50 ml/min	10mg/d,*
Krea.-Cl < 30 ml/min, keine Dialyse erforderlich	15mg jeden 2.d.,**
Krea.-Cl < 30 ml/min, Dialyseerforderlich	5mg/d, an DialysezeitenGabe nach Dialyse
* Erhöhung der Dosis nach 2 Zyklen auf 15mg/d bei Nicht-Ansprechen auf Behandlung und guter Verträglichkeit** Erhöhung der Dosis auf 10mg/d bei guter Verträglichkeit	

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 5-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg abs.		p.o.		Mo,Mi,Fr
1-28	1-0-0-0	ASS	100 mg abs.		p.o.		kontinuierlich
1-28	1-0-0-0	Aciclovir/Zovirax®	400 mg		p.o.		kontinuierlich

Erfolgsbeurteilung nach 2 Zyklen

Bedarfsmedikation Metoclopramid/Paspertin® p.o., Pantoprazol/Pantozol® p.o., Obstipationsprophylaxe, ggf. bei Risikoprofil für TBVT prophylakt. Antikoagulation
 FN-Risiko <10%=> je nach Risikoabwägung, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF.

Kontrollen Zyklus 1+2 wöchentlich: Blutbild, Elektrolyte, Harnsäure, Kreatinin, Retentionswerte; bei MM: Cave Tumorlysesyndrom, Thromboserisiko

Dosisreduktion ***Lenalidomid:** bei 75-85J. 15mg, >85J. 10mg. ****Dexamethason:** bei 75-85J. 20mg abs/d, >85J. 10mg abs/d; siehe NW-Profil Lenalidomid Kasten/Fachinfo

Wiederholung **Zyklus 1-4:** Tag 29.

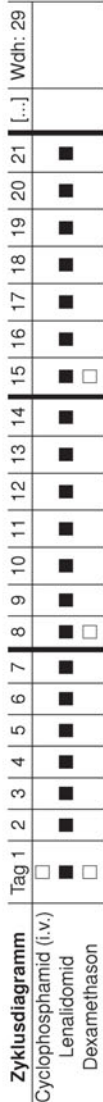
Zyklus 5-n: Tag 29. bis PD

Literatur Weber DM et al. N Engl J Med. 2007; 357:2133-42; Dimopoulos M et al. N Engl J Med. 2007; 357:2123-32; Rajkumar S.V. et al. Lancet Oncol. 2010; 11:29-37; Weber DM et al. N Engl J Med 357:2133-42 Nov. 22, 2007; Dimopoulos M et al. N Engl J Med 357:2123-32 Nov. 22, 2007; Rajkumar S.V. et al. Lancet Oncol 11: 29-37, 2010

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.
060509_24a RCD (Lenalidomid/Cyclophosphamid(i.v.)/Dexamethason) ICD-10: 90.0

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	-1h	Dexamethason	20 mg abs.		p.o.		
1	0	Cyclophosphamid	1 000 mg abs.	500 ml NaCl 0.9%	i.v.	1h	
1-21	0-0-0-1	Lenalidomid	10 mg abs.		p.o.		Kapseln unzerkaut mit Wasser einzunehmen
8, 15	1-0-0-0	Dexamethason	20 mg abs.		p.o.		



Wiederholungsinfos: 6 bis 9 Zyklen

Thromboseprophylaxe bei Lenalidomid-, Thalidomid- oder Pomalidomid-Therapie

Ein oder mehrere der folgenden Risikofaktoren

- vorherige Thrombose¹
- zentralvenöser Katheter¹
- Hochrisiko operativer Eingriff¹
- konstitutionelle Thrombophilie¹
- lange Immobilität
- rekombinantes EPO

=>LMWH Prophylaxe (Enoxaparin 20mg/d; bzw bei¹ nach klinischer Situation ggf. höhere Dosis)

Keine Risikofaktoren & Kombinationstherapie mit Dexamethason und /oder Anthracycline => Aspirin 100mg/d

Keine Risikofaktoren & Monotherapie keine Prophylaxe

Lenalidomid (LL) Wechselwirkungen:
 Digoxin Plasmapufferbarkeit erhöht -> Überwachung der Digoxinkonzentration während LL-Therapie.
Statine: bei gleichzeitiger Anwendung mit LL erhöhtes Rhabdomyolyseisiko -> verstärkte Überwachung insbesondere in den ersten Wochen.
PGI-Inhibitoren (z.B. Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor, Verapamil etc.) können zum Ansteigen der LL Plasmaspiegel u. damit Zunahme der LL Tox. führen (LL ist PGP-Substrat) -> engmaschige Überwachung auf NW

Therapieführung Dexamethason: 20mg an den Tagen 1,8,15 gemäß Protokoll

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	-30min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	2h	
1	-30min	Granisetron/Kevatri®	1 mg		i.v.	B	
1	0	Mesna/Uromitexan®	200 mg abs.		i.v.	B	oder 400mg abs. p.o. 2h vor Cyclophos.
1	+2h	Mesna/Uromitexan®	400 mg abs.		p.o.		oder 200mg abs. i.v. 4h u. 8h nach Cyclophos.
1	+6h	Mesna/Uromitexan®	400 mg abs.		p.o.		oder 200mg abs. i.v. 4h u. 8h nach Cyclophos.
1-28	1-0-0-0	Acetylsalicylsäure	100 mg		p.o.		kontinuierlich
1-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo,Mi,Fr
1-28	1-0-0-0	Aciclovir/Zovirax®	400 mg		p.o.		kontinuierlich

Bedarfsmedikation Loperamid/Imodium®; Granisetron/Kevatri®, Sucralfat/Ulcogant®, Obstipationsprophylaxe, ggf. bei Risikoprofil für TBVT prophylaktische Antikoagulation

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

Kontrollen Peripheres Blutbild, Elektrolyte, Kreatinin, Retentionswerte, eGFR, Diurese, Urinsedimentskontrolle, Harnsäure, Leberwerte, Gesamteinweiß, Albumin, Paraproteindiagnostik (Serum, Urin), Blutzucker, Schilddrüsenfunktion; bei MM Cave: Tumorsyndrom, Thrombozytose

Dosisreduktion Cyclophosphamid auf 50% bei wiederholter Toxizität reduzieren, bei GFR<10ml/min Cyclophosphamid Dosisreduktion (DR) um 50%; DR um 25% bei Serumbilirubinwerten zwischen 3.1 und 5mg/100ml.

Dexamethason: bei Patienten > 85 Jahre max. 10mg abs./d Lenalidomid: Clcr < 30ml/min & keine Dialyse erforderlich 15mg jeden 2. Tag (bei Verträglichkeit Erhöhung auf 10mg/d mögl.); Clcr < 30ml/min & Dialyse erforderlich 5mg/d an Dialysetagen nach Dialyse

Dosissteigerung Bei nicht-oder inadäquatem Ansprechen auf 2 Zyklen RCD => Dosiserhöhung auf Lenalidomid 25mg d1-21 (Voraussetzung: Kreatinin clearance > 50ml/min und Alter < 75 Jahre; bei 75-80 Jahre und/oder bei 30 ≤ Crcl < 50ml/min max 15mg/d); Dosiserhöhung Cyclophosphamid auch auf 2g absolut i.v. d1 möglich - Cave Neutropenie in 38%

Erfolgsbeurteilung nach 2 Zyklen

Wiederholung Tag 29. 6 bis 9 Zyklen

Literatur adaptiert nach: Morgan G.J. et al. BJH 137: 268-269; 2007

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.

060509_24 RCD (Lenalidomid/Cyclophosphamid(oral)/Dexamethason Indikation: Multiples Myelom ICD-10: 90.0

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1, 8, 15	1-0-0-0	Dexamethason	20 mg abs.		p.o.		
1-21	1-0-0-0	Cyclophosphamid	50 mg abs.		p.o.		ausreichende Hydrierung
1-21	0-0-0-1	Lenalidomid	10 mg abs.		p.o.		Kapseln unzerkaut mit Wasser einzunehmen



Pamidronat 60mg i.v. alle 4 Wochen über 2-3h (Anfang mit Woche 3)

Wiederholungsinfo: 6 bis 9 Zyklen

Thromboseprophylaxe bei Lenalidomid-, Thalidomid- oder Pomalidomid-Therapie

Ein oder mehrere der folgenden Risikofaktoren

- vorherige Thrombose¹
 - zentralvenöser Katheter¹
 - Hochrisiko operativer Eingriff¹
 - konstitutionelle Thrombophilie¹
 - lange Immobilität
 - rekombinantes EPO
- =>LMWH Prophylaxe (Enoxaparin 20mg/d; bzw bei¹ nach klinischer Situation ggf. höhere Dosis)

Keine Risikofaktoren & Kombinationstherapie mit Dexamethason und /oder Anthracycline => Aspirin 100mg/d

Keine Risikofaktoren & Monotherapie keine Prophylaxe

Lenalidomid (LL) Wechselwirkungen:
Digoxin Plasmaverfügbarkeit erhöht ->Überwachung der Digoxinkonzentration während LL-Therapie.
Statine: bei gleichzeitiger Anwendung mit LL erhöhtes Rhabdomyolyseisiko -> verstärkte Überwachung insbesondere in den ersten Wochen.
PGI-Inhibitoren (z.B. Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor, Acetylsalicylsäure) können zum Ansteigen der LL Plasmaspiegel u. damit Zunahme der LL Tox. führen (LL ist PGI-Substrat) ->engmaschige Überwachung auf NW

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-28	1-0-0-0	Acetylsalicylsäure	100 mg		p.o.		kontinuierlich
1-28	0-1-0-0	Co-trimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo,Mi,Fr
1-28	1-0-0-0	Aciclovir/Zovirax®	400 mg		p.o.		kontinuierlich

Bedarfsmedikation Loperamid/Imodium®, Granisetron/Kevatri®, Sucralfat/Ulcogant®, Obstipationsprophylaxe, ggf. bei Risikoprofil für TBVT prophylaktische Antikoagulation

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

Kontrollen Peripheres Blutbild, Elektrolyte, Kreatinin, Retentionswerte, eGFR, Diurese, Urinsedimentskontrolle, Harnsäure, Leberwerte, Gesamteiweiß, Albumin, Paraproteindiagnostik (Serum, Urin), Blutzucker, Schilddrüsenfunktion; bei MM Cave: Tumorsyndrom, Thrombozytose

Dosisreduktion **Cyclophosphamid** auf 50% bei wiederholter Toxizität reduzieren, bei GFR < 10ml/min Cyclophosphamid Dosisreduktion (DR) um 50%; DR um 25% bei Serum bilirubinwerten zwischen 3.1 und 5mg/100ml
Dexamethason: bei Patienten > 85 Jahre max. 10mg abs./d **Lenalidomid:** Clcr < 30ml/min & keine Dialyse erforderlich 15mg jeden 2. Tag (bei Verträglichkeit Erhöhung auf 10mg/d mögl.); Clcr < 30ml/min & Dialyse erforderlich 5mg/d an Dialysetagen nach Dialyse

Cave während der Cyclophosphamid-Behandlung sollte auf Alkohol und Grapefruit (-saft) verzichtet werden

Dosissteigerung Bei nicht-oder inadäquatem Ansprechen auf 2 Zyklen RCD => Dosiserhöhung auf Lenalidomid 25mg d1-21 (Voraussetzung: Kreatinin clearance > 50ml/min und Alter < 75 Jahre; bei 75-80 Jahre und/oder bei 30 ≤ Crcl < 50ml/min max 15mg/d); Dosiserhöhung Cyclophosphamid auch auf 2g absolut i.v. d1 möglich - Cave Neutropenie in 38%

Erfolgsbeurteilung nach 2 Zyklen

Wiederholung Tag 29. 6 bis 9 Zyklen

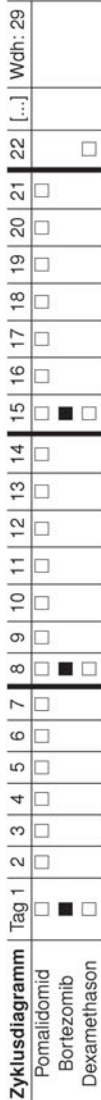
Literatur adaptiert nach: Morgan G.J. et al. BJH 137: 268-269; 2007

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.

060509_35 Bortezomib/Pomalidomid/Dexamethason (VPD) **Indikation: Multiples Myelom** **ICD-10: C90**

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1, 8, 15	0	Bortezomib	1,3 mg/m ²		s.c.	B	
1-21	0-0-0-1	Pomalidomid	4 mg		p.o.		3mg und 4mg Hartkapseln erhältlich
1, 8, 15, 22	1-0-0-0	Dexamethason	40 mg		p.o.		



Achtung: mindestens 72 h- Intervall zwischen 2 Bortezomib- Gaben

Dosisreduktion	Bortezomib
hämatologische Toxizität (insbesondere Thrombopenie)	
Grad 1: keine DR	<input type="checkbox"/>
Grad 2: 1+Schmerzen oder Gr 3: Pause, Transfusion, Behandlungsrisiko abwägen	<input type="checkbox"/>
Grad 3: keine DR, ggf. Transfusion, Behandlungsrisiko abwägen	<input type="checkbox"/>
Grad 4: Pause, Beginn mit 25% DR nach Erholung	<input type="checkbox"/>

Patientenhinweis: potentielle Interaktion von grünem Tee und Bortezomib nicht ausgeschlossen: keine Einnahme von grünem Tee bzw. -Kapseln an Bortezomib-Tagen empfohlen, bzw. dieses ganz unter Bortezomib-Therapie vermeiden.

Pamidronat 60mg i.v. alle 4 Wochen über 2-3h (Anfang mit Woche 3)

Thromboseprophylaxe bei Lenalidomid-, Thalidomid- oder Pomalidomid-Therapie

Ein oder mehrere der folgenden Risikofaktoren

- vorherige Thrombose¹
- zentralvenöser Katheter¹
- Hochrisiko operativer Eingriff¹
- konstitutionelle Thrombophilie¹
- lange Immobilität
- rekombinantes EPO

=>LMWH Prophylaxe (Enoxaparin 20mg/d; bzw bei¹ nach klinischer Situation ggf. höhere Dosis)

Keine Risikofaktoren & Kombinationstherapie mit Dexamethason und /oder Antithrombotika => **Aspirin** 100mg/d

Keine Risikofaktoren & Monotherapie **keine Prophylaxe**

Hepatitis-B-Virus-(HBV) Screening vor Beginn der Behandlung mit Pomalidomid:

-> positive Hepatitis-B-Serologie: vor Behandlungsbeginn Hepatologen konsultieren

-> bei Träger von HBV (einschließlich Patienten, die Anti-HBc-positiv, jedoch HBsAg-negativ sind), die eine Behandlung mit Pomalidomid in der Kombination mit Dexamethason benötigen: engmaschige Überwachung auf Zeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion während der gesamten Behandlung

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-28	1-0-0-0	Aciclovir/Aciclovir ratio®	400 mg		p.o.		kontinuierlich
1-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo, Mi, Fr; Infektionsprophylaxe
1-28	1-0-0-0	ASS	100 mg		p.o.		

Bedarfsmedikation Loperamid/modiumN®, Pantoprazol/Pantozol®, Sucralfa/Ulcogant®

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

Kontrollen Differentialblutbild, Leberfunktion, Nierenfunktion, Lungenfunktion, Schilddrüsenfunktion, Anzeichen/ Symptome: periphere Neuropathie, Thromboembolie, Hypertensive Enzephalopathie, Progressive multifokale Leukenzephalopathie

Therapievoraussetzung ANC > 1 000/µl, Thrombozyten > 50 000/µl

Wechselwirkungen **Pomalidomid:** Risiko der Hepatotoxizität (akute Hepatitis), Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD), Herzinsuffizienz besonders während der erste 6 Monate -> engmaschige Kontrollen; keine gleichzeitige Anwendung von CYP 1A2-Inhibitoren (z.B.: Ciprofloxacin, Enoxacin, Fluvoxamin)

Therapiedauer Zyklus 1-8, folgend von Pomalidomid-Erhaltung

Wiederholung Tag 29.

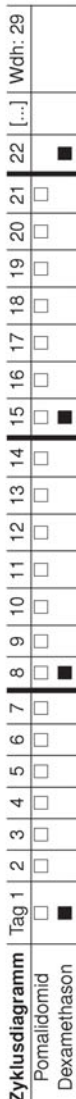
Literatur Lacy M. et al. ASH 2014; Fachinfo: Bortezomib, Pomalidomid, Dexamethason

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.

060509_31 Pomalidomid/Dexamethason **Indikation: refraktäres und/oder rezidivierendes Multiples Myelom** **ICD-10: C90**

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-21	0-0-0-1	Pomalidomid	4 mg		p.o.		3mg und 4mg Hartkapseln erhältlich
1, 8, 15, 22	1-0-0-0	Dexamethason	40 mg		p.o.		20 mg für Patienten > 75 Jahre



G-CSF-Gabe wenn Neutrophilie < 1 000/µl

Wiederholungsinfo: bis Progression oder inakzeptable Toxizität

Thromboseprophylaxe bei Lenalidomid-, Thalidomid- oder Pomalidomid-Therapie

Ein oder mehrere der folgenden Risikofaktoren

- vorherige Thrombose
- zentralvenöser Katheter¹
- Hochrisiko operativer Eingriff¹
- konstitutionelle Thrombophilie¹
- lange Immobilität
- rekombinantes EPO

=>LMWH Prophylaxe (Enoxaparin 20mg/d; bzw bei¹ nach klinischer Situation ggf. höhere Dosis)

Keine Risikofaktoren & Kombinationstherapie mit Dexamethason und /oder Anthracycline => Aspirin 100mg/d

Keine Risikofaktoren & Monotherapie keine Prophylaxe

Hepatitis-B-Virus-(HBV) Screening vor Beginn der Behandlung mit Pomalidomid:
 -> positive Hepatitis-B-Serologie: vor Behandlungsbeginn Hepatologen konsultieren
 -> bei Träger von HBV (einschließlich Patienten, die Anti-HBc-positiv, jedoch HBsAg-negativ sind), die eine Behandlung mit Pomalidomid in der Kombination mit Dexamethason benötigen: engmaschige Überwachung auf Zeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion während der gesamten Behandlung

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-28	1-0-0-0	ASS	100 mg		p.o.		kontinuierlich; bei VTE-high-risk Patienten: LMWH für mind. 4 Monate, danach ggf. Umstellung auf ASS je nach Risikofaktoren
1-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrimoforte	960 mg		p.o.		Mo, Mi, Fr

Bedarfsmedikation Wachstumsfaktoren, prophylaktische G-CSF-Gabe während der ersten Behandlungszyklen, Blutprodukte, H₂-Antagonisten bei dyspeptischen Beschwerden
 FN-Risiko < 10% -> je nach Risikoabwägung, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF

Kontrollen Blutbild alle 1-2 Wochen für die ersten 8 Wochen, danach 1x/Monat, Leber- und Nierenfunktion, Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter, periphere Neutropathien, Herzfunktion, Lungenfunktion (Anzeichen interstitielle Lungenerkrankung), Tumolyse-Syndrom, Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Einnahme von starken CYP1A2-Inhibitoren, Elektrolyte, Harnsäure, Gesamtprotein, Albumin, Paraproteindiagnostik (Serum, Urin), Blutzucker, Schilddrüsenfunktion, Thromboserisiko

Dosisreduktion **Pomalidomid:** Grad 3/4 Nebenwirkungen: Therapieunterbrechung bis Besserung auf Grad ≤ 2, danach Therapiefortsetzung mit um 1mg niedrigerer Dosis als zuvor; Neutropenie + Thrombozytopenie: ANC < 0,5 x 10⁹/l oder febriler Neutropenie bzw. Thrombozytenzahl < 25 x 10⁹/l; Therapieunterbrechung + wöchentliche Blutbildkontrolle bis ANC > 1 x 10⁹/l bzw. Thrombozyten ≥ 50 x 10⁹/l, dann Therapiewiederaufnahme mit 3mg/d, bei danach auftretenden ANC < 0,5 x 10⁹/l bzw. Thrombozyten < 25 x 10⁹/l Therapieunterbrechung bis ANC > 1,0 x 10⁹/l bzw. Thrombozyten ≥ 50 x 10⁹/l und Therapiewiederaufnahme mit einer um 1mg niedrigeren Dosis als zuvor, siehe auch Fachinformation; **Dexamethason:** DR-Stufen ≤ 75 Jahre: Dosisstufe -1: 20mg, Dosisstufe -2: 10mg; DR-Stufen > 75 Jahre: Dosisstufe -1: 12mg, Dosisstufe -2: 8mg; DR um eine Dosisstufe bei: Dyspepsie ≥ Grad 3, Ödeme ≥ Grad 3, Verwirrtheit/Veränderung der Stimmungslage ≥ Grad 2, Muskelschwäche ≥ Grad 2, Hyperglykämie ≥ Grad 3, andere Nebenwirkungen ≥ Grad 3 siehe auch Fachinformation, akute Pankreatitis: Absetzen; bei Langzeittherapie: ggf. Dosisreduktion Dexamethason um Therapietoleranz zu erhöhen

Cave **Pomalidomid:** Risiko für Hepatotoxizität (akute Hepatitis), interstitielle Lungenerkrankung (ILD), Herzinsuffizienz unter Pomalidomid-Therapie, besonders während der ersten 6 Monate -> engmaschige Kontrollen und ggf. Dosisreduktion oder Therapieabbruch

Therapievoraussetzung Neutrophilenzahl > 1 x 10⁹/l, Thrombozytenzahl ≥ 50 x 10⁹/l bzw. siehe Dosisreduktion

Wechselwirkungen Substanzen, die die QT-Zeit verlängern möglichst vermeiden; keine gleichzeitige Anwendung von starken CYP1A2-Inhibitoren (z.B. Ciprofloxacin, Enoxacin) -> Erhöhung der Pomalidomid-Spiegel und des Risikos für Nebenwirkungen

Erfolgsbeurteilung nach 2 Zyklen

Wiederholung Tag 29. bis Progression oder inakzeptable Toxizität

Literatur Dimopoulos, Leleu, Palumbo, Moreau, Delforge, Cavo Ludwig, Morgan, Davies, Sonneveld, Schey, Zweegman, Hansson, Weisel, Mateos, Facon, San Miguel, Expert panel consensus statement on the optimal use of pomalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma Leukemia. preview 5 Feb 2014, Leleu X et al. Blood.2013;121(11):1968-75, Richardson PG et al. Blood.2013;121(11):1961-7

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.

060509_32 Pomalidomid/Cyclophosphamid (oral)/Dexamethason **Indikation: Multiples Myelom** **ICD-10: 90.0**

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1, 8, 15	1-0-0-0	Dexamethason	20 mg abs.		p.o.		
1-21	1-0-0-0	Cyclophosphamid	50 mg abs.		p.o.		ausreichende Hydratierung
1-21	0-0-0-1	Pomalidomid	4 mg		p.o.		3mg und 4mg Hartkapseln erhältlich

Pamidronat 60mg i.v. alle 4 Wochen über 2-3h (Anfang mit Woche 3)



Hepatitis-B-Virus-(HBV) Screening vor Beginn der Behandlung mit Pomalidomid:
 -> positive Hepatitis-B-Serologie: vor Behandlungsbeginn Hepatologen konsultieren
 -> bei Träger von HBV (einschließlich Patienten, die Anti-HBc-positiv, jedoch HBsAg-negativ sind), die eine Behandlung mit Pomalidomid in der Kombination mit Dexamethason benötigen: engmaschige Überwachung auf Zeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion während der gesamten Behandlung

Thromboseprophylaxe bei Lenalidomid-, Thalidomid- oder Pomalidomid-Therapie
 Ein oder mehrere der folgenden Risikofaktoren
 -vorherige Thrombose¹
 -zentralvenöser Katheter¹
 -Hochrisiko operativer Eingriff¹
 -konstitutionelle Thrombophilie¹
 -lange Immobilität
 -rekombinantes EPO
 =>LMWH Prophylaxe (Enoxaparin 20mg/d; bzw bei¹ nach klinischer Situation ggf. höhere Dosis)
Keine Risikofaktoren & Kombinationstherapie mit Dexamethason und /oder Anthracycline => Aspirin 100mg/d
Keine Risikofaktoren & Monotherapie keine Prophylaxe

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-28	1-0-0-0	Acetylsalicylsäure	100 mg		p.o.		kontinuierlich; bei VTE-high-risk Patienten: LMWH für mind. 4 Monate, danach ggf. Umstellung auf ASS je nach Risikofaktoren
1-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrimoforte	960 mg		p.o.		Mo,Mi,Fr
1-28	1-0-0-0	Aciclovir/Zovirax®	400 mg		p.o.		kontinuierlich

Bedarfsmedikation Loperamid/Imodium®, Granisetron/Kevatri®, Sucralfat/Ulcogant®, Obstipationsprophylaxe
FN-Risiko < 10% -> je nach Risikoabwägung, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF
Kontrollen Blutbild alle 1-2 Wochen für die ersten 8 Wochen, danach 1x/Monat, Leber- und Nierenfunktion, Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter, periphere Neutropathien, Herzfunktion, Lungenfunktion (Anzeichen interstitielle Lungenerkrankung), Tumolyse-Syndrom, Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Einnahme von starken CYP1A2-Inhibitoren, Elektrolyte, Harnsäure, Gesamtprotein, Albumin, Paraproteindiagnostik (Serum, Urin), Blutzucker, Schilddrüsenfunktion, Thromboserisiko
Dosisreduktion **Cyclophosphamid:** bei wiederholter Toxizität, GFR < 10ml/min auf 50% reduzieren; DR um 25%, bei Serumbilirubinwerten zwischen 3,1 und 5mg/100ml; **Pomalidomid:** Grad 3/4 Nebenwirkungen: Therapieunterbrechung bis Besserung auf Grad < 2, danach Therapiefortsetzung mit um 1mg niedrigeren Dosis als zuvor; Neutropenie + Thrombozytopenie: ANC < 0,5 x 10⁹/l oder febriler Neutropenie bzw. Thrombozytenzahl < 25 x 10⁹/l; Therapieunterbrechung + wöchentliche Blutbildkontrolle bis ANC > 1 x 10⁹/l bzw. Thrombozyten > 50 x 10⁹/l, dann Therapiewiederaufnahme mit 3mg/d, bei danach auftretenden ANC < 0,5 x 10⁹/l bzw. Thrombozyten < 25 x 10⁹/l bzw. Therapieunterbrechung bis ANC > 1,0 x 10⁹/l bzw. Thrombozyten > 50 x 10⁹/l und Therapiewiederaufnahme mit einer um 1mg niedrigeren Dosis als zuvor, siehe auch Fachinformation; **Dexamethason:** DR-Stufen < 75 Jahre: Dosisstufe -2: 10mg, Dosisstufe -1: 20mg, Dosisstufe -1: 12mg, Dosisstufe -2: 8mg; DR um eine Dosisstufe bei: Dyspepsie > Grad 3, Ödeme > Grad 3, Verwirrtheit/Veränderung der Stimmungslage > Grad 2, Muskelschwäche > Grad 2, Hyperglykämie > Grad 3, andere Nebenwirkungen > Grad 3 siehe auch Fachinformation, akute Pankreatitis: Absetzen; bei Langzeittherapie: ggf. Dosisreduktion Dexamethason um Therapietoleranz zu erhöhen
Cave **während der Cyclophosphamid-Behandlung sollte auf Alkohol und Grapefruit (-saft) verzichtet werden; Pomalidomid:** Risiko für Hepatotoxizität (akute Hepatitis), interstitielle Lungenerkrankung (ILD), Herzinsuffizienz unter Pomalidomid-Therapie, besonders während der ersten 6 Monate -> engmaschige Kontrollen und ggf. Dosisreduktion oder Therapieabbruch
Wechselwirkungen **Pomalidomid:** Substanzen, die die QT-Zeit verlängern möglichst vermeiden; keine gleichzeitige Anwendung von starken CYP1A2-Inhibitoren (z.B. Ciprofloxacin, Enoxacin) -> Erhöhung der Pomalidomid-Spiegel und des Risikos für Nebenwirkungen
Erfolgsbeurteilung alle 2 Zyklen
Wiederholung Tag 29.
Literatur adaptiert nach: Larocca A et al. Blood. 2013;122(16):2799-806; Dimopoulos, Leleu, Palumbo, Moreau, Delforge, Cavo Ludwig, Morgan, Davies, Sonneveld, Schey, Zweegman, Hansson, Weisel, Mateos, Facon, San Miguel, Expert panel consensus statement on the optimal use of pomalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma Leukemia. preview 5 Feb 2014, Leleu X et al. Blood.2013;121(11):1968-75

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.

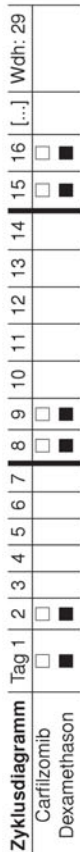
ICD-10: C90

Indikation: Multiples Myelom (mit rezidivierender oder fortschreitender Erkrankung) / Lenalidomid-/Bortezomib-refraktär

060509_33 **Carfilzomib/Dexamethason**

Chemotherapie (Zyklus 1)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-2, 8-9, 15-16	1-0-0-0	Dexamethason	20 mg		p.o.		Einnahme vor Carfilzomib-Gabe
1-2, 8-9, 15-16	0	Carfilzomib	20 mg/m ²	50 ml Glucose 5%	i.v.	30min	in Zyklus 1 20mg/m ² , ab Zyklus 2 27mg/m ² (ggf. Eskalation auf 56mg/m ² möglich)



Carfilzomib: Begrenzung der Körperoberfläche zur Dosisberechnung auf 2,2m²
keine Dosisanpassung bei Gewichtsänderungen ≤ 20% notwendig**

Pamidronat 60mg i.v. alle 4 Wochen über 2-3h (Anfang mit Woche 3)

Wiederholungsinfo: bis Progression/inakzeptable Toxizität

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-2, 8-9, 15-16	-30min	Glucose 5%		500 ml	i.v.	1h	Vor- und Nachhydrierung, obligat in Zyklus 1, ab Zyklus 2 nach individuellem Bedarf anpassen
1-28	1-0-0-0	Aciclovir/Zovirax®	400 mg		p.o.		kontinuierlich
1-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo, Mi, Fr
1-28	kontinuierlich	Enoxaparin/Clexane®	60 mg		s.c.		1mg/kg KG täglich injizieren; als 60-100 mg Fertigspritzen erhältlich

Chemotherapie (Zyklus 2-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-2, 8-9, 15-16	1-0-0-0	Dexamethason	20 mg		p.o.		Einnahme vor Carfilzomib-Gabe
1-2, 8-9, 15-16	0	Carfilzomib	27 mg/m ²	50 ml Glucose 5%	i.v.	30min	ab Zyklus 2 27mg/m ² (ggf. Eskalation auf 56mg/m ² möglich)



Carfilzomib: Begrenzung der Körperoberfläche zur Dosisberechnung auf 2,2m²
keine Dosisanpassung bei Gewichtsänderungen ≤ 20% notwendig**

Pamidronat 60mg i.v. alle 4 Wochen über 2-3h (Anfang mit Woche 3)

Wiederholungsinfo: bis Progression/inakzeptable Toxizität

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 2-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-2, 8-9, 15-16	-30min	Glucose 5%		500 ml	i.v.	1h	Vor- und Nachhydrierung, obligat in Zyklus 1, ab Zyklus 2 nach individuellem Bedarf anpassen
1-28	1-0-0-0	Aciclovir/Zovirax®	400 mg		p.o.		kontinuierlich
1-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo, Mi, Fr
1-28	kontinuierlich	Enoxaparin/Clexane®	60 mg		s.c.		1mg/kg KG täglich injizieren; als 60-100 mg Fertigspritzen erhältlich

Bedarfsmedikation Allopurinol zur Tumorlyse-Syndrom-Prophylaxe bei Patienten mit hoher Tumormast, Antimykotika, H₂-Blocker, Sucralfat, Ulkustherapeutika, Diuretika, Antiemetika, Antidiarrhoika

Kontrollen	Differentialblutbild mit Thrombozyten (Nadir an Tag 8, ggf. Dosisreduktion), Flüssigkeitsbilanz (adäquate Hydratierung, besonders bei hoher Tumormasse, CAVE: Flüssigkeitseinlagerung), Nierenfunktion, Lungenfunktion, Leberfunktion, Serumkreatinin, Herzfunktion, Anzeichen/Symptome von Infusionsreaktionen (bis zu 24h nach Carfilzomib-Gabe), Herzinsuffizienz, Tumolyse-Syndrom, periphere Neuropathie
Dosisreduktion	Dosisreduktion auf 20mg/m ² bzw. 15mg/m ² bei: Neutropenie Grad 3/4 und Erholung auf mind. Grad 2, Thrombozytopenie Grad 4 und Erholung auf mind. Grad 3, nach Therapieunterbrechung und Erholung bei nicht-hämatologischer Nebenwirkungen Grad 3/4; kardiale Nebenwirkungen, Anstieg der Leberwerte, periphere Neuropathie, pulmonale Nebenwirkungen, Serumkreatinin > 2x des Ausgangswerts, andere nicht-hämatologische Nebenwirkungen; Dosisreskalation möglich
Dosissteigerung	ggf. Eskalation auf 56mg/m ² möglich
Therapieunterbrechung	Neutropenie Grad 3/4 bis Erholung auf Grad 2, Thrombozytopenie Grad 3/4 bis Erholung auf Grad 3, nicht-hämatologische Nebenwirkungen (kardial, hepatisch, periphere Neuropathie, pulmonal, Tumolyse-Syndrom, Serumkreatinin > 2x des Ausgangswerts und andere) bis Erholung, danach ggf. Therapiewiederaufnahme mit Dosisreduktion
Wiederholung	Tag 29. bis Progression/inakzeptable Toxizität
Literatur	analog Lendvai et al. Blood. 2014 Jun 24

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: C90

Indikation: Multiples Myelom (mit rezidivierender oder fortschreitender Erkrankung / Lenalidomid-/Bortezomib-refraktär)

060509_45 **Carfilzomib/Cyclophosphamid i.v./Dexamethason**

Chemotherapie (Zyklus 1)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1, 8, 15	+1h	Cyclophosphamid	300 mg/m ²	500 ml NaCl 0.9%	i.v.	30min	in Zyklus 1: 20mg/m ² , ab Zyklus 2: 27mg/m ² (ggf. Eskalation auf 36mg/m ² möglich) Einnahme vor Carfilzomib-Gabe
1-2, 8-9, 15-16	0	Carfilzomib	20 mg/m ²	50 ml Glucose 5%	i.v.	30min	
1, 8, 15, 22	1-0-0-0	Dexamethason	40 mg		p.o.		



Carfilzomib:
Begrenzung der Körperoberfläche zur Dosisberechnung auf 2,2m²
keine Dosisanpassung bei Gewichtsänderungen ≤ 20% notwendig**

Wiederholungsinfo: bis Progression/inakzeptable Toxizität

CTx mit FN-Risiko von 10-20%: Vorgehen bei der G-CSF-Gabe
- nach CTx: 1x tgl. 5µg/kg Filgrastim s.c. bei Leukozyten < 1 000/µl bis >1 000/µl
- Wenn unter Einbeziehung individueller Risikofaktoren für den Patienten FN-Risiko ≥ 20% => G-CSF-Primärprophylaxe erwägen/durchführen.
- Nach durchgemachter febriler Neutropenie, in folgenden Zyklen => G-CSF-Sekundärprophylaxe
G-CSF-Primär- bzw. Sekundärprophylaxe: Entweder 24h nach CTx einmal Pegfilgrastim/Neulasta® 6mg s.c.
- Oder: ab nach CTx Filgrastim/Neupogen® 5µg/kg/d s.c. bis zum Durchschreiten des Nadir.

Pamidronat 60mg i.v. alle 4 Wochen über 2-3h (Anfang mit Woche 3)

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1, 8, 15	+30min	NaCl 0.9%		500 ml	i.v.	1h30min	i.v. Gabe 60mg/m ² 2h später als p.o. Vor- und Nachhydrierung, obligat in Zyklus 1, ab Zyklus 2 nach individuellem Bedarf anpassen kontinuierlich Mo, Mi, Fr; 1mg/kg KG täglich injizieren; als 60-100 mg Fertigspritzen erhältlich
1, 8, 15	+30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	
1, 8, 15	+1h	Mesna/Uromitexan®	60 mg/m ²		i.v.	B	
1, 8, 15	+3h	Mesna/Uromitexan®	120 mg/m ²		p.o.		
1, 8, 15	+7h	Mesna/Uromitexan®	120 mg/m ²		p.o.		
1-2, 8-9, 15-16	-30min	Glucose 5%		500 ml	i.v.	1h	
1-28	1-0-0-0	Aciclovir/Aciclovir ratio®	400 mg		p.o.		
1-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		
1-28	kontinuierlich	Enoxaparin/Clexane®	60 mg		s.c.		
2, 9, 16	-30min	Dexamethason	4 mg		i.v.	15min	

Chemotherapie (Zyklus 2-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1, 8, 15	+1h	Cyclophosphamid	300 mg/m ²	500 ml NaCl 0.9%	i.v.	30min	in Zyklus 1: 20mg/m ² , ab Zyklus 2: 27mg/m ² (ggf. Eskalation auf 36mg/m ² möglich) Einnahme vor Carfilzomib-Gabe
1-2, 8-9, 15-16	0	Carfilzomib	27 mg/m ²	50 ml Glucose 5%	i.v.	30min	
1, 8, 15, 22	1-0-0-0	Dexamethason	40 mg		p.o.		

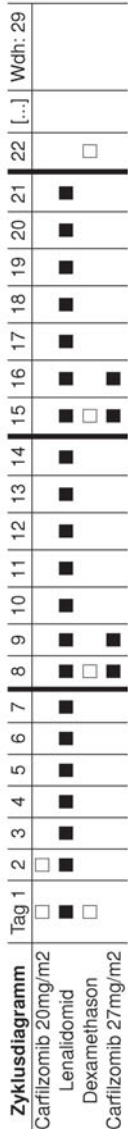
Diese Zytostatikatherapie birgt leichte Risiken. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

060509_36 Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason Indikation: Multiples Myelom ICD-10: C90.0

Chemotherapie (Zyklus 1)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzel-dosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusions-dauer	Bemerkungen
1-2	0	Carfilzomib	20 mg/m ²	50 ml Glucose 5%	i.v.	10min	nur in Zyklus 1, bei guter Verträglichkeit ab Tag 8 Dosiserhöhung auf 27mg/m ² möglich
1-21	0-0-0-1	Lenalidomid	25 mg abs.		p.o.		
1, 8, 15, 22	1-0-0-0	Dexamethason	40 mg abs.		p.o.		
8-9, 15-16	0	Carfilzomib	27 mg/m ²	50 ml Glucose 5%	i.v.	10min	4h-30min vor Carfilzomib

Pamidronat 60mg i.v. alle 4 Wochen über 2-3h (Anfang mit Woche 3)



Thromboseprophylaxe bei Lenalidomid-, Thalidomid- oder Pomalidomid-Therapie

Ein oder mehrere der folgenden Risikofaktoren
 -vorherige Thrombose¹
 -zentralvenöser Katheter¹
 -Hochrisiko operativer Eingriff¹
 -konstitutionelle Thrombophilie¹
 -lange Immobilität
 -rekombinantes EPO
 =>LMWH Prophylaxe (Enoxaparin 20mg/d; bzw bei¹ nach klinischer Situation ggf. höhere Dosis)

Keine Risikofaktoren & Kombinationstherapie mit Dexamethason und /oder Anthracycline => Aspirin 100mg/d

Keine Risikofaktoren & Monotherapie keine Prophylaxe

Lenalidomid (LL) Wechselwirkungen:
 Digoxin Plasmaverfügbarkeit erhöht → Überwachung der Digoxinkonzentration während LL-Therapie.
Statine: bei gleichzeitiger Anwendung mit LL erhöhtes Rhabdomyolyseisiko → verstärkte Überwachung insbesondere in den ersten Wochen.
PGI-Inhibitoren (z.B. Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor, Acetylsalicylsäure, Clozapin, Verapamil etc.) können zum Ansteigen der LL Plasmaspiegel u. damit Zunahme der LL Tox. führen (LL ist PGP-Substrat) → engmaschige Überwachung auf NW

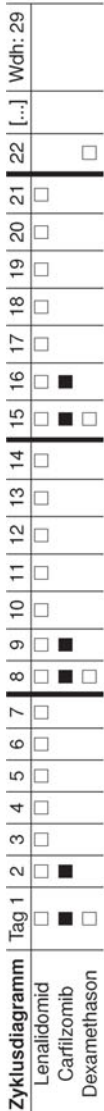
Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzel-dosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusions-dauer	Bemerkungen
1-2, 8-9, 15-16	-30min	Glucose 5%	ml	250 ml	i.v.	1h	Vor- und Nachhydrierung, obligat in Zyklus 1, ab Zyklus 2 nach individuellem Bedarf anpassen
1-28	1-0-0-0	ASS	100 mg		p.o.		kontinuierlich
1-28	1-0-0-0	Aciclovir/Zovirax®	400 mg		p.o.		kontinuierlich
1-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo,Mi,Fr kontinuierlich
1-28	kontinuierlich	Enoxaparin/Clexane®	60 mg		s.c.		1mg/kg KG täglich injizieren; als 60-100 mg Fertigspritzen erhältlich

Chemotherapie (Zyklus 2)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzel-dosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusions-dauer	Bemerkungen
1-2, 8-9, 15-16	0	Carfilzomib	27 mg/m ²	50 ml Glucose 5%	i.v.	10min	
1-21	0-0-0-1	Lenalidomid	25 mg abs.		p.o.		
1, 8, 15, 22	1-0-0-0	Dexamethason	40 mg abs.		p.o.		4h-30min vor Carfilzomib

Pamidronat 60mg i.v. alle 4 Wochen über 2-3h (Anfang mit Woche 3)



Lenalidomid (LL) Wechselwirkungen:
Digoxin Plasmaverfügbarkeit erhöht → Überwachung der Digoxinkonzentration während LL-Therapie.
Statine: bei gleichzeitiger Anwendung mit LL erhöhtes Rhabdomyolyserisiko → verstärkte Überwachung insbesondere in den ersten Wochen.
PGI-Inhibitoren (z.B. Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor, Acetylsalicylsäure) können zum Ansteigen der LL Plasmaspiegel u. damit Zunahme der LL Tox. führen (LL ist PGP-Substrat) → engmaschige Überwachung auf NW

Thromboseprophylaxe bei Lenalidomid-, Thalidomid- oder Pomalidomid-Therapie

Ein oder mehrere der folgenden Risikofaktoren

- vorherige Thrombose¹
- zentralvenöser Katheter¹
- Hochrisiko operativer Eingriff¹
- konstitutionelle Thrombophilie¹
- lange Immobilität
- rekombinantes EPO

=> **LMWH Prophylaxe** (Enoxaparin 20mg/d; bzw bei \ nach klinischer Situation ggf. höhere Dosis)

Keine Risikofaktoren & Kombinationstherapie mit Dexamethason und /oder Anthracycline => **Aspirin** 100mg/d

Keine Risikofaktoren & Monotherapie **keine Prophylaxe**

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 2)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-2, 8-9, 15-16	-30min	Glucose 5%	ml	250 ml	i.v.	1h	Vor- und Nachhydrierung, obligat in Zyklus 1, ab Zyklus 2 nach individuellem Bedarf anpassen
1-28	1-0-0-0	ASS	100 mg		p.o.		kontinuierlich
1-28	1-0-0-0	Aciclovir/Zovirax®	400 mg		p.o.		kontinuierlich
1-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®/forte	960 mg		p.o.		Mo,Mi,Fr kontinuierlich
1-28	kontinuierlich	Enoxaparin/Clexane®	60 mg		s.c.		1mg/kg KG täglich injizieren; als 60-100 mg Fertigspritzen erhältlich

Bedarfsmedikation Loperamid/ImodiumN®, Granisetron/Kevatril®, Sucralfat/Ulcogant®, Metoclopramid/Paspertin®, Obstipationsprophylaxe, ggf. bei Risikoprofil für TBVT prophylaktische Antikoagulation

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

Kontrollen Peripheres Blutbild, Elektrolyte, Retentionswerte, Harnsäure, Leberwerte, Gesamtprotein, Albumin, Paraproteindiagnostik (Serum, Urin)

Dosisreduktion **Dexamethason:** 20mg abs/d bei >75-85 Jahre, 10mg abs/d > 85 Jahre; **Lenalidomid** über 85 Jahre 10mg; Bortezomib; siehe Kasten/Fachinformation nach Nebenwirkungsprofil Lenalidomid

Wiederholung Tag 29.

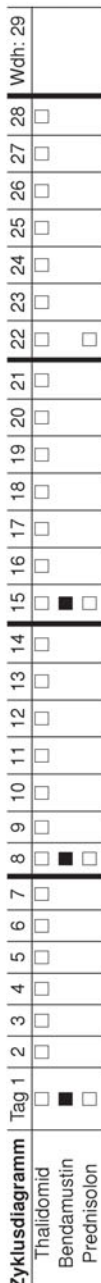
Literatur Stewart A. et al. N Engl J Med 2015; 372_142-52

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.

060509_25 Bendamustin Prednisolon Thalidomid **Indikation: Multiples Myelom** **ICD-10: C90**

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1, 8, 15	0	Bendamustin	60 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9 %	i.v.	1h	mit anderen Lösungsmitteln inkompatibel
1, 8, 15, 22	1-0-0-0	Prednisolon/Decortin®H	100 mg abs.		p.o.		
1-28	0-0-0-1	Thalidomid	100 mg abs.		p.o.		kontinuierlich, s. Dosisreduktion



Wiederholungsinfo: Zyklenzahl: 6 (oder bis Maximal-Response + 2 Zyklen, DLT oder PD)

CTX mit FN-Risiko von 10-20%: Vorgehen bei der G-CSF-Gabe
 - nach CTx: 1x tgl. 5µg/kg Filgrastim s.c. bei Leukozyten < 1 000/µl bis >1 000/µl
 - Wenn unter Einbeziehung individueller Risikofaktoren für den Patienten FN-Risiko ≥ 20% => G-CSF-Primärprophylaxe erwägen/durchführen.
 - Nach durchgemachter febriler Neutropenie, in folgenden Zyklen => G-CSF-Sekundärprophylaxe
G-CSF-Primär- bzw. Sekundärprophylaxe: Entweder 24h nach CTx einmal Pegfilgrastim/Neulasta® 6mg s.c.
 - Oder: 46 nach CTx Filgrastim/Neupogen® 5µg/kg/d s.c. bis zum Durchschreiten des Nadir.

Thromboseprophylaxe bei Lenalidomid-, Thalidomid- oder Pomalidomid-Therapie
Ein oder mehrere der folgenden Risikofaktoren
 -zentralvenöser Katheter¹
 -Hochrisiko operativer Eingriff¹
 -konstitutionelle Thrombophilie¹
 -lange Immobilität
 -rekombinantes EPO
 => **LMWH Prophylaxe** (Enoxaparin 20mg/d; bzw bei¹ nach klinischer Situation ggf. höhere Dosis)
Keine Risikofaktoren & Kombinationstherapie mit Dexamethason und /oder Anthracycline => **Aspirin** 100mg/d
Keine Risikofaktoren & Monotherapie **keine Prophylaxe**

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1, 8, 15	-30min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	2h	
1, 8, 15	-30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	
1-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo, Mi, Fr
1-28	1-0-0-0	ASS	100 mg		p.o.		kontinuierlich

Bedarfsmedikation Metoclopramid/Paspertin® p.o., Pantoprazol/Pantozol® p.o., Obstipationsprophylaxe, ggf. bei Risikoprofil für TBVT prophylaktische Antikoagulation; ggf. Pilzprophylaxe

FN-Risiko 10-20% -> je nach Risikoabwägung als Primärprophylaxe, bei FN im 1. Zyklus als Sekundärprophylaxe, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF
Kontrollen Blutbild, Elektrolyte, Blutzucker, Harnsäure, Kreatinin, Retentionswerte, eGFR, Leberfunktion, Gesamteiweiß, Immunstatus, Flüssigkeitsbilanz, Periphere Neuropathie, Puls (Bradykardierisiko durch Thalidomid), Hautreaktionen, Synkope, Somnolenz; bei MM: Cave Tumorlysesyndrom, Thromboserisiko

Dosisreduktion **Thalidomid** bei > 85 Jahren 50 mg maximal; Nach NW-Profil Thalidomid, z.B. TBVT, PNP; Bei Patienten mit 30-70% Myelombefall der Leber und moderat verminderter Funktion der Leber (Serum Bilirubin 1,2-3,0 mg/dl) DR **Bendamustin** auf 50%; Bei Leuko- und/oder Thrombozyten von ≤ 3 000/µl bzw. ≤ 75 000/µl Therapieunterbruch bzw. kein Therapiebeginn. Voraussetzung für Therapiefortsetzung Bendamustin Leukozyten ≥ 4 000/µl und Thrombozyten ≥ 100 000/µl; siehe auch Fachinformationen

Erfolgsbeurteilung nach Zyklus 2, dann nach jedem Zyklus durch Immunfixation, Myelomprotein in Serum und Urin, Grad der Infiltration des Knochenmarks mit Plasmazellen

Wiederholung Tag 29. Zyklenzahl: 6 (oder bis Maximal-Response + 2 Zyklen, DLT oder PD)

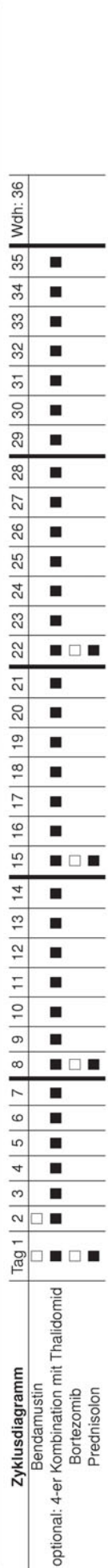
Literatur adaptiert nach Pönsch W. et al.; BJH 2008; 143:191-200

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.

060509_27 Bendamustin/Bortezomib/Prednisolon (±Thalidomid) **Indikation: Multiples Myelom** **ICD-10: C90**

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	+15min	Bendamustin	60 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	
1, 8, 15, 22	0	Bortezomib	1,3 mg/m ²	unverdünt	s.c.	B	
1, 8, 15, 22	1-0-0-0	Prednisolon/Decortin®H	100 mg abs.		p.o.		
2	0	Bendamustin	60 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	alternativ an d1 und d8 (oder d1, d8, d15)



Wiederholungsinfos: Zyklenzahl: 6-8 (oder bis Maximal-Response + 2 Zyklen, DLT oder PD)

Thromboseprophylaxe bei Lenalidomid-, Thalidomid- oder Pomalidomid-Therapie

Ein oder mehrere der folgenden Risikofaktoren

- vorherige Thrombose¹
- zentralvenöser Katheter¹
- Hochrisiko operativer Eingriff¹
- konstitutionelle Thrombophilie¹
- lange Immobilität
- rekombinantes EPO

=>LMWH Prophylaxe (Enoxaparin 20mg/d; bzw bei¹ nach klinischer Situation ggf. höhere Dosis)

Keine Risikofaktoren & Kombinationstherapie mit Dexamethason und /oder Anthracycline => Aspirin 100mg/d

Keine Risikofaktoren & Monotherapie keine Prophylaxe

Dosisreduktion Bortezomib

hämATOlogische Toxizität (insbeson-dere Thrombopenie)

Neuropathie

Grad1/2: keine Dosisreduktion (DR) **Grad 1+Schmerzen oder Gr 2:** DR 1mg/m²

Grad 3: keine DR, ggf. Transfusion, Behandlungsrisiko abwägen **Grad 3:** Pause, dann 0,7mg/m² u. 1x wöchentlich

Grad 4: Pause, Beginn mit 25% DR **Grad 4:** Abbruch nach Erholung

Patientenhinweis: potentielle Interaktion von grünem Tee und Bortezomib nicht ausgeschlossen: keine Einnahme von grünem Tee bzw. -Kapseln an Bortezomib-Tagen empfohlen, bzw. dieses ganz unter Bortezomib-Therapie vermeiden.

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-2	-30min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	2h	
1-2	-30min	Granisetron/kevatril®	1 mg		i.v.	B	
1-35	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo,Mi,Fr
1-35	1-0-0-0	Aciclovir/Aciclovir ratio®	400 mg		p.o.		

Bedarfsmedikation Metoclopramid/Paspertin® p.o., Pantoprazol/Pantozol® p.o., Loperamid/ImodiumN®; ggf. Pilzprophylaxe

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

Kontrollen Blutbild, Elektrolyte, Blutzucker, Harnsäure, Kreatinin, Retentionswerte, eGFR, Leberfunktion, Albumin, Gesamteiweiß, Immunstatus, Flüssigkeitsbilanz, Periphere Neuropathie, Hautreaktionen, Paraproteindiagnostik (Serum und Urin), Blutdruck, Neurotoxizität

Dosisreduktion Bei Patienten mit 30-70% Myelombefall der Leber und moderat verminderter Funktion der Leber (Serum Bilirubin 1,2-3,0mg/dl)Dosisreduktion Bendamustin auf 50%; Bei Leukozyten und/oder Thrombozyten von < 3000/µl bzw. < 75 000/µl Therapieunterbruch bzw. kein Therapiebeginn. Voraussetzung für Therapiefortsetzung Bendamustin: Leukozyten ≥ 4 000/µl und Thrombozyten ≥ 100 000/µl siehe auch jeweilige Fachinformationen

Erfolgsbeurteilung nach Zyklus 2, dann nach jedem Zyklus durch Immunfixation Myelomprotein in Serum und Urin, Grad der Infiltration des Knochenmarks mit Plasmazellen

Wiederholung Tag 36. Zyklenzahl: 6-8 (oder bis Maximal-Response + 2 Zyklen, DLT oder PD)

Literatur adaptiert nach Fenk R. et al., Leuk Lymphoma 2007; 48(12):2345-51

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.
060509_40 Ixazomib/Dexamethason/Bendamustin **Indikation: Multiples Myelom** **ICD-10: C90**
 Hinweis: analog UNITO-EMN10-Studie

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1, 8	0	Bendamustin	75 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9 %	i.v.	1h	mit anderen Lösungsmitteln inkompatibel Kapseln als Ganzes auf nüchternen Magen mind. 1h vor oder 2h nach einer Mahlzeit einnehmen
1, 8, 15	1-0-0-0	Ixazomib	4 mg		p.o.		
1, 8, 15, 22	1-0-0-0	Dexamethason	40 mg		p.o.		



Pamidronat 60mg i.v. alle 4 Wochen über 2-3h (Anfang mit Woche 3)

Wiederholungsinfos: Zyklenzahl: 9, danach Erhaltungstherapie mit Ixazomib

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1, 8	-30min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	2h	
1, 8	-30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	
1-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		
1-28	1-0-0-0	Aciclovir/Aciclovir raito®	400 mg		p.o.		Mo,Mi,Fr

Bedarfsmedikation Antiemetika, z.B. 5-HT₃-Antagonisten, Antidiarrhoika, z.B. Loperamid, Wachstumsfaktoren, Erythrozyten- und Thrombozytentransfusionen, Korrektur des Flüssigkeitshaushalts, topische und/oder orale Steroide beim Auftreten von Hautreaktionen, prophylaktische Anwendung von Hautpflegecremes, Diuretika, H₂-Antagonisten, Sucralfat, Protonenpumpeninhibitoren, Insulin oder orale Hypoglykämika

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

Kontrollen Blutbild, Blutdruck, Nierenfunktion, Leberfunktion, Kalium, Harnsäure, Anzeichen für gastrointestinale und dermatologische Toxizität, Anzeichen periphere Neuropathie and periphere Ödeme

Dosisreduktion **Ixazomib:** Reduktion auf 3mg bei: eGFR < 30ml/min, dialysepflichtige Patienten, moderater Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin > 1.5-3x ULN), schwerer Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin > 3x ULN), bei: hämatologischer und dermatologischer Toxizität und Auftreten von peripherer Neuropathie: siehe Fachinformation; **Bendamustin:** Reduktion um 50% bei Auftreten nicht-hämatologischer Toxizitäten Grad 3, Reduktion um 30% bei mäßig beeinträchtigter Leberfunktion (Serumbilirubin 1,2-3,0mg/dl), hämatologische Toxizität siehe Fachinformation

Therapievoraussetzung ANC ≥ 1 000/µl, Thrombozyten ≥ 75 000/µl, Erholung nicht-hämatologischer Toxizitäten auf < Grad 1 oder Ausgangswert

Wechselwirkungen keine gleichzeitige Anwendung von starken CYP1A2-Inhibitoren (z.B. Ciprofloxacin, Enoxacin), keine gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Clarithromycin, Voriconazol, Posaconazol), gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren nach Möglichkeit vermeiden (z.B. Rifampin, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital), keine gleichzeitige Anwendung von Gingko- und Johanniskraut-Präparaten, vorsichtige Anwendung von NSAIDs bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Erfolgsbeurteilung Nach 2 Zyklen

Wiederholung Tag 29, Zyklenzahl: 9, danach Erhaltungstherapie mit Ixazomib

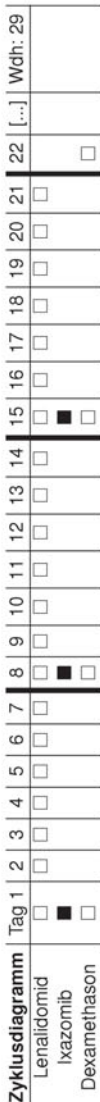
Literatur Fachinformation Ixazomib, Bendamustin, Dexamethason; Studienprotokoll UNITO-EMN10-Studie

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.

060509_43 **Ixazomib/Lenalidomid/Dexamethason** **Indikation: Multiples Myelom** **ICD-10: C90**

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1, 8, 15	1-0-0-0	Ixazomib	4 mg		p.o.		Kapseln als Ganzes auf nüchternen Magen mind. 1h vor oder 2h nach einer Mahlzeit einnehmen
1-21	0-0-0-1	Lenalidomid	25 mg abs.		p.o.		
1, 8, 15, 22	1-0-0-0	Dexamethason	40 mg abs.		p.o.		



Wiederholungsinfo: bis PD

Dosisreduktion Lenalidomid

Nierenfunktion (Kreatinin Clearance)	30 < Krea.-Cl < 50 ml/min	10mg/d*
Krea.-Cl < 30 ml/min, keine Dialyse erforderlich	15mg jeden 2. d., **	
Krea.-Cl < 30 ml/min, Dialyseerforderlich	5mg/d, an DialysezeitgenGabe nach Dialyse	
* Erhöhung der Dosis nach 2 Zyklen auf 15mg/d bei Nicht-Ansprechen auf Behandlung und guter Verträglichkeit** Erhöhung der Dosis auf 10mg/d bei guter Verträglichkeit		

Thromboseprophylaxe bei Lenalidomid-, Thalidomid- oder Pomalidomid-Therapie

- Ein oder mehrere der folgenden Risikofaktoren**
- vorherige Thrombose¹
 - zentralvenöser Katheter¹
 - Hochrisiko operativer Eingriff¹
 - konstitutionelle Thrombophilie¹
 - lange Immobilität
 - rekombinantes EPO
- => **LMWH Prophylaxe** (Enoxaparin 20mg/d; bzw bei V¹ nach klinischer Situation ggf. höhere Dosis)

Keine Risikofaktoren & Kombinationstherapie mit Dexamethason und /oder Anthracycline => Aspirin 100mg/d

Keine Risikofaktoren & Monotherapie keine Prophylaxe

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-21	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg abs.		p.o.		Mo,Mi,Fr
1-21	1-0-0-0	ASS	100 mg abs.		p.o.		kontinuierlich
1-21	1-0-0-0	Aciclovir/Aciclovir ratio®	400 mg		p.o.		kontinuierlich

Bedarfsmedikation Antiemetika, Antidiarrhoika, Wachstumsfaktoren, Erythrozyten- und Thrombozytentransfusionen, Korrektur des Flüssigkeitshaushalts, topische und/oder orale Steroide beim Auftreten von Hautreaktionen, prophylaktische Anwendung von Hautpflegecremes, Diuretika, H2-Antagonisten, Sucralfat, Protonenpumpeninhibitoren, Insulin oder orale Hypoglykämika, Obstipationsprophylaxe, ggf. bei Risikoprofil für TBVT prophylaktische Antikoagulation

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

Kontrollen Differentialblutbild, Elektrolyte, Blutzucker, Harnsäure, Kreatinin, Retentionswerte, Anzeichen für gastrointestinale und dermatologische Toxizität, Anzeichen für periphere Neuropathie und periphere Ödeme: Cave Tumorsyndrom, Thromboserisiko

Dosisreduktion **Ixazomib:** Reduktion auf 3mg bei: eGFR < 30ml/min, dialysepflichtige Patienten, moderater Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin > 1.5-3x ULN), schwerer Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin > 3x ULN), bei: hämatologischer und dermatologischer Toxizität und Auftreten von peripherer Neuropathie: siehe Fachinformation; **Lenalidomid:** bei 75-85 Jahre 15mg, > 85 Jahre 10mg, siehe NW-Profil Lenalidomid Kasten/Fachinfo; **Dexamethason:** bei 75-85 Jahre 20mg abs/d, > 85 Jahre 10mg abs/d

Wechselwirkungen keine gleichzeitige Anwendung von starken CYP1A2-Inhibitoren (z.B. Ciprofloxacin, Enoxacin), keine gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Clarithromycin, Voriconazol, Posaconazol), gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren nach Möglichkeit vermeiden (z.B. Rifampin, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital), keine gleichzeitige Anwendung von Ginkgo- und Johanniskraut-Präparaten, vorsichtige Anwendung von NSAIDs bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Erfolgsbeurteilung nach 2 Zyklen

Wiederholung Tag 29. bis PD

Literatur Moreau F, Masszi T, Grzasko N, et al. Ixazomib, an investigational oral proteasome inhibitor (Pi), in combination with lenalidomide and dexamethasone (IRd), significantly extends progression-free survival (PFS) for patients (Pts) with relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM): the phase 3 Tourmaline-MM1 study (NCT01564537) [abstract]. Presented at: 57th American Society of Hematology Annual Meeting; December 5-8, 2015; Orlando, FL. Abstract 727; Fachinformation Ixazomib, Lenalidomid, Dexamethason

Lenalidomid (LL) Wechselwirkungen:
 Digoxin Plasmaverfügbarkeit erhöht -> Überwachung der Digoxinkonzentration während LL-Therapie.
Statine: bei gleichzeitiger Anwendung mit LL erhöhtes Rhabdomyolyse-Risiko -> verstärkte Überwachung insbesondere in den ersten Wochen.
PGI-Inhibitoren (z.B. Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor, Enoxaparin etc.) können zum Ansteigen der LL Plasmaspiegel u. damit Zunahme der LL Tox. führen (LL ist PGP-Substrat) -> engmaschige Überwachung auf NW

CTX mit FN-Risiko von 10-20%: Vorgehen bei der G-CSF-Gabe
 - nach CTX: 1x tgl. 5µg/kg Filgrastim s.c. bei Leukozyten < 1 000/µl bis > 1 000/µl
 - Wenn unter Einbeziehung individueller Risikofaktoren für den Patienten
FN-Risiko ≥ 20% => G-CSF-Primärprophylaxe erwägen/durchführen.
Sekundärprophylaxe
 - Nach durchgemachter febriler Neutropenie, in folgenden Zyklen => **G-CSF-Primär- bzw. Sekundärprophylaxe:** Entweder 24h nach CTX einmal Pegfilgrastim/Neulasta® 6mg s.c.
 - Oder: ab nach CTX Filgrastim/Neupogen® 5µg/kg/d s.c. bis zum Durchschreiten des Nadir.

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.

060509_41 Ixazomib Erhaltung

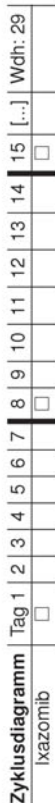
Indikation: Multiples Myelom

ICD-10: C90

Hinweis: analog UNITO-EMN10-Studie

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1, 8, 15	1-0-0-0	Ixazomib	4 mg		p.o.		Kapseln als Ganzes auf nüchternen Magen mind. 1h vor oder 2h nach einer Mahlzeit einnehmen



Pamidronat 60mg i.v. alle 4 Wochen über 2-3h (Anfang mit Woche 3)

Wiederholungsinfo: bis PD oder Intoleranz bzw. für maximal 2 Jahre

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

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.		
1-28	1-0-0-0	Aciclovir/Aciclovir ratio®	400 mg		p.o.		Mo,Mi,Fr

Bedarfsmedikation Antiemetika, z.B. 5-HT₃-Antagonisten, Antidiarrhoika, z.B. Loperamid, Wachstumsfaktoren, Erythrozyten- und Thrombozytentransfusionen, Korrektur des Flüssigkeitshaushalts, topische und/oder orale Steroide beim Auftreten von Hautreaktionen, prophylaktische Anwendung von Hautpflegecremes, Diuretika

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

Kontrollen Blutbild, Blutdruck, Nierenfunktion, Leberfunktion, Anzeichen für gastrointestinale und dermatologische Toxizität, Anzeichen periphere Neuropathie and periphere Ödeme

Dosisreduktion **Ixazomib:** Reduktion auf 3mg bei: eGFR < 30ml/min, dialysepflichtige Patienten, moderater Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin > 1.5-3x ULN), schwerer Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin > 3x ULN), bei: hämatologischer und dermatologischer Toxizität und Auftreten von periphere Neuropathie; siehe Fachinformation;

Therapievoraussetzung ANC ≥ 1 000/µl, Thrombozyten ≥ 75 000/µl, Erholung nicht-hämatologischer Toxizitäten auf < Grad 1 oder Ausgangswert

Wechselwirkungen keine gleichzeitige Anwendung von starken CYP1A2-Inhibitoren (z.B. Ciprofloxacin, Enoxacin), keine gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Clarithromycin, Voriconazol, Posaconazol), gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren nach Möglichkeit vermeiden (z.B. Rifampin, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital), keine gleichzeitige Anwendung von Gingko- und Johanniskraut-Präparaten, vorsichtige Anwendung von NSAIDs bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Erfolgsbeurteilung Nach 2 Zyklen

Wiederholung Tag 29. bis PD oder Intoleranz bzw. für maximal 2 Jahre

Literatur Fachinformation Ixazomib; Studienprotokoll UNITO-EMN10-Studie

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.

060509_02 HD-Dexamethason

Indikation: Multiples Myelom

ICD-10: C90

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-4, 9-12, 17-20	1-0-0-0	Dexamethason	20 mg/m ²		p.o.		DR*

Besonders bei Hyperkalzämie oder Panzytopenie sowie bei gleichzeitiger Radio: Pamidronat 60mg i.v. alle 4 Wochen über 2-3h (Anfang mit Woche 3)

Optionen zur Hochdosistherapie abklären

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	1-0-0-0	Pamidronat/Aredia®	60 mg	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	2-3h	alle 4 Wochen, Anfang mit Woche 3
1-4	1-1-1-0	Natriumbicarbonat/Bicanorm®	2 g		p.o.		2x1g Tabletten pro Gabe nach dem Essen
1-7	0-0-1-0	Allopurinol/Zyloric®	100 mg		p.o.		Mo,Mi,Fr bis Therapieende
1-35	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		
1-35	1-1-1-1	Amphotericin B-Susp./Ampho-Moronat®	100 mg		p.o.		1 Pipette à 1ml = 100mg; kontinuierlich

Bedarfsmedikation Famotidin/Pepdul®

Kontrollen Blutbild, Elektrolyte, Blutzucker, Blutdruckmonitoring, Diurese, psychischer Status

Dosisreduktion * maximal 40mg abs/d bei 60-75 Jahren, 20mg abs/d > 75-85 Jahren, 10mg abs/d > 85 Jahren Dosisanpassung bei Nebenwirkungen: Diabetes, Hypertonie, psychische Veränderungen, ggf. Intervall verlängern

Erfolgsbeurteilung nach 6 Wochen

Wiederholung Tag 35. (d.h. nach 14 Tagen Pause), dann Dosis entsprechend Nebenwirkungen gegebenenfalls um 20-40% reduzieren.

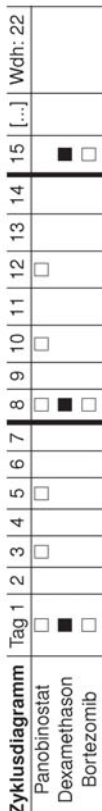
Literatur Alexanian R et al., Blood, 1992;80:887-890

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.

060509_39_1 Panobinostat/Bortezomib/Dexamethason Zyklen 1-8 Indikation: Multiples Myelom ICD-10: C90

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1, 3, 5, 8, 10, 12	1-0-0-0	Panobinostat	20 mg		p.o.		soll im Ganzen, unabhängig von den Mahlzeiten, zusammen mit Wasser eingenommen werden, zur jeweils gleichen Tageszeit
1, 8, 15	1-0-0-0	Dexamethason	40 mg		p.o.		nach einer Mahlzeit
1, 8, 15	0	Bortezomib	1,3 mg/m ²	unverdünnt	s.c.	B	



Achtung: mindestens 72 h-Intervall zwischen 2 Bortezomib-Gaben

Patientenhinweis: potentielle Interaktion von grünem Tee und Bortezomib nicht ausgeschlossen: keine Einnahme von grünem Tee bzw. -Kapseln an Bortezomib-Tagen empfohlen, bzw. dieses ganz unter Bortezomib-Therapie vermeiden.

Dosisreduktion Bortezomib

hämato-logische Toxizität (insbesondere Thrombopenie)	Grad 1: keine DR
Dosisreduktion (DR)	Grad 1: keine DR Grad 2: DR 1mg/m ² oder Gr 2: DR 1mg/m ²
Grad 3: keine DR, ggf. Transfusion, Behandlungsrisiko abwägen	Grad 2: keine DR Grad 3: Pause, dann 0,7mg/m ² u. 1x wöchentlich
Grad 4: Pause, Beginn mit 25% DR nach Erlöschung	Grad 4: Abbruch

Pamidronat 60mg i.v. alle 4 Wochen über 2-3h (Anfang mit Woche 3)

Achtung: Panobinostat wird über CYP3A4 metabolisiert: Wirkungsverstärkung / erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen durch CYP3A4-Inhibitoren: Fluconazol, Ketoconazol, Clarithromycin; **Grapefruit (-saft), Granatapfel (-saft), Sternfrucht**

Verminderte Wirkung durch CYP3A4-Induktoren: Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Johanniskraut

Panobinostat kann das QT-Intervall verlängern: gleichzeitige Anwendung von **Antiarrhythmika** (z. B. Amiodaron, Disopyramid, Procainamid, Chindin, Sotalol) und anderen Substanzen mit ähnlicher Wirkung wird nicht empfohlen

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-21	1-0-0-0	Aciclovir/Aciclovir ratio®	400 mg		p.o.		kontinuierlich
1-21	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Bactrim® forte	960 mg		p.o.		bei Dexamethasongabe; Montag, Mittwoch, Freitag

Bedarfsmedikation Loperamid/Imodium®, Pantoprazol/Pantozol®, Sucralfat/Ulcogant®

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

Kontrollen Blutbild und Differentialblutbild, EKG, Elektrolyte (K⁺, Mg²⁺), Leberfunktion (ASAT, ALAT, ALP, Bilirubin), Nierenfunktion, Schilddrüsenfunktion (freies T4, TSH), Hydratation, Symptome/Anzeichen: Infektionen, gastrointestinale Toxizität, Blutungen, Hypotonie, Neurotoxizität

Dosisreduktion **Panobinostat:** soll schrittweise um jeweils 5mg reduziert werden (vom 20mg auf 15mg oder von 15mg auf 10mg)

Therapievoraussetzung Thrombozytenzahl ≥ 100 000/µl, ANC ≥ 1 000/µl

Therapiedauer 16 Zyklen (48 Wochen) oder bis PD oder inakzeptable Toxizität

Wiederholung Tag 22.

Literatur adaptiert nach San-Miguel JF et al. J Clin Oncol 2013;31(29):3696-3703; Fachinformation: Panobinostat, Bortezomib, Dexamethason

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.

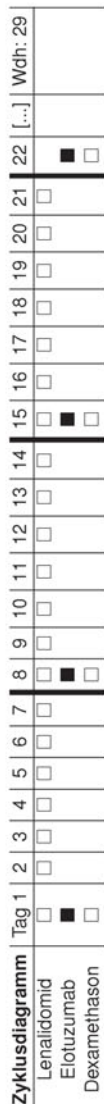
060509_42 Elotuzumab/Lenalidomid/Dexamethason

Indikation: Multiples Myelom

ICD-10: C90

Chemotherapie (Zyklus 1-2)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-21	0-0-0-1	Lenalidomid	25 mg abs.		p.o.		
1, 8, 15, 22	1-0-0-0	Dexamethason	40 mg		p.o.		
1, 8, 15, 22	0	Elotuzumab	10 mg/kg	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 0,5ml/min	Steigerung der Infusionsgeschwindigkeit siehe Memokasten; Infusionsset mit In-Line-Filter, Porengröße 0,2-1,2 µm



Wiederholungsinfos: bis PD

Lenalidomid (LL) Wechselwirkungen:
 Digoxin Plasmaverfügbarkeit erhöht → Überwachung der Digoxinkonzentration während LL-Therapie.
Statine: bei gleichzeitiger Anwendung mit LL erhöhtes Rhabdomyolyse-Risiko → verstärkte Überwachung insbesondere in den ersten Wochen.
PGI-Inhibitoren (z.B. Clopidogrel, Clopridin, Prasugrel, Ticagrelor, Verapamil etc.) können zum Ansteigen der LL Plasmaspiegel u. damit Zunahme der LL Tox. führen (LL ist PGP-Substrat) → engmaschige Überwachung auf NW

Dosisreduktion Lenalidomid	Nierenfunktion (Kreatinin Clearance)	Krea-Dosisanpassung
30 < Krea-CI < 50 ml/min	10mg/d,*	
Krea-CI < 30 ml/min, keine Dialyse erforderlich	15mg jeden 2.d.**	
Krea-CI < 30 ml/min, Dialyseerforderlich	5mg/d, an Dialysezeitpunkt	
* Erhöhung der Dosis nach 2 Zyklen auf 15mg/d bei Nicht-Ansprechen auf Behandlung und guter Verträglichkeit** Erhöhung der Dosis auf 10mg/d bei guter Verträglichkeit		

Thromboseprophylaxe bei Lenalidomid, Thalidomid- oder Pomalidomid-Therapie
Ein oder mehrere der folgenden Risikofaktoren
 -vorherige Thrombose¹
 -zentralvenöser Katheter¹
 -Hochrisiko operativer Eingriff¹
 -konstitutionelle Thrombophilie¹
 -lange Immobilität
 -rekombinantes EPO
 => **LMWH Prophylaxe** (Enoxaparin 20mg/d; bzw bei¹ nach klinischer Situation ggf. höhere Dosis)
Keine Risikofaktoren & Kombinationstherapie mit Dexamethason und /oder Anthracycline => **Aspirin** 100mg/d
Keine Risikofaktoren & Monotherapie **keine Prophylaxe**

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-2)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1, 8, 15, 22	-1h	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1 000 mg		p.o.		
1, 8, 15, 22	-30min	NaCl 0,9%		500 ml	i.v.	während Elotuzumab-Gabe	
1, 8, 15, 22	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.	15min	
1, 8, 15, 22	-30min	Ranitidin/Zantac®	50 mg		i.v.	15min	
1-28	1-0-0-0	ASS	100 mg abs.		p.o.		kontinuierlich
1-28	1-0-0-0	Aciclovir/Aciclovir ratio®	400 mg		p.o.		kontinuierlich
1-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg abs.		p.o.		Mo,Mi,Fr

Chemotherapie (Zyklus 3-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1, 15	0	Elotuzumab	10 mg/kg		i.v.	initial 0,5ml/min	Steigerung der Infusionsgeschwindigkeit siehe Memokasten; Infusionsset mit In-Line-Filter, Porengröße 0,2-1,2 µm
1-21	0-0-0-1	Lenalidomid	25 mg abs.		p.o.		
1, 8, 15, 22	1-0-0-0	Dexamethason	40 mg abs.		p.o.		

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.

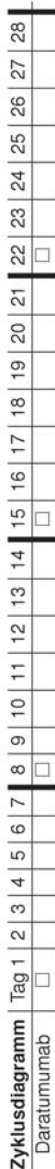
ICD-10: C90

Indikation: Multiples Myelom

060509_47 Daratumumab weekly

Chemotherapie (Zyklus 1)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	0	Daratumumab	8 mg/kg	ad 1000 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 50ml/h, siehe Memokasten	immer mit 0,2µm-Inlinefilter applizieren; Infusionsgeschwindigkeit siehe Memokasten oder ev. nach Verträglichkeit anpassen, Zyklus 1 d1 = 8mg/kg, an d8 auf 16mg/kg(=Standarddosis) erhöhen
8, 15, 22	0	Daratumumab	16 mg/kg	ad 500 ml NaCl 0,9%	i.v.	siehe Memokasten	immer mit 0,2µm-Inlinefilter applizieren; Infusionsgeschwindigkeit siehe Memokasten oder ev. nach Verträglichkeit anpassen, Zyklus 1 d1 = 8mg/kg, an d8 auf 16mg/kg(=Standarddosis) erhöhen



Wiederholungsinfos: d29: Start Zyklus 2

Daratumumab:
Infusionsreaktionen möglich: Notfallmaßnahmen bereit halten, Infusion stoppen
Infusionsreaktionen Grad 1-2: Nach Erholung der Symptome → Wiederaufnahme der Infusion mit halber Inf.geschwindigkeit der Inf.geschwindigkeit zum Zeitpunkt des Auftretens der Reaktion, wenn keine weiteren Symptome auftreten Erhöhung der Inf.geschwindigkeit gemäß Tabelle
Infusionsreaktionen Grad 3: Nach Erholung der Symptome auf mind. Grad 2 → Wiederaufnahme der Infusion mit halber Inf.geschwindigkeit der Inf.geschwindigkeit zum Zeitpunkt des Auftretens der Reaktion, wenn keine weiteren Symptome auftreten Erhöhung der Inf.geschwindigkeit gemäß Tabelle, beim 3. Auftreten Grad 3 → Therapieabbruch

Daratumumab weekly - Therapieablauf	
Woche 1-8 (entspricht Zyklus 1-2)	1x/Woche
Woche 9-24 (entspricht Zyklus 3-10)	alle 14 Tage
ab Woche 26 (entspricht ab Zyklus 11)	1x/Monat

Prävention verzögerter IRFs:
 am zweiten Tag nach jeder Daratumumab-Infusion 4 mg Dexamethason p.o. (1-0-0-0)

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1, 8, 15, 22	-1h	Paracetamol	1 000 mg		p.o.		
1, 8, 15, 22	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.	bis Ende Daratumumab	
1, 8, 15, 22	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.	B	
1, 8, 15, 22	-30min	Dexamethason	20 mg abs.		i.v.	15min	
1, 8, 15, 22	+3h	Paracetamol	1 000 mg		p.o.		
1, 8, 15, 22	+3h 30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.	B	
1, 8, 15, 22	+3h 30min	Dexamethason	20 mg abs.		i.v.	15min	
1-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo,Mi,Fr
1-28	1-0-0-0	Aciclovir/Aciclovir ratio®	400 mg		p.o.		kontinuierlich
2, 9, 16, 23	1-0-0-0	Dexamethason	4 mg		p.o.		

Chemotherapie (Zyklus 2)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1, 8, 15, 22	0	Daratumumab	16 mg/kg	ad 500 ml NaCl 0,9%	i.v.	siehe Memokasten	immer mit 0,2µm-Inlinefilter applizieren; Infusionsgeschwindigkeit siehe Memokasten oder ev. nach Verträglichkeit anpassen

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 3-10) (Fortsetzung)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
2, 16	1-0-0-0	Dexamethason	4 mg		p.o.		

Chemotherapie (Zyklus 11-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	0	Daratumumab	16 mg/kg	ad 500 ml NaCl 0,9%	i.v.	siehe Memokasten	immer mit 0,2µm-Inlinefilter applizieren; Infusionsgeschwindigkeit siehe Memokasten oder ev. nach Verträglichkeit anpassen

Zyklusdiagramm | Tag 1 [...] | Wdh: 29

Prävention verzögerter IRRs:
am zweiten Tag nach jeder Daratumumab-Infusion 4 mg Dexamethason p.o. (1-0-0-0)

Wiederholungsinfo: bis Progression oder inakzeptable Toxizität

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 11-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	-1h	Paracetamol	1 000 mg		p.o.		
1	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.	bis Ende Daratumumab	
1	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.	B	
1	-30min	Dexamethason	20 mg abs.	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	15min	
1	+3h	Paracetamol	1 000 mg		p.o.		
1	+3h 30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.	B	
1	+3h 30min	Dexamethason	20 mg abs.	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	15min	
1-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo,Mi,Fr
1-28	1-0-0-0	Aciclovir/Aciclovir ratio®	400 mg		p.o.		kontinuierlich
2	1-0-0-0	Dexamethason	4 mg		p.o.		

Bedarfsmedikation

Antihistaminika, β2-Antagonisten, Bronchodilatoren, inhalative Glucocorticoide bei Infusionsreaktionen

FN-Risiko

< 10% → je nach Risikoabwägung, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF

Kontrollen

Blut und Differentialblutbild, Anzeichen/Symptome:

Infusionsreaktionen

Cave

Daratumumab: Infusionsbedingte Reaktionen möglich

Wiederholung

Zyklus 1: d29; Start Zyklus 2

Zyklus 2: d29; Start Zyklus 3

Zyklus 3-10: Tag 29.

Zyklus 11-n: Tag 29. bis Progression oder inakzeptable Toxizität

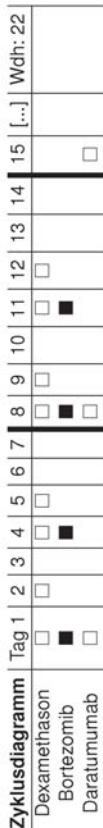
Lokhorst et al. N Engl J Med 2015;373:1207-1219; Fachinformation: Daratumumab

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

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
15	-30min	Paracetamol	1 000 mg		p.o.		
15	-30min	Clemastin/Tavegil®	1 mg		i.v.	B	
15	+3h 30min	Dexamethason	20 mg	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	15min	
15	+3h 30min	Paracetamol	1 000 mg		p.o.		
15	+3h 30min	Clemastin/Tavegil®	1 mg		i.v.	B	
16	1-0-0-0	Dexamethason	20 mg		p.o.		

Chemotherapie (Zyklus 2-3)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	Gabe	Bortezomib	1,3 mg/m ²	unverdünnt	s.c.	B	nach Ende Daratumumab
1, 8	0	Dexamethason	20 mg abs.	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	15min	
1, 8	+30min	Daratumumab	16 mg/kg	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	100ml/h, siehe Memokasten	immer mit 0,2µm-Inlinefilter applizieren; Infusionsgeschwindigkeit siehe Memokasten
2, 4-5, 9, 11-12, 4, 11	1-0-0-0	Dexamethason	20 mg abs.		p.o.		
8	Gabe	Bortezomib	1,3 mg/m ²	unverdünnt	s.c.	B	nach Ende Daratumumab
15	0	Daratumumab	16 mg/kg	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 100ml/h, siehe Memokasten	immer mit 0,2µm-Inlinefilter applizieren; Infusionsgeschwindigkeit siehe Memokasten



Daratumumab

	Trägervolumen	Initiale Infusionsrate	Erhöhung der Infusionsrate	Max. Infusionsrate
1. Infusion	1000ml	50ml/h	50ml/h jede Stunde	200ml/h
2. Infusion	500ml	50ml/h	50ml/h jede Stunde	200ml/h
Nachfolgende Infusionen	500ml	100ml/h	50ml/h jede Stunde	200ml/h

Dosisreduktion Bortezomib hämatologische Toxizität (insbesondere Thrombopenie)

Grad	keine DR, ggf. Transfusion, Behandlungsrisiko abwägen	keine Dosisreduktion (DR)	keine DR	Schmerzen oder	keine DR
Grad 1				Schmerzen oder	
Grad 2				Schmerzen oder	
Grad 3				Schmerzen oder	
Grad 4				Schmerzen oder	

Daratumumab:
Infusionsreaktionen möglich: Notfallmaßnahmen bereit halten, Infusion stoppen
Infusionsreaktionen Grad 1-2: Nach Erhöhung der Symptome → Wiederaufnahme der Infusion mit halber Infusionsgeschwindigkeit zum Zeitpunkt des Auftretens der Reaktion, wenn keine weiteren Symptome auftreten Erhöhung der Inf. geschwindigkeit gemäß Tabelle
Infusionsreaktionen Grad 3: Nach Erhöhung der Symptome auf mind. Grad 2 → Wiederaufnahme der Infusion mit halber Infusionsgeschwindigkeit der Inf.geschwindigkeit zum Zeitpunkt des Auftretens der Reaktion, wenn keine weiteren Symptome auftreten Erhöhung der Inf.geschwindigkeit gemäß Tabelle, beim 3. Auftreten Grad 3 → Therapieabbruch

Achtung: mindestens 72 h- Intervall zwischen 2 Bortezomib- Gaben
Pamidronat 60mg i.v. alle 4 Wochen über 2-3h (Anfang mit Woche 3)

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 2-3)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1, 8	+4h	Dexamethason	20 mg	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	15min	
1, 8, 15	-1h	Paracetamol	1 000 mg		p.o.		
1, 8, 15	-30min	NaCl 0,9%		500 ml NaCl 0,9%	i.v.	bis Ende Daratumumab	

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 4-8) (Fortsetzung)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	+4h	Dexamethason	20 mg	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	15min	
1-21	1-0-0-0	Aciclovir/Aciclovir ratio®	400 mg		p.o.		kontinuierlich
1-21	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo,Mi,Fr

Chemotherapie (Zyklus 9-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	0	Daratumumab	16 mg/kg	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 100ml/h, siehe Memokasten	immer mit Inlinefilter applizieren; Infusionsgeschwindigkeit siehe Memokasten, Infusionsstart und -stop dokumentieren

Zyklusdiagramm | Tag 1 | [...] | Wdh: 29

Daratumumab			
	Trägervolumen	Initiale Infusionsrate	Erhöhung der Infusionsrate
1. Infusion	1000ml	50ml/h	50ml/h jede Stunde
2. Infusion	500ml	50ml/h	50ml/h jede Stunde
Nachfolgende Infusionen	500ml	100ml/h	50ml/h jede Stunde

Wiederholungsinfö: bis Progression oder inakzeptable Toxizität

Daratumumab:
Infusionsreaktionen möglich: Notfallmaßnahmen bereit halten, Infusion stoppen
Infusionsreaktionen Grad 1-2: Nach Erholung der Symptome → Wiederaufnahme der Infusion mit halber Inf.geschwindigkeit der Inf.geschwindigkeit gemäß Tabelle des Auftretens der Reaktion, wenn keine weiteren Symptome auftreten Erhöhung der Inf.geschwindigkeit gemäß Tabelle
Infusionsreaktionen Grad 3: Nach Erholung der Symptome auf mind. Grad 2 → Wiederaufnahme der Infusion mit halber Inf.geschwindigkeit der Inf.geschwindigkeit zum Zeitpunkt des Auftretens der Reaktion, wenn keine weiteren Symptome auftreten Erhöhung der Inf.geschwindigkeit gemäß Tabelle, beim 3. Auftreten Grad 3 → Therapieabbruch

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 9-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	-1h	Paracetamol	1 000 mg		p.o.		
1	-30min	NaCl 0,9%		500 ml NaCl 0,9%	i.v.	bis Ende Daratumumab	
1	-30min	Clemastin/Tavegil®	1 mg		i.v.	B	
1	-30min	Dexamethason	20 mg abs.	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	15min	
1	+3h	Paracetamol	1 000 mg		p.o.		
1	+3h 30min	Clemastin/Tavegil®	1 mg		i.v.	B	
1	+3h 30min	Dexamethason	20 mg	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	15min	
1-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo,Mi,Fr
1-28	1-0-0-0	Aciclovir/Aciclovir ratio®	400 mg		p.o.		kontinuierlich

Bedarfsmedikation Antihistaminika, β₂-Antagonisten, Bronchodilatoren, inhalative Glucocorticoide bei Infusionsreaktionen, Allopurinol, Hydrierung, Diuretika bei Tumolyse-Syndrom

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

Kontrollen Peripheres Blutbild, Elektrolyte, Retentionswerte, Harnsäure, Leberwerte, Gesamtprotein, Albumin, Paraproteindiagnostik

Dosisreduktion keine Dosisreduktion erlaubt

Cave **Daratumumab:** Infusionsbedingte Reaktionen möglich

Wechselwirkungen keine gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren, gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Ketoconazol, Ritonavir) vermeiden, falls gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren nicht vermeidbar: engmaschige Überwachung und ggf. Dosisreduktion für Bortezomib, gleichzeitige Anwendung von NSAIDs möglichst vermeiden

Wiederholung Zyklus 1: Tag 22. d22 = Start Zyklus 2

Zyklus 2-8: Tag 22.

Zyklus 9-n: Tag 29. bis Progression oder inakzeptable Toxizität

adaptiert nach: Lokhorst H.M. et al N Engl J Med. 2015;373:1207-19; Phipps C. et al Ther Adv Hematol. 2015 Jun;6(3):120-127

Literatur

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: E85

Indikation: AL Amyloidose

060509_29 VCD Amyloidose

Hinweis: Bortezomib/Cyclophosphamid/Dexamethason

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1, 8, 15	1-0-0-0	Cyclophosphamid	350 mg/m ²		p.o.		vor dem Frühstück mit ausreichend Flüssigkeit, auf regelmäßige Blasenentleerung achten. Auch als i.v. Gabe möglich
1, 8, 15	0	Bortezomib	1,3 mg/m ²	unverdünt	s.c.	B	
1, 8, 15, 22	1-0-0-0	Dexamethason	40 mg abs.		p.o.		nach dem Frühstück



Wiederholungsinfo: 6 - 8 Zyklen

Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	[...]	Wdh: 29	
Bortezomib																									
Cyclophosphamid																									
Dexamethason																									

Flüssigkeitszufuhr 2 Liter/Tag p.o.

Achtung: Anikonzepion in gebärfähigem Alter
Spermiengkryokonservierung bei Kinderwunsch

Patientenhinweis: potentielle Interaktion von grünem Tee und Bortezomib nicht ausgeschlossen: keine Einnahme von grünem Tee bzw. -Kapseln an Bortezomib-Tagen empfohlen, bzw. dieses ganz unter Bortezomib-Therapie vermeiden.

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1, 8, 15	1-0-0-0	Granisetron/Kevatril®	2 mg		p.o.		1h vor Cyclophosphamid
1-28	1-0-0-0	Aciclovir/Zovirax®	400 mg		p.o.		kontinuierlich
1-28	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Montag, Mittwoch, Freitag

Bedarfsmedikation

- FN-Risiko: Loperamid/Imodium®; Granisetron/Kevatril®; Sucralfat/Ulcogant®, Pantoprazol/Pantozol®, Erythropoetin (Epoetin alfa)
- Kontrollen: 10-20% → je nach Risikoabwägung als Primärprophylaxe, bei FN im 1. Zyklus als Sekundärprophylaxe, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF
- Dosisreduktion: Peripheres Blutbild, Elektrolyte (inklusive Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺), Retentionswerte, Harnsäure, Leberwerte: GOT, GPT, gamma-GT, AP, Gesamteinprotein, Albumin, Paraproteindiagnostik, Blutzucker, Blutdruck, Neurotoxizität, TTP-Analyse, Urinsedimentkontrolle, ausreichende Diurese, periphere Neuropathie, EKG
- Cave: siehe auch Dosismodifikationstabelle: **Bortezomib**: siehe Memokasten, > 85 Jahre 2x/Monat; **Dexamethason**: > 75 Jahre DR auf 20mg; **Cyclophosphamid**: 65-75 Jahre DR auf 300mg/m², > 75 Jahre DR auf 50mg/d d1-21 oder 50mg/d jeden 2. Tag d1-21
- Erfolgsbeurteilung: **Grapefruitsaft vermeiden** analog Plasmazytom/Amyloidose Verlaufsparemtern
- Wiederholung: Tag 29. 6 - 8 Zyklen
- Literatur: adaptiert nach: G Palladini et al. Blood 126(5):612-615; 2015; A Jaccard et al. Haematologica 99(9):1479-1485;2014;

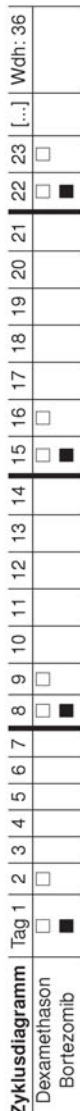
Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.
ICD-10: E85

VD Amyloidose
Indikation: AL Amyloidose

Hinweis: Bortezomib/ Dexamethason

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1, 8, 15, 22	0	Bortezomib	1,3 mg/m ²		s.c.	B	
1-2, 8-9, 15-16, 22-23	1-0-0-0	Dexamethason	8 mg		p.o.		



Patientenhinweis: potentielle Interaktion von grünem Tee und Bortezomib nicht ausgeschlossen: keine Einnahme von grünem Tee bzw. -Kapseln an Bortezomib-Tagen empfohlen, bzw. dieses ganz unter Bortezomib-Therapie vermeiden.

Wiederholungsinfo: für max 8 Zyklen bzw. bei klarem klinischem Nutzen auch längere Therapiedauer möglich.

Dosisreduktion hämatologische Toxizität (insbesondere Thrombopenie)	Bortezomib
Grad 1: keine DR	Grad 1: keine DR
Grad 2: keine Dosisreduktion (DR)	Grad 1+2: DR 1mg/m ² oder Gr 2: DR 1mg/m ²
Grad 3: keine DR, ggf. Transfusion, Behandlungsrisiko abwägen	Grad 2+3: Schmerzen dann 0,7mg/m ² u. 1x wöchentlich
Grad 4: Pause, Beginn mit 25% DR nach Erholung	Grad 4: Abbruch

Pamidronat 60mg i.v. alle 4 Wochen über 2-3h (Anfang mit Woche 3)

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Einzelosis pro Gabe	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-35	1-0-0-0	Aciclovir/Aciclovir ratio®	400 mg		p.o.		kontinuierlich
1-35	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Montag, Mittwoch, Freitag

Bedarfsmedikation Loperamid/Imodium®; Pantoprazol/Pantozol®, Sucralfat/Ulcogant®
FN-Risiko < 10% -> je nach Risikoabwägung, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF
Kontrollen Blutbild, Klinische Chemie, TTP-Analyse, Pariser Schema, Karnofsky Performance Status, Paraproteindiagnostik (Serum und Urin), Neurotoxizität > Grad 3 Infektion
Dosisreduktion Bortezomib s.c.: siehe Memokasten, >85Jahre 2x/Monat
Bemerkungen Bortezomib s.c.: signifikante Reduktion der PNP *2-4 im Vergleich zur i.v. Gabe; s.c. Injektion an wechselnden Injektionsstellen des Abdomens/der Oberschenkel.
Erfolgsbeurteilung analog Plasmozytom/Amyloide Verlaufsparemetern
Wiederholung Tag 36. für max 8 Zyklen bzw. bei klarem klinischem Nutzen auch längere Therapiedauer möglich.
Literatur adaptiert nach: Kasritlis E. et al., JCO 2010; 28:1031-7; Reece D.E. et al., Blood. 2011; 118:865-73.

