

Leitlinie für Tumorthapeutika und standardisierte Begleittherapien

Medizinische Leitlinie

Leitlinie erstellt von:	Edith Pernkopf (TZ), Ansgar Weltermann (TZ)
Leitlinie geprüft von:	Beatrix Murauer (SK); Georg Schreil (PEK); Jörn Decker (RO); Michael Schiffer (SK); Michael Girschikofsky (OKL); Brigitte Haslehner (PEK); Irene Strassl (OKL); Andreas Seiringer (SK); Doris Wieland (OKL); Ernst Rechberger (RI); Michaela Tischler (RI); Gregor Aschauer (OKL); Christoph Balber (OKL BHS); Margarete Moyses (OKL)
Fachliche Freigabe:	Edith Pernkopf Revision vom 22.06.2022

Diese Leitlinie ist eine Grundlage für die Diagnostik und Therapie innerhalb des Tumorzentrums Oberösterreich und erhebt nicht den Anspruch auf Vollständigkeit.

Darüberhinaus von den jeweiligen Fachgesellschaften festgelegte Qualitätsstandards sind dem Stand der Wissenschaft entsprechend enzu beziehen.

Inhaltsverzeichnis

1	Allgemeines	3
2	Allgemeine Dosierungsempfehlungen.....	4
3	Tumorthapeutika.....	5
3.1	Anthrazykline	5
3.2	Bleomycin	7
3.3	Capecitabine	8
3.4	Carboplatin	8
3.5	Carmustin	9
3.6	Cisplatin.....	10
3.7	Cyclophosphamid	12
3.8.	5-Fluoruracil	12
3.9	Ifosfamid.....	13
3.10	Methotrexat.....	13
3.11	Pegaspargase (peg-Asparaginase)	13
3.12	Vinblastin	16
3.13	Vincristin	16
3.14	Vindesin.....	17
4	Textbausteine für CATO	18
4.1	Zytostatika	18
4.2	Antikörper-Therapien	29
4.3	Spülungen	38
4.4	Monitorstufen.....	38
5.	Begleittherapien	39
5.1	Textbausteine für Antiemese	39
6	Literatur	40

1 Allgemeines

Die Empfehlungen dieser Leitlinie bezieht sich primär auf die Datenbank Cato im Bereich der Regionalkliniken der ooeg und des Ordensklinikums Linz Elisabethinen. Sie gelten je nach Umsetzbarkeit auch für die anderen Datenbanken (Onkodoc, Zenzy) im Tumorzentrum OÖ.

Basierend auf der SOP „*Datenpflege onkologischer Therapien in Cato*“ wird in der vorliegenden Richtlinie der spezifische Umgang mit medikamentösen Tumorthapien geregelt. Die Regelungen umfassen

- (1) Hinterlegte Formeln zur korrekten Dosierung spezifischer Medikamente
- (2) Kumulativ- und Maximaldosierungen
- (3) Vorgegebene Applikationsformen einzelner Substanzen
- (4) Präventivmaßnahmen zur Vermeidung von Toxizität
- (5) Regeln zur Dosisanpassung in speziellen Situationen

Ziel der Leitlinie ist auch, die in den Zytostatikadatenbanken vorhandenen Einzelsubstanzen und Regime so abzubilden, dass mit Hilfe standardisierter Textbausteine eine sichere Anwendung der besonders applikationskritischen Substanzen und der Begleittherapie in der Routine gewährleistet wird.

Die Leitlinie ersetzt nicht die spezifische Fachkenntnis zu den verschiedensten Substanzen und kann nur einen Leitfaden für die Ärzte darstellen. In (medizinisch) begründeten Fällen kann bzw. muss von der vereinbarten Leitlinie abgewichen werden. Diese Abweichung ist jedenfalls zu dokumentieren.

Falls Fehler, Beinahe-Fehler oder Unklarheiten aus den in den Zytostatikadatenbanken hinterlegten Informationen entstehen, sind diese unverzüglich dem Tumorzentrumsleiter, Tumorzentrumskoordinator oder der pharmazeutischen Koordinatorin zu berichten.

Bei der Anlage eines neuen Medikamentes in Cato oder eines Protokolls, welches neue Substanzen enthält, ist auf die oben genannten Punkte (1) – (5) zu achten. Die Erstellung einer Empfehlung zum jeweiligen Medikament (Max. Einzel- und Kumulativdosis, Trägerlösung und Verdünnungskonzentration, minimale Applikationsdauer) erfolgt durch definierte Pharmazeuten oder Fachärzte im Tumorzentrum. Die Empfehlungen erfolgen gemäß dem Zulassungstext der Substanzen.

2 Allgemeine Dosierungsempfehlungen

Dosierung bei Über-/Untergewicht — Es gibt derzeit keine Daten, die eine erhöhte Toxizität für unter- oder übergewichtige Patienten nahelegen, die eine medikamentöse Tumorthherapie basierend auf dem aktuellen Körpergewicht erhalten. Insbesondere bei kurativem Therapieansatz sollte keine Dosisreduktion erfolgen. Ausnahme ist einzig eine Empfehlung zur Dosisanpassung bei Gabe von Carboplatin, wo über Limitierung des Serumkreatinins auf minimal 0,7 eine automatische Begrenzung auch bei höherem Körpergewicht erfolgt. In CATO wird daher keine Dosisreduktion/-begrenzung für über-/untergewichtige Patienten hinterlegt.

Tumorthherapie bei älteren/geriatrischen Patienten — Die grundlegenden Prinzipien der Tumorthherapie gelten auch für ältere Patienten. Zu berücksichtigen ist eher das biologische Alter als das chronologische Alter. Das Serumkreatinin ist kein zuverlässiger Parameter bei älteren Patienten und sollte immer mittels Bestimmung/Berechnung der GFR abgeschätzt werden.

Vorbestehende chronische Leber- oder Nierenerkrankungen — Substanzspezifische Dosisanpassungen sind gemäß der Fachinformation durchzuführen. Weiterführende Informationen bzgl. Hepatotoxizität und Dosisanpassung zu einzelnen Substanzen:

- [UpToDate: Hepatotoxicity and dose modification in patients with liver disease](#)

Weiterführende Informationen bzgl. Nephrotoxizität und Dosisanpassung zu einzelnen Substanzen:

- [UpToDate: Chemotherapy related nephrotoxicity and dose modification in patients with renal insufficiency](#)
- [Das Blaue Buch 2020](#)
- [Dose recommendations for Systemic Anti-Cancer Therapy in hepatic and renal impairment \(Lancet 2019\)](#)
- Empfehlungen für Dialyse-Patienten: Janus N, Proposal for dosage adjustment and timing of chemotherapy in hemodialyzed patients. *Annals of Oncology* 21: 1395–1403, 2010
- <https://www.dosing.de/nierelst.php> (Uniklinik Heidelberg)

3 Tumortheraeutika

3.1 Anthrazykline

Die Anthrazyklin-induzierte Toxizität ist dosisabhängig und kann während der Therapie, aber auch noch Monate bis Jahre nach Ende der Therapie auftreten. UpToDate: „There is variable sensitivity to anthracyclines among patients, with some tolerating doses as high as 1000 mg/m², and others experiencing cardiotoxicity at doses lower than 300 mg/m². Therapy can be stopped at a lower cumulative dose if there is evidence of cardiotoxicity. Conversely, treatment to higher cumulative doses may be possible in the absence of cardiotoxicity, if indicated for tumor management.“

Risikofaktoren für Anthrazyklin-Kardiotoxizität sind u.a. Alter, Herz-Kreislaufkrankung, frühere oder gleichzeitige mediastinale/perikardiale Strahlentherapie, Polychemotherapie (v.a. mit Paclitaxel oder Trastuzumab), vorangegangene Anthrazyklintherapie.

Um das Risiko einer Anthrazyklin-induzierten Herzinsuffizienz mit normaler LVEF unter 5% der behandelten Patienten zu halten, sind folgende Kumulativedosen nicht zu überschreiten:

Substanz	In Cato hinterlegte kumulative Dosis (lt. Fachinformation)	Dosisabhängiges Risiko einer Herzinsuffizienz in Abhängigkeit von Kumulativedosen (UpToDate, Fachinfo)
Daunorubicin	550 mg/m ² 400 mg/m ² in adults receiving chest irradiation	0,14% bei <400 mg/m ² 7% bei <550 mg/m ² 18% bei > 700 mg/m ²
Doxorubicin	550 mg/m ² (max Einzeldosis 75 mg/m ²)	1-2% bei < 300 mg/m ² 3-5% bei 400 mg/m ² 5-8% bei < 450 mg/m ² 6-20% bei 500 mg/m ²
Mitoxantron	140 mg/m ²	subclinical decline in LVEF 13% overt cardiac failure 3%
Epirubicin	900 mg/m ² (max Einzeldosis 120mg/m ²)	1-11% bei > 900 mg/m ² Ausnahme: Protokoll BREAST - LL - IDD-ETC: Teil 1: Epirubicin (150), 3 Zyklen q2w
Idarubicin (iv)	120 mg/m ²	5% bei iv-Dosierungen von 150 - 290 mg/m ²
Caelyx (Liposomales pegyliertes Doxorubicin)	450 mg/m ² ; bei höheren Dosierungen LVEF vor jeder weiteren Gabe bzw. jede weitere 100 mg/m ²	2% bei > 900 mg/m ²
Myocet (Liposomales Doxorubicin)	550 mg/m ² ; bei höheren Dosierungen LVEF vor jeder weiteren Gabe bzw. jede weitere 100 mg/m ²	2% bei > 900 mg/m ²
Vyxeos (Liposomales Daunorubicin und Cytarabin)	Regelmäßige Kontrollen der LVEF. Falls eine kumulative Berechnung der Anthrazyklindosis vorgesehen ist, sollte sich die Dosisgrenzen an der von konventionellem Daunorubicin orientieren.	Es liegen keine Daten vor.

* Die maximale kumulative Anthrazyklin-Dosis sollte, wenn klinisch vertretbar, bei konkomitanter kardiovaskulärer Erkrankung, mediastinaler Bestrahlung und bei älteren Patienten um bis zu 25% niedriger angesetzt werden.

Berechnung der Kumulativdosierung bei Therapie mit verschiedenen Anthrazyklinen:

Die Berechnung der kumulativen Dosis über alle verabreichten Anthrazykline erfolgt durch Addition der prozentuell erreichten kumulativen Dosen der verschiedenen Anthrazykline:

Beispiel:

Patient mit NHL hat 6 Zyklen R-CHOP und 2 Zyklen IVE erhalten:

- R-CHOP = 6 x 50mg/m² Doxorubicin = 300mg/m² = **55% kumulative erlaubte Anthrazyklindosis (300/550)**
- IVE = 2 x 50mg/m² Epirubicin = 100mg/m² = **11% kumulative erlaubte Anthrazyklindosis (100/900)**

Die kumulativ erreichte Anthrazyklindosis beträgt somit: 55% + 11% = **66%**

Präventive Maßnahmen

Erwartetes Überschreiten der kumulative Anthrazyklin-Dosen aufgrund der Erkrankung

Liposomales Anthrazyklin oder eine Verlängerung der Infusionsdauer kann bei Erkrankungen sinnvoll sein, wo ein Überschreiten der kumulativen Maximaldosis typisch ist (metastatic breast cancer, advanced/refractory ovarian cancer, multiple myeloma, and AIDS-related Kaposi sarcoma). Nachteil: Höheres Risiko für Mukositis und Hand-Fuß-Syndrom.

Normale LVEF (>50%) bei Therapiestart und keine kardialen RF (s.o.) oder Herzerkrankung

- Engmaschige klinische Verlaufsbeobachtung bzgl. Herzinsuffizienzsymptomen
- Prophylaktisch β -Blocker und ACE-Hemmer/AT-Blocker sind vermutlich wenig kardioprotektiv.

Normale LVEF (>50%) bei Therapiestart, jedoch präexistente kardiale Risikofaktoren (s.o.) oder Herzerkrankung

- Engmaschige klinische Verlaufsbeobachtung bzgl. Herzinsuffizienzsymptomen
- Optimale Blutdruck- und Lipideinstellung
- Bei erhöhtem kardialen Risiko und vorbestehender kardialer Erkrankung kann eine anthrazyklinfreie Therapie oder ein liposomales Anthrazyklin überlegt werden. Dexrazoxane ist kein Standardmedikament zur Vermeidung einer Kardiotoxizität.
- **Die infusionale Applikation von Anthrazyklin über 6-24 Stunden scheint das Risiko einer Kardiotoxizität im Vergleich zur Bolusgabe (15 min) deutlich zu senken.** (Nachteile sind ein höheres Paravasatrisiko, vermehrte Mukositiden und eine stärkere Knochenmarkssuppression)

Asymptomatischer Patient, jedoch LVEF bei Therapiestart >40% und <50%, keine präexistenten kardialen Risikofaktoren (s.o.) oder Herzerkrankung

- Risiko-Nutzen Analyse über Benefit einer Anthrazyklin-hältigen Therapie
- Optimale Blutdruck- und Lipideinstellung
- ACE-Hemmer/AT-Blocker und β -Blocker vor Start der Anthrazyklintherapie
- **Die infusionale Applikation von Anthrazyklin über 6-24 Stunden scheint das Risiko einer Kardiotoxizität im Vergleich zur Bolusgabe (15 min) deutlich zu senken.** (Nachteile sind ein höheres Paravasatrisiko, vermehrte Mukositiden und eine stärkere Knochenmarkssuppression)
- **LVEF-Monitoring: Anthrazyklin-Stop, wenn LVEF um mehr als 10% vom Ausgangswert abfällt**

Herzinsuffizienz mit LVEF $\leq 40\%$ bei Therapiestart

Anthrazyklin-hältige Therapie ist eher zu vermeiden (im Einzelfall kann Therapie sinnvoll sein). Falls Anthrazyklin-Therapie vorgesehen ist:

- Optimale Blutdruck- und Lipideinstellung
- ACE-Hemmer/AT-Blocker und β -Blocker vor Start der Anthrazyklintherapie
- **Die infusionale Applikation von Anthrazyklin über 6-24 Stunden scheint das Risiko einer Kardiotoxizität im Vergleich zur Bolusgabe (15 min) deutlich zu senken.** (Nachteile sind ein höheres Paravasatrisiko, vermehrte Mukosiden und eine stärkere Knochenmarkssuppression)
- **LVEF-Monitoring: Anthrazyklin-Stop, wenn LVEF um mehr als 10% vom Ausgangswert abfällt**

Vorgehen bei Verschlechterung der LVEF um $>10\%$ (-15%)

- Passagere Pause oder Stop des Anthrazyklins, insbesondere bei LVEF $< 26\%$
- Start Herzinsuffizienztherapie (falls nicht bereits begonnen)
- Neuerliche Nutzen-Risikoabschätzung der Anthrazyklin-hältigen Therapie bei asymptomatischer Herzinsuffizienz

3.2 Bleomycin

Das Risiko einer Bleomycin-induzierten Lungenschädigung ist bei Patienten ab dem 70. Lebensjahr und bei einer kumulativen Dosis von > 400 Einheiten (E) deutlich erhöht. **WICHTIG:** 1 Einheit (USP) = 1 mg (biologische Aktivität) = 1.000 IE (international units). **In CATO erfolgt die Dosierung in „mg“.**

Um das Risiko einer Lungentoxizität gering zu halten, sollten folgende altersabhängige kumulative Dosierungen für Bleomycin nicht überschritten werden:

Alter in Jahren	Gesamtdosis (mg)	Gesamtdosis (mg) pro m^2 KOF	Dosis (mg) pro Woche	Dosis (mg) pro Woche pro m^2 KOF
< 60	400	225	30-60	17-34
60-69	200 - 300	115 - 170	30-60	17-34
70-79	150-200	85 - 115	30	17
≥ 80	100	55	15	9

In Cato ist eine kumulative Dosis $225 \text{ mg}/m^2$ KOF (auf Protokollebene) hinterlegt. Da Bleomycin zu ca. 45% resorbiert wird, sind intrapleurale Applikationen in die kumulativen Gesamtdosen einzubeziehen.

Die in CATO (auf Protokollebene) hinterlegte maximale Einzeldosis beträgt $25 \text{ mg}/m^2$ KOF. Der anfordernde Arzt hat darauf zu achten, dass eine max. Wochendosis von $34 \text{ mg}/m^2$ KOF nicht überschritten wird. Ausnahmen sind hochdosierte Protokolle für Hodentumor, z.B. GETUG 13 mit 2 Zyklen Bleomycin (25 mg absolut pro Tag, kontinuierliche Infusion für 5 Tage (d10-14) (PMID 25456363).

Bei allen Patienten ist vor Bleomycin eine Anamnese bzgl. Lungenerkrankungen erforderlich. Gerade bei geplanten hohen kumulativen Dosierungen, höherem Lebensalter und Lungenvorerkrankungen sollte als Ausgangsbefund eine Lungenfunktion und Messung der

Diffusionskapazität vor Therapiestart erfolgen. Patienten sollten über Symptome einer Pneumonitis/Fibrose informiert und monitiert werden (Husten, Luftnot, Fieber).

3.3 Capecitabine

Die Therapie-assoziierte Letalität bei Applikation 5-FU hältigen Tumorthapien liegt bei 0,2-1,0%. Eine mögliche Ursache für schwere, therapieassoziierte Nebenwirkungen ist der genetisch bedingte Mangel an Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD), einem für den Abbau von 5-FU verantwortlichen Enzym. Zugrunde liegen Varianten im Dihydropyrimidin-Dehydrogenase Gen (DPYD).

Vor dem Hintergrund, dass bis zu 9% der Patienten europäischer Herkunft eine DPD-Genvariante tragen, die zu einer verminderten Aktivität führt, und ca. 0,5% einen vollständigen Enzymmangel aufweisen, wurde von der EMA die Empfehlung ausgesprochen, alle Patienten vor einer systemischen Therapie mit FU-haltigen Arzneimitteln 5-Fluorouracil (5-FU), Capecitabin und Tegafur auf einen DPD-Mangel zu testen. Im Tumorzentrum OÖ wurde vereinbart, sich an das empfehlende Vorgehen der DGHO zu halten:

- Positionspapier der DGHO zur DPD Testung

Die molekulare Analytik erfolgt über das LMGD im Ordensklinikum Linz und kann über folgendes Formular angefordert werden:

- Zuweisung zum Nachweis der DPYD-Varianten

Brivudin: Die Kombination von Brivudin und Fluoropyrimidinen (z.B. Capecitabin, 5-Fluorouracil, Tegafur), die auf einer Hemmung der Dihydropyrimidin-Dehydrogenase durch Brivudin beruht, ist potentiell tödlich. Daher gilt:

- Unter laufender medikamentöser Tumorthapie mit Capecitabine oder anderen 5-FU-Präparaten ist die Gabe von Brivudin absolut kontraindiziert.
- Bei vorangegangener Brivudingabe müssen mindestens 4 Wochen Abstand vor Start einer Therapie mit Capecitabine oder einem anderen 5-FU eingehalten werden.

Bei Patienten, die Capecitabine erhalten, sollte die Notwendigkeit der Gabe eines Protonenpumpenhemmers überprüft werden (Es gibt Studien, die auf eine verminderte Bioverfügbarkeit bei gleichzeitiger Gabe hinweisen).

Literatur siehe Anhang

3.4 Carboplatin

Aufgrund der geringen Korrelation zwischen der GFR und der Körperoberfläche reduziert eine AUC-basierte Dosierung für Carboplatin das individuelle Risiko einer Über-/Unterdosierung. **Dosisanpassungen sind bei einem BMI >25 kg/m² und bei Niereninsuffizienz (s.u.) zu überlegen.**

Um Überdosierungen zu vermeiden, sind die folgenden maximalen Dosierungsgrenzen für Carboplatin in CATO hinterlegt:

- $AUC\ 8 = 8 \times (125+25)\ mg = 1200\ mg$
- $AUC\ 7 = 7 \times (125+25)\ mg = 1050\ mg$
- $AUC\ 6 = 6 \times (125+25)\ mg = 900\ mg$
- $AUC\ 5 = 5 \times (125+25)\ mg = 750\ mg$
- $AUC\ 4 = 4 \times (125+25)\ mg = 600\ mg$

Die Nierenfunktionsparameter, die zur Berechnung der AUC herangezogen werden, dürfen nicht älter als 5 Tage sein (Kreatininclearance aus dem Harn, händisch eingetragene GFR (= GFR Arzteingabe), Serumkreatinin).

Die Cockcroft-Gault-Formel⁴ berechnet sich wie folgt:

$GFR = [(140 - \text{Age}) / \text{Serumkreatinin}] * (\text{Gewicht} / 72)$ (Ergebnis multipliziert mit 0,85 falls weiblich)

Um Überdosierungen zu vermeiden, wird die Cockcroft Gault Formel in Cato auf max.125ml/min begrenzt -> (GFR max.125ml/min).

Bestimmung der Carboplatindosierung nach der Calvert-Formel:

Carboplatin Dosis (mg) = Target AUC * (GFR + 25).

Zur Berechnung der AUC werden die Nierenfunktionsparameter in folgender Reihenfolge herangezogen:

1. Arzteingabe GFR
2. Kreatininclearance aus dem Harn
3. GFR max.125ml/min (GFR Cockcroft Gault begrenzt auf max.125ml/min)

Die hierzu in CATO hinterlegte Programmierung lautet:

$AUC = \{GFR \text{ Arzteingabe} | \text{Kreatininclearance (Harn sammeln)} | GFR (\text{max.125ml/min})\} + 25$

Anmerkung:

Das minimale Serumkreatinin zur Berechnung der GFR ist in CATO mit 0,7 mg/dl hinterlegt, das maximale mit 9,9 mg/dl. In Cato werden Serumkreatininwerte unterhalb 0,7, die mittels Schnittstelle aus dem SAP übertragen werden mit Hilfe einer Formel automatisch auf 0,7 aufgerundet (Befundwert Serumkreatinin Cut off 0,7).

Durch Begrenzung der GFR auf maximal 125 ml/min wird automatisch eine Begrenzung der Carboplatindosis bei hohem Körpergewicht durchgeführt. Bei einem **BMI > 25 kg/m²** kann alternativ die Carboplatindosis auch mit einem adaptierten Gewicht berechnet werden: (adjusted weight [kg] = [(actual weight - ideal weight) x 0.40] + ideal weight). Für die Berechnung des idealen bzw. adaptierten Körpergewichtes kann folgender Internet-Kalkulator verwendet werden:

[UpToDate-Calculator: Ideal body weight and adjusted body weight for adults](#)

Bei Niereninsuffizienz erfolgt die Dosisanpassung für Carboplatin gemäß des Zulassungstextes (41 – 59 ml/min: 250 mg/m² i.v. am 1.Tag; 16 – 40 ml/min: 200 mg/m² i.v. am 1.Tag). Die angeführten Dosierungsempfehlungen beziehen sich auf den ersten Therapiekurs. Für die Folgedosierungen sind die individuelle Verträglichkeit sowie das Ausmaß der Myelosuppression ausschlaggebend. **In CATO kann die absolute Dosierung über „modifizieren“ eingegeben werden.** Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≤15 ml/min kann die Carboplatin-Gabe nicht empfohlen werden, da entsprechende Erfahrungen fehlen.

3.5 Carmustin

Carmustin ist mit einer dosisabhängigen Lungenschädigung assoziiert. Das Risiko steigt meist erst bei kumulativen Dosierungen über 1.400 mg/m² KOF deutlich an. Gerade bei hohen

Dosierungen kann eine pulmonale Schädigung (interstitielle Pneumonie) bereits 1-3 Monate nach Anwendung auftreten. Eine Fibrose kann jedoch auch erst 10-20 Jahre nach Camustin klinisch manifest werden.

Bei allen Patienten ist vor Carmustingabe eine Anamnese bzgl. Lungenerkrankungen erforderlich. Gerade hohe kumulative Dosierungen und pulmonale Risikofaktoren, insbesondere Lungenvorerkrankungen, FVC <70% und DLCO <70% gehen mit einem erhöhten Fibrosiserisiko einher.

Bei hohen Carmustindosierungen (z.B. im Rahmen der Konditionierung bei Stammzelltransplantation) sollte als Ausgangsbefund eine Lungenfunktion und Messung der Diffusionskapazität vor Therapiestart erfolgen. Patienten sollten über entsprechende Symptome informiert werden (Husten, Luftnot, Fieber).

3.6 Cisplatin

Das akute Nierenversagen bzw. die chronische Verschlechterung der Nierenfunktion ist eine gefürchtete Nebenwirkung von Cisplatin. Mehr als 50 Prozent des Medikamentes wird in den ersten 24 Stunden über den Harn ausgeschieden und die Platin-Konzentration im Nierenkortex ist um ein Vielfaches höher als im Plasma oder in anderen Organen. Durch eine Dosisreduktion von Cisplatin auf unter 100 mg/m² in den heutzutage üblichen Therapieschemata bzw. eine Verteilung von Cisplatin auf mehrere Tage (Reduktion der peak plasma concentration) konnte das Risiko der Nephrotoxizität deutlich gesenkt werden. Eine ausreichende Flüssigkeitssubstitution mit NaCl 0,9% ist eine gesicherte Maßnahme zur Risikoreduktion eines Akuten Nierenversagens, jedoch ist das optimale Volumen nicht bekannt. Eine zu hohe Flüssigkeitszufuhr kann bei den oftmals älteren Patienten das Risiko für eine kardiale Dekompensation erhöhen. Gesichert ist, dass eine Hypomagnesiämie die Nephrotoxizität verstärken kann. Der präventive Einsatz von Mannit ist nicht gesichert.

Irreversible Hörminderung, Tinnitus und Schwindel sind weitere Folgen einer Platin-assoziierten Ototoxizität. Da die Ototoxizität die Lebensqualität von Patienten massiv beeinträchtigt, wird in der Leitlinie dem Aspekt besondere Bedeutung gegeben. Insbesondere Cisplatin führt zu einer teils dosisabhängigen und vor allem irreversiblen Schädigung der Hörleistung. Besonders betroffen sind jüngere Patienten sowie Patienten mit schlecht eingestellter Hypertonie. Studien bei Patienten mit Keimzelltumoren zeigen bei kumulativen Cisplatindosierungen über 300-400mg/m² bei über 50% der Patienten eine symptomatische, persistierende Ohrschädigung (Bokemeyer 1998, Frisina RD 2016), davon 20% eine schwerwiegende Hörminderung.

Risikoassessment und präventive Maßnahmen

1. Erhebung potentieller Risikofaktoren für eine Cisplatin-Nephrotoxizität: vorangehende Cisplatintherapie, vorbekannter Nierenschaden, Hypomagnesiämie, gleichzeitige Paclitaxel-Therapie und Hypoalbuminämie.
2. Eine optimale Blutdruckeinstellung ist Pflicht.
3. Vermeidung einer simultanen Applikation anderer nephrotoxischer bzw. ototoxischer Medikamente, z.B. NSAIDs und Aminoglykoside. Vorsicht bei der Anwendung von Schleifendiuretika!
4. Vermeidung von Therapieschemata mit Cisplatin-Dosierungen über 100 mg/m² pro Zyklus (3-4 Wo).

5. Erstapplikation von Cisplatin nur bei einer GFR (Cockroft-Gault) ≥ 50 ml/min; Ausnahme: wenn im kurativen Setting (v.a. germ-cell tumor) Cisplatin erforderlich ist (wesentlich höhere Effektivität als Carboplatin), sollte eine reduzierte Cisplatin-Dosis zur Anwendung kommen (Aronoff, American College of Physicians; 2007, p 97, 170: CrCl 10 to 50 mL/minute: 75% of dose; CrCl <10 mL/minute: 50% of dose; Hemodialysis: 50% of dose posthemodialysis)
6. Ein Tonaudiogramm wird vor der ersten Cisplatingabe durchgeführt. In weiterer Folge erfolgt vor jeder weiteren Gabe eine Höranamnese (Hörminderung, Tinnitus, Vertigo). Sollte diese eine subjektive Hörminderung ergeben, ist ein Tonaudiogramm anzufertigen. Im Falle eines toxischen Hörschadens ist dieser laut CTCAE zu dokumentieren und ab CTCAE 2 Cisplatin zu beenden. Eine vorbestehende Hörschädigung (Hörgeräteträger oder unversorgter Patient bei Hörgeräteindikation) ist keine absolute Kontraindikation gegen Cisplatin. Bei vorbestehender Hörschädigung sollte bei Cisplatin Dosierungen >70 mg/m² KOF eine Aufteilung auf 2 Tagesdosen erfolgen und in diesem Fall sollte vor jedem Zyklus ein Tonaudiogramm angefertigt werden.
7. Der protektive Nutzen von Natriumthiosulfat ist nicht gesichert, kann aber erwogen werden (Freyer DR, et al., Lancet Child Adolesc Health. 2020).
8. Carboplatin ist weniger ototoxisch als Cisplatin, so dass bei bestehender Hörminderung je nach Indikation und klinischer Dringlichkeit Carboplatin anstelle von Cisplatin überlegt werden kann. Eine Oxaliplatin-assoziierte Hörminderung ist selten. (siehe Kapitel 4).

CTCAE-Classification version 5

	CTC 1°	CTC 2°	CTC 3°	CTC 4
Hearing Loss	Monitoring Program (on a 1, 2, 4, 3, 6, and 8 kHz audiogram): Threshold shift of 15 - 25 dB averaged at 2 contiguous test frequencies in at least one ear Subjective change in hearing in the absence of documented hearing loss;	Monitoring Program (on a 1, 2, 3, 4, 6, and 8 kHz audiogram): Threshold shift of >25 dB averaged at 2 contiguous test frequencies in at least one ear; Hearing loss with hearing aid or intervention not indicated; limiting instrumental ADL;	Monitoring Program (on a 1, 2, 3, 4, 6, and 8 kHz audiogram): Threshold shift of >25 dB averaged at 3 contiguous test frequencies in at least one ear; therapeutic intervention indicated; Hearing loss with hearing aid or intervention indicated; limiting self care ADL;	Decrease in hearing to profound bilateral loss (absolute threshold >80 dB HL at 2 kHz and above); nonservicable hearing
Tinnitus	Mild symptoms; intervention not indicated	Moderate symptoms; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL	
Vertigo	Mild symptoms; intervention not indicated	Moderate symptoms; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL	

Besondere Situationen

- Bei Vorhandensein von Risikofaktoren (siehe Punkt 1) kann das Flüssigkeitsvolumen auf bis zu 3000 ml angehoben werden.
- Bei einer Kreatininverschlechterung sollte Cisplatin erst fortgeführt werden, wenn die GFR (Cockroft-Gault) >50 ml/min beträgt. Bei fehlender Besserung der Nierenfunktion sollte ein Therapiewechsel (z.B. auf Carboplatin) vorgenommen werden (Ausnahme Keimzelltumor: siehe 3.5.4).
- Die Therapie mit Cisplatin sollte bei Auftreten eines akuten Nierenversagens beendet werden, definiert als ein Anstieg des Kreatinins um mehr als 50% vom Ausgangswert oder einer Abnahme des Harnvolumens auf unter 3 ml/kg KG in den ersten 6 Stunden nach Cisplatin (bei 75 kg KG Abnahme des Harnvolumens auf unter 225 ml).

Im Tumorzentrum OÖ ist ein einheitlicher Standard zur Nephroprotektion bei Cisplatin-hältigen Chemotherapieschemata (Cato-Datenbank Vöcklabruck, Steyr) etabliert, der sich an den

internationalen Empfehlungen orientiert. Zur Vermeidung einer Nephrotoxizität wird in CATO allen Cisplatin-hältigen Therapieschemata ein standardisiertes Flüssigkeitsregime hinterlegt (Kapitel 4).

3.7 Cyclophosphamid

Zur Vermeidung einer Harnwegstoxizität wird in CATO allen Cyclophosphamid-hältigen Therapieschemata mit einer Dosierung $> 1\text{g}/\text{m}^2$ standardmäßig eine Prophylaxe mit Uromitexan (Mesna) hinterlegt.

Dieses Vorgehen gilt auch für **mehrtägige** Cyclophosphamidgaben mit täglichen Dosierungen $< 1\text{g}/\text{m}^2$.

Bei oraler Gabe von Uromitexan ist die doppelte Dosis von iv-Uromitexan zu verwenden (Uromitexan (mg) = 40% der Cyclophosphamid-Gesamtdosis (mg)). Die Einnahme erfolgt 2 Stunden vor sowie 2 Stunden und 6 Stunden nach Ifosfamid. Uromitexan Filmtabletten (400 mg Tbl) können in gleiche Dosen geteilt werden. Es wird empfohlen, jeweils auf die nächsthöhere Dosis aufzurunden (in 200 mg Schritten). Die Tabletten sollten mit genügend Flüssigkeit eingenommen werden.

3.8. 5-Fluoruracil

Die Therapie-assoziierte Letalität bei Applikation 5-FU hältigen Tumorthapien liegt bei 0,2-1,0%. Eine mögliche Ursache für schwere, therapieassoziierte Nebenwirkungen ist der genetisch bedingte Mangel an Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD), einem für den Abbau von 5-FU verantwortlichen Enzym. Zugrunde liegen Varianten im Dihydropyrimidin-Dehydrogenase Gen (DPYD).

Vor dem Hintergrund, dass bis zu 9% der Patienten europäischer Herkunft eine DPD-Genvariante tragen, die zu einer verminderten Enzymaktivität führt, und ca. 0,5% einen vollständigen Mangel aufweisen, hat die EMA die Empfehlung ausgesprochen, alle Patienten vor einer systemischen Therapie mit den FU-haltigen Arzneimitteln 5-Fluorouracil (5-FU), Capecitabin und Tegafur auf einen DPD-Mangel zu testen. Im Tumorzentrum OÖ wurde vereinbart, sich an das von der DGHO empfehlende Vorgehen zu halten:

- [Positionspapier der DGHO zur DPD Testung](#)

Die molekulare Analytik erfolgt über das LMGD im Ordensklinikum Linz und kann über folgendes Formular angefordert werden:

- [Zuweisung zum Nachweis der DPYD-Varianten](#)

Brivudin: Die Kombination von Brivudin und Fluoropyrimidinen (z.B. Capecitabin, 5-Fluorouracil, Tegafur), die auf einer Hemmung der Dihydropyrimidin-Dehydrogenase durch Brivudin beruht, ist potentiell tödlich. Daher gilt:

- Unter laufender medikamentöser Tumorthapie mit 5-FU-Präparaten ist die Gabe von Brivudin absolut kontraindiziert.
- Bei vorangegangener Brivudingabe müssen mindestens 4 Wochen Abstand vor Start einer Therapie mit 5-FU eingehalten werden.

3.9 Ifosfamid

Zur Vermeidung einer Harnwegstoxizität wird in CATO allen Ifosfamid-hältigen Therapieschemata standardmäßig eine Prophylaxe mit Uromitexan (Mesna) hinterlegt.

Achtung: Bei oraler Gabe von Uromitexan ist die doppelte Dosis von iv-Uromitexan zu verwenden (Uromitexan (mg) = 40% der Ifosfamid-Gesamtdosis (mg)). Die Einnahme erfolgt 2 Stunden vor sowie 2 Stunden und 6 Stunden nach Ifosfamid. Uromitexan Filmtabletten (400 mg Tbl) können in gleiche Dosen geteilt werden. Es wird empfohlen, jeweils auf die nächsthöhere Dosis aufzurunden (in 200 mg Schritten). Die Tabletten sollten mit genügend Flüssigkeit eingenommen werden.

3.10 Methotrexat

MTX Applikation über ZVK oder großvolumigen Venflow

- Tägliche Gewichtsmessung/ggf Bilanzierung (Ziel: +0,5-1 kg Körpergewicht); Bei Gewichtszunahme > 1-2 kg Gabe von zusätzlichem Furosemid
- Protonenpumpeninhibitoren (PPI) können die MTX-Ausscheidung verzögern und so zu erhöhten MTX-Plasmaspiegeln führen. Daher wird empfohlen, PPIs 2 Tage vor bis zum Abfall des MTX-Spiegels < 0,25 µmol/l zu pausieren und ggfs. durch H2-Blocker (Famotidin) zu ersetzen.
- Ebenfalls Vorsicht bei gleichzeitiger Anwendung von NSAR, Sulfonylharnstoffe, Valaciclovir oder Antibiotika (Lidaprim, β-Lactam-Antibiotika, Ciprofloxacin).

Harn-Alkalisierung (Ziel-pH $\geq 7,4$): Beginn 4 Stunden vor Start von MTX bis zum Ende der MTX-Spiegelbestimmung (falls < 7,4: 2 MB Uralyt U oder 100 ml NaBic i.v.)

Hydrierung laut Chemotherapieprotokoll

Calciumfolinatrescue inkl. MTX-Spiegelbestimmung laut Protokoll

Bei stark erhöhten MTX-Spiegeln und gleichzeitig klinischer Toxizität Gabe von Carboxypeptidase G2 (Voraxaze®) als Antidot. Merke: Falsch erhöhte MTX-Spiegel können bei einigen Labortests vorkommen.

Die notwendigen Informationen können in der Apotheke EKH erfragt werden (Tel.: 0732/76762460) bzw. finden sich auf der Homepage des Tumorzentrums.

Alternativ: Hämodialyse mit High-Flux-Dialysator (siehe Fachinfo MTX).

3.11 Asparaginase

Es gibt nur wenige Dosisäquivalenzempfehlungen zwischen den verschiedenen Asparaginaseformen. Bei einer Dosierung von peg-Asparaginase (Oncaspar) 2.000 E/m² ist mit einer Wirkdauer von etwa 2-4 Wochen zu rechnen. In diesem Zeitraum ist von einer kompletten Asparagindepletion auszugehen. Aufgrund der kürzeren Halbwertszeit der beiden anderen Asparaginaseformen (E.coli-Asparaginase, Erwinia-Asparaginase) sind häufigere Gaben notwendig, um eine entsprechend langfristige Asparagindepletion zu erreichen.

Spectrila (E.coli Asparaginase) und Erwinase (Erwinia Asparaginase) sind häufig von **Lieferschwierigkeiten** betroffen. Bitte vor Verordnung für einen Patienten in der Apotheke nachfragen.

Hypersensitivitätsreaktionen und „Silent Inactivation“

Aktivitätsmessungen sind bei jedem Asparaginasepräparat erforderlich: Aktivitäten werden in IU/ml bzw. U/l angegeben (0,1 IU/ml entspricht 100U/l).

Hypersensitivitätsreaktionen (Unverträglichkeitsreaktionen) gegen peg-Asparaginase treten bei ca. 20% der Patienten auf. Wenn eine Unverträglichkeitsreaktion mit niedrigen Aktivitätsspiegeln einhergeht (Asparaginase-Aktivität von $<0,1$ IU/ml an Tag 7 oder $<0,02$ IU/ml an Tag 14), ist ein Wechsel auf Erwinase erforderlich (**E.coli Asparaginase ist keine Option!**). Bei gering ausgeprägten Unverträglichkeitsreaktionen CTCAE Grad 1, aber therapeutischen Asparaginasespiegeln an den Tagen 7 und 14 kann die peg-Asparaginase unter erhöhter antiallergischer Therapie weitergegeben werden. Ab CTCAE Grad 2 Hypersensitivitätsreaktionen ist auch bei therapeutischen Asparaginasespiegeln ein Wechsel auf Erwinase vorzunehmen.

Asparaginaseaktivitätsmessungen sind wichtig, um eine „Silent Inactivation“ auszuschließen. Ursache sind neutralisierende Antikörper. Die Asparaginaseaktivität ist abhängig vom Zeitpunkt der Bestimmung nach Asparaginaseapplikation. Folgender Flowchart kann als Entscheidungshilfe bei Silent Inactivation dienen. Ein Wechsel auf Erwinase ist erforderlich (**E.coli Asparaginase ist keine Option!**).

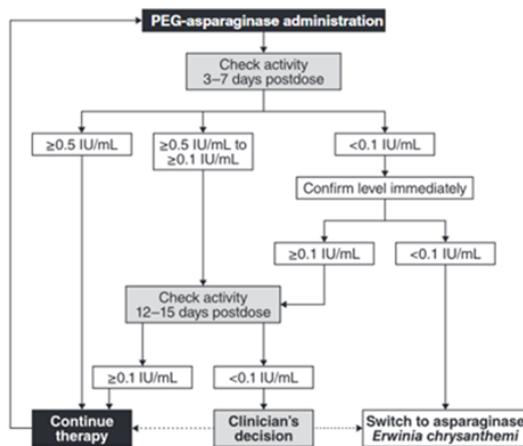


Figure 1. Algorithm for PEG-asparaginase activity monitoring administration. PEG: pegylated.

Patients with day 3–7 PEG-asparaginase activity <0.1 IU/mL should be immediately retested using a new blood draw as soon as possible and switched to asparaginase *E. chrysanthemi* if a second test confirms PEG-asparaginase activity <0.1 IU/mL.

If immediately-retested asparaginase activity levels ≥ 0.1 IU/mL, clinicians should use their judgment to determine if an additional measurement of asparaginase activity at day 12–15 is warranted, or if activity should be reassessed on the subsequent dose.

Patients with day 3–7 PEG-asparaginase activity of 0.1 IU/ml to 0.5 IU/mL should be retested using new blood draw at day 12–15 (dependent on patient's schedule) to check for accelerated clearance.

Patients with asparaginase activity <0.1 IU/mL at day 12–15 are candidates for treatment adjustment based on clinician's decision. Clinicians should account for PEG-asparaginase dose when evaluating day 12–15 asparaginase activity levels.

Recommended treatment adjustments include: Switching patients to asparaginase *E. chrysanthemi* for suspected silent inactivation. Dose modification of PEG-asparaginase for patients with near-threshold PEG-asparaginase activity levels. Patients with day 3–7 PEG-asparaginase activity >0.5 IU/mL may continue therapy as scheduled. To minimize testing burden, therapy may be continued without the need for a second asparaginase activity measurement at days 12–15.

(W. Salzer et al.: Leukemia & Lymphoma, 59:8, 1797-1806)

Auch nach einer ggf. durchgeführten Umstellung auf Erwinase (s.u.) müssen die Messungen durchgeführt werden. Bei Patienten, die mehrere Dosen pro Woche von Erwinia Asparaginase erhalten, sollte die Asparaginaseaktivität bei den geplanten Meßzeitpunkten $\geq 0,1$ IU/mL sein, um eine Silent Inaktivierung auszuschließen. Ziel ist eine Asparaginase-Aktivität $\geq 0,1$ IU/ml über einen der Therapie mit PEG-Asparaginase vergleichbaren Zeitraum (von der Sluis IM, Haematologica 2016).

E.coli Asparaginase

sollte nur in folgenden Situationen eingesetzt werden:

- Nichtverfügbarkeit von peg-Asparaginase und Erwinase
- Fehlende Verfügbarkeit von peg-Asparaginase **und** Silent Inactivation oder Hypersensitivitätsreaktion unter Erwinase

Es ist zu beachten, dass das Risiko von Hypersensitivitätsreaktion höher ist als unter peg-Asparaginase.

- Dosierung: 5.000 E/m² Asparaginase E.coli (Spectrila) (5.000) d 1, 4, 7, 10, 13
- Aktivitätsmessung: d4 und d13 (jeweils vor Gabe der nächsten Dosis)

Bei Substitution von nativer E. coli Asparaginase (Spectrila) durch Erwinia-Asparaginase (Erwinase) beträgt die empfohlene Dosierung 25.000 I.E./m² im Austausch für jede vorgesehene Dosis E. coli Asparaginase (Spectrila, übliche Dosis 5.000 E/m² alle 3 Tage) innerhalb eines Therapiekurses.

Spezifische Vorgaben für einzelne Protokolle:

GMALL- Protokolle:

In den GMALL Konsensusempfehlungen für ALL & LBL 18- 55 Jahre bzw >55 - 75 Jahre (Version 3, 16.10.2017) wird eine Umstellung infolge von Hypersensitivitätsreaktionen oder Silent Inactivation meist in der Konsolidationstherapie erfolgen müssen:

Im Protokoll wird dazu folgende Empfehlung gegeben:

Es werden 2 Dosen peg-Asparaginase durch insgesamt 10 Dosen Erwinia Asparaginase (Crisantaspase, L-Asparaginase aus Erwinia chrysanthemi) ersetzt.

Block HD-MTX/ASP	Dosis PEG-ASP (Therapietag)	Dosis Erwinase	Applikation Erwinase	Therapie-Tage
18-55 Jahre	2.000 U/m ² , i.v., 2h (Tag 2, 16)	20.000 U/m ²	i.v., 1 h	2, 4, 6, 8, 10 16, 18, 20, 22, 24
56-70 Jahre	1.000 U/m ² , i.v., 2h (Tag 2*, 16*)	10.000 U/m ²	i.v., 1 h	2, 4, 6, 8, 10 16, 18, 20, 22, 24

Aktivitätsmessungen:

- **Originalprotokoll (peg-Asparaginase):** Tag 9 (± 2), Tag 16 (± 2), ggf. weitere; (entspricht d+7(± 2) und d+14 (± 2) gerechnet vom Tag der Asparaginase-Gabe). Bei Verdacht auf Silent Inactivation sind zusätzliche Messungen erforderlich.
- **GMALL Empfehlung: Modifiziertes Protokoll (Erwinase):** Tag 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28 jeweils vor der evtl.Erwinase-Gabe an diesem Tag. **In der Praxis** sollten mindestens 4 Messungen erfolgen: Tag **4,10,18, 24**, jeweils vor der Erwinase-Gabe an diesem Tag. Bei Verdacht auf Silent Inactivation sind zusätzliche Messungen erforderlich.

AIEOP-BFM ALL 2009 Protokoll:

- **peg-Asparaginase** in einer Dosierung von 2500E/m² (maximal 3750 Einheiten)
- **Aktivitätsmessungen** für peg-Asparaginase in jedem Zyklus an den Tagen **+7(± 2) und +14(± 2)** gerechnet vom Tag der 1. peg-Asparaginase-Gabe. Bei Verdacht auf Silent Inactivation sind zusätzliche Messungen erforderlich.

- Bei Unverträglichkeit wird jede Dosis peg-Asparaginase durch **Erwinase** in einer Dosierung von 20.000IE/m² jeden 2. Tag innerhalb des für die Asparaginasetherapie geplanten Zeitraumes ersetzt (insgesamt 7 Dosen)
- Aktivitätsmessungen sollten vor der 2. Gabe von Erwinase und an den Tagen +7(±2) und +14(±2) nach Erstgabe erfolgen. Bei Verdacht auf Silent Inactivation sind zusätzliche Messungen erforderlich.

„Smile“ Protokoll (Indikation T-Zell-Lymphom):

Im „Smile Protokoll“ (M. Yamaguchi et al.: J Clin Oncol 29:4410-4416.) wurde L-Asparaginase (aus E.coli, Spectrila) durch peg-Asparaginase wie folgt ersetzt:

- **Originalprotokoll:** E.coli-Asparaginase (6.000 E/m²) an Tag 8,10,12,14,16,18, 20
- **Modifiziertes Protokoll:** peg-Asparaginase (2500 E/m², maximale Dosierung 3.750 Einheiten) an Tag 8

Das Wiederholungsintervall wurde dabei von 3 auf 4 Wochen verlängert.

(https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/5292/425148/Toxicity-of-a-Modified-Peg-Asparaginase-Based)

Aktivitätsmessungen

- **Originalprotokoll:** E.coli Asparaginase laut Fachinformation 48 Stunden nach der letzten Gabe von Asparaginase unmittelbar vor Gabe der nächsten Dosis Asparaginase (d.h. an Tag 10,12,14,16,18, 20 und 22). **In der Praxis** sollten mindestens folgende Aktivitätsmessungen durchgeführt werden: In allen Zyklen an den Tagen 10 und 20 (d.h. vor der 2. und letzten Asparaginasegabe des Zyklus). Bei Verdacht auf Silent Inactivation sind zusätzliche Messungen erforderlich.
- **Modifiziertes Protokoll mit peg-Asparaginase:** am Tag 15 (± 2) und am Tag 22 (± 2) (entspricht d+7(±2) und d+14 (±2) gerechnet vom Tag der 1. peg-Asparaginase-Gabe). Bei Verdacht auf Silent Inactivation sind zusätzliche Messungen erforderlich.

3.12 Vinblastin

1. Zur Vermeidung einer intrathekalen Anwendung wird Vinblastin in Cato ausschließlich als Kurzinfusion (100 ml NaCl) hinterlegt. Eine Bolusinjektion wird nicht zugelassen.
2. In CATO wird folgende Maximaldosis hinterlegt: 18.5 mg/m²
3. Es gelten folgende Dosierungsempfehlungen:
 - a. Die Gabe von Vinblastin erfolgt alle 7 Tage.
 - b. Übliche Dosierungen: 3.7 mg/m² (1. Dosis); bei fehlender Leukopenie Erhöhung der Dosis auf 5.5 mg/m² (2. Dosis), 7.4 mg/m² (3. Dosis). Für höhere Dosierungen siehe Fachinformation.

3.13 Vincristin

1. Zur Vermeidung einer intrathekalen Anwendung wird Vincristin in Cato ausschließlich als Kurzinfusion (100 ml NaCl) hinterlegt. Eine Bolusinjektion wird nicht zugelassen.
2. In CATO wird folgende Maximaldosis hinterlegt: 2 mg absolut.

KEIN Azol-Antimykotikum während Vincristin Die gleichzeitige Anwendung von Azol-Antimykotika , einschließlich Posaconazol, mit Vincristin wurde mit Neurotoxizität und anderen schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Krampfanfällen, peripherer Neuropathie, Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion und paralytischem Ileus in Verbindung gebracht.

3.14 Vindesin

1. Zur Vermeidung einer intrathekalen Anwendung wird Vindesin in Cato ausschließlich als Kurzinfusion (100 ml NaCl) hinterlegt. Eine Bolusinjektion wird nicht zugelassen.
2. Es gibt keine maximale Dosierungsempfehlung in der Fachinformation. Übliche Protokolle bei Erwachsenen sehen Dosierungen zwischen 2-3 mg/m² vor. In CATO wird folgende Maximaldosis hinterlegt: 3 mg/m².

4 Textbausteine für CATO

4.1 Zytostatika

Bleomycin:

Bei allen Patienten ist vor Bleomycin eine Anamnese bzgl. Lungenerkrankungen erforderlich. Gerade bei geplanten hohen kumulativen Dosierungen, höherem Lebensalter und Lungenvorerkrankungen sollte als Ausgangsbefund eine Lungenfunktion und Messung der Diffusionskapazität vor Therapiestart erfolgen. Patienten sollten über Symptome einer Pneumonitis/Fibrose informiert und monitiert werden (Husten, Luftnot, Fieber).

Busulfan (Hochdosis bei Konditionierungstherapie)

Busulfan:

Keine gleichzeitige Gabe von Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol während Busulfan.
Kein Paracetamol weniger als 72 Stunden vor oder gleichzeitig mit Busulfan.

Begleitmedikation zu Hochdosis - Busulfan am Tag der Busulfangabe und am **nächsten**Tag:

Morgens:

100 ml NaCl 0,9% iv

+ 1 Amp. **Ondansetron** (8 mg) (oder Äquivalenzprodukt)

Laufzeit: 15 min

Levetiracetam (Keppra®) 500mg Filmtablette p.o.

Bromazepam (Lexotani®) 1,5 mg Tablette p.o.

Abends:

100 ml NaCl 0,9% iv

+ 1 Amp. **Ondansetron** (8 mg) (oder Äquivalenzprodukt)

Laufzeit: 15 min

Levetiracetam (Keppra®) 500mg Filmtablette p.o.

Bromazepam (Lexotani®) 3 mg Tablette p.o.

Bortezomib:

Valaciclovir 500mg 1/0/1 (oder äquivalentes Virustatikum)

Cabazitaxel:

Prednisolon 5mg 1-1-0 als Dauertherapie

Famotidin 20 mg p.o. 12 Stunden vor Infusion von Cabazitaxel

90min vor Cabazitaxel: Famotidin 20 mg p.o.

30-60 Minuten vor Cabazitaxel:

100 ml NaCl 0,9% iv

+ 8 mg **Dexamethason**

+ 1 Amp. **Ondansetron** (8 mg) (oder Äquivalenzprodukt)

Laufzeit: 15 min

1 Amp. Histakut (4 mg Dimetindenmaleat) über 2 min iv

Capecitabine

Berechnete Tablettenzahl für Capecitabine aufteilen auf 2 gleiche Tagesdosen.
Einnahme morgens und abends innerhalb von 30 min nach einer Mahlzeit.

Die Gabe von Brivudin unter Capecitabinetherapie ist absolut kontraindiziert.
Bei vorangegangener Brivudingabe müssen mindestens 4 Wochen Abstand vor Start einer Capecitabinetherapie eingehalten werden.

Vor Capecitabinetherapie sollte die Notwendigkeit der Gabe eines Protonenpumpenhemmers überprüft werden (möglicherweise verminderte Bioverfügbarkeit von Capecitabine bei gleichzeitiger Gabe).

Carfilzomib:

- Vor Einleitung der Therapie Abschätzung des individuellen kardialen Risikoprofils (ggf. inkl. Herzecho) und Korrektur eines vorbestehenden Hypertonus
 - Konsequente Kontrollen des Blutdrucks im Verlauf, initial auch Messung, Dokumentation und ggf. Korrektur des Blutdrucks direkt VOR und NACH Verabreichung von Carfilzomib
- Obligate Dauerbegleittherapie:
Standardrisiko: Antikoagulation: T-ASS 100 mg 1x1 p.o.; Hochrisiko (mehr als 1 zusätzlicher Risikofaktor für venöse Thrombosen): LMWH Hochrisikoprophylaxe mit 40 mg Lovenox s.c. 1x1 oder off-label Eliquis 2,5 mg 1-0-1; unter Thrombozytenzahlen von 50 G/l Pause Antikoagulation (s. Leitlinie MM)
Valaciclovir 500mg 1/0/1 (oder äquivalentes Virustatikum)

Cisplatin

Ein Tonaudiogramm wird vor der ersten Cisplatingabe durchgeführt. In weiterer Folge erfolgt vor jeder weiteren Gabe eine Höranamnese (Hörminderung, Tinnitus, Vertigo). Sollte diese eine subjektive Hörminderung ergeben, ist ein Tonaudiogramm anzufertigen. Im Falle eines toxischen Hörschadens ist dieser laut CTCAE zu dokumentieren und ab CTCAE 2 Cisplatin zu beenden. Eine vorbestehende Hörschädigung (Hörgeräteträger oder unversorgter Patient bei Hörgeräteindikation) ist keine absolute Kontraindikation gegen Cisplatin. Bei vorbestehender Hörschädigung sollte bei Cisplatin Dosierungen $>70 \text{ mg/m}^2$ KOF eine Aufteilung auf 2 Tagesdosen erfolgen und in diesem Fall sollte vor jedem Zyklus ein Tonaudiogramm angefertigt werden.

Potentielle Risikofaktoren für eine Cisplatin-Nephrotoxizität: vorangehende Cisplatintherapie, vorbekannter Nierenschaden, Hypomagnesiämie, gleichzeitige Paclitaxel-Therapie und Hypoalbuminämie.

Kein Cisplatin bei GFR (Cockcroft-Gault) $\leq 50 \text{ ml/min}$ (Ausnahme Keimzelltumore:

Dosisanpassung siehe Leitlinie „Tumorthapeutika und standardisierte Begleitmedikationen“).

Bei fehlender Übelkeit im 1. Zyklus kann die Dauer der Dexamethasongabe schrittweise reduziert werden (Minimum 2 Tage).

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

(Auslassversuch ab Zyklus 3 bei fehlender Übelkeit im Zyklus 2)

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

(Auslassversuch ab Zyklus 2 bei fehlender Übelkeit in Zyklus 1)

Vor Cisplatingabe $\geq 50 \text{ mg/m}^2$ und Cisplatingabe $\leq 50 \text{ mg/m}^2$ Tag 1-5:

- 1000 ml Hydrationslösung auf Basis Ringerlactat über 90 Minuten iv. vor Cisplatingabe.

- Mannit (20% in 250 ml über 30 min iv. unmittelbar vor Cisplatingabe): Bei Fehlen der oben angeführten Risikofaktoren kann auf die Gabe von Mannit verzichtet werden.

Nach Cisplatingabe $\geq 50 \text{ mg/m}^2$ und Cisplatingabe $\leq 50 \text{ mg/m}^2$ Tag 1-5:

- 500 ml Hydrationslösung auf Basis Ringerlactat über 60 Minuten iv. nach Cisplatingabe. Auf eine ausreichende Diurese ist zu achten (im Zweifelsfall Harnvolumenmessung). Der Patient ist auf eine ausreichende Trinkmenge in den nächsten 24 Stunden hinzuweisen.

Vor Cisplatingabe $\leq 50 \text{ mg/m}^2$ Tag 1,8,15

- 500 ml Hydrationslösung auf Basis Ringerlactat über 60 Minuten iv. vor Cisplatingabe. Auf eine ausreichende Diurese ist zu achten (im Zweifelsfall Harnvolumenmessung). Der Patient ist auf eine ausreichende Trinkmenge in den nächsten 24 Stunden hinzuweisen.

Vor Cisplatingabe $\leq 50 \text{ mg/m}^2$ Tag 1,2,3

- 1000 ml Hydrationslösung auf Basis Ringerlactat über 90 Minuten iv. vor Cisplatingabe.

Auf eine ausreichende Diurese ist zu achten (im Zweifelsfall Harnvolumenmessung).
Der Patient ist auf eine ausreichende Trinkmenge in den nächsten 24 Stunden hinzuweisen.

Cyclophosphamid $\geq 3 \text{ g/m}^2$ KOF (als Dauerinfusion)

Vor Cyclophosphamid

- 1000 ml Ringerlactat (Alternative: ELO-MEL isoton) über 90 Minuten iv.
- Uromitexan (mg): 20% der Cyclophosphamid-Dosis (mg) als iv-Bolus bei Start von Cyclophosphamid

Parallel zur Cyclophosphamid -Applikation

- Uromitexan (mg): 80% der Cyclophosphamid-Gesamtdosis (mg) als Dauerinfusion (in 500 ml NaCl 0,9%) parallel zur Cyclophosphamid-Infusion

Nach Cyclophosphamid

- 1000 ml Ringerlactat (Alternative: ELO-MEL isoton) über 90 Minuten iv.
- Uromitexan (mg): 50% der Cyclophosphamid-Gesamtdosis (mg) als Dauerinfusion über 12 h in 500 ml NaCl 0,9%

Auf eine ausreichende Diurese ist zu achten (im Zweifelsfall Harnvolumenmessung).
Der Patient ist auf eine ausreichende Trinkmenge in den nächsten 24 Stunden hinzuweisen.

Cyclophosphamid 1-3g /m² KOF (als Kurzinfusion)

Bei intravenöser Gabe von Uromitexan

Vor Cyclophosphamid

- 500 ml Ringerlactat (Alternative: ELO-MEL isoton) über 30 Minuten iv.
- Uromitexan (mg): 20% der Cyclophosphamid-Gesamtdosis (mg) als iv-Bolus bei Start von Cyclophosphamid

Nach Cyclophosphamid

- Wiederholung von iv-Uromitexan 4 und 8 Stunden nach Start von Cyclophosphamid:
Dosierung Uromitexan (mg): 20% der Cyclophosphamid-Gesamtdosis (mg) als iv-Bolus
Auf eine ausreichende Diurese ist zu achten (im Zweifelsfall Harnvolumenmessung).
Der Patient ist auf eine ausreichende Trinkmenge in den nächsten 24 Stunden hinzuweisen.

Bei oraler Gabe von Uromitexan

Vor Cyclophosphamid

- 500 ml Ringerlactat über 30 Minuten iv. (Alternative: ELO-MEL isoton)
- Uromitexan (mg) oral : 40% der Cyclophosphamid-Gesamtdosis (mg) 2 Stunden vor Start von Cyclophosphamid. Es wird empfohlen, jeweils auf die nächsthöhere Dosis aufzurunden (in 200 mg Schritten).

Nach Cyclophosphamid

- Wiederholung von po-Uromitexan 2 und 6 Stunden nach Start von Cyclophosphamid:
Dosierung Uromitexan (mg): 40% der Cyclophosphamid-Gesamtdosis (mg) als po-Gabe. Es wird empfohlen, jeweils auf die nächsthöhere Dosis aufzurunden (in 200 mg Schritten). Die Tabletten sollten mit genügend Flüssigkeit eingenommen werden.
Auf eine ausreichende Diurese ist zu achten (im Zweifelsfall Harnvolumenmessung).
Der Patient ist auf eine ausreichende Trinkmenge in den nächsten 24 Stunden hinzuweisen.

Bei Patienten, die am selben Tag entlassen werden, kann die intravenöse Gabe von Uromitexan mit der oralen Gabe kombiniert werden:

20% der Cyclophosphamid-Gesamtdosis (mg) als iv-Bolus unmittelbar vor Cyclophosphamid Gabe, Gabe von po-Uromitexan [Dosierung Uromitexan (mg): 40% der Cyclophosphamid-Gesamtdosis (mg)] 2 und 6 Stunden nach Start von Cyclophosphamid.

Dieses Vorgehen gilt auch für **mehrtägige** Cyclophosphamidgaben mit täglichen Dosierungen < 1g/m².

Cytarabin

Begleitmedikation bei Therapien mit > 1g Cytarabin: bis 2 Tage nach Therapieende:
Monodex Augentropfen alle 6 Stunden

Docetaxel

Dexamethason 8mg p.o. 12 Stunden vor Infusion von Docetaxel
(über 3 Tage)

5-Fluoruracil

Die Gabe von Brivudin unter 5-FU-Therapie ist absolut kontraindiziert.
Bei vorangegangener Brivudingabe müssen mindestens 4 Wochen Abstand vor Start einer 5-FU-Therapie eingehalten werden.

Ifosfamid

Ifosfamid $\geq 3\text{g}/\text{m}^2$ KOF (als Dauerinfusion)

Vor Ifosfamid

- 1000 ml Ringerlactat (Alternative: ELO-MEL isoton) über 90 Minuten iv.
- Uromitexan (mg): 20% der Ifosfamid-Gesamtdosis (mg) als iv-Bolus bei Start von Ifosfamid

Parallel zur Ifosfamid –Dauerinfusion

- Uromitexan (mg): 80% der Ifosfamid-Gesamtdosis (mg) als Dauerinfusion (in 500 ml NaCl 0,9%), parallel zur Ifosfamid-Infusion

Nach Ifosfamid

- 1000 ml Ringerlactat (Alternative: ELO-MEL isoton) über 90 Minuten iv.
- Uromitexan (mg): 50% der Ifosfamid-Gesamtdosis (mg) als Dauerinfusion über 12h in 500 ml NaCl 0,9%

Auf eine ausreichende Diurese ist zu achten (im Zweifelsfall Harnvolumenmessung).

Der Patient ist auf eine ausreichende Trinkmenge in den nächsten 24 Stunden hinzuweisen.

Ifosfamid $< 3\text{g}/\text{m}^2$ KOF (als Kurzinfusion)

Bei intravenöser Gabe von Uromitexan

Vor Ifosfamid

- 500 ml Ringerlactat (Alternative: ELO-MEL isoton) über 30 Minuten iv.
- Uromitexan (mg): 20% der Ifosfamid-Gesamtdosis (mg) als iv-Bolus bei Start von Ifosfamid

Nach Ifosfamid

- Wiederholung von iv-Uromitexan 4 und 8 Stunden nach Start von Ifosfamid: Dosierung Uromitexan (mg): 20% der Ifosfamid-Gesamtdosis (mg) als iv-Bolus

Auf eine ausreichende Diurese ist zu achten (im Zweifelsfall Harnvolumenmessung).

Der Patient ist auf eine ausreichende Trinkmenge in den nächsten 24 Stunden hinzuweisen.

Bei oraler Gabe von Uromitexan

Vor Ifosfamid

- 500 ml Ringerlactat (Alternative: ELO-MEL isoton) über 30 Minuten iv.
- Uromitexan (mg) oral : 40% der Ifosfamid-Gesamtdosis (mg) 2 Stunden vor Start von Ifosfamid. Es wird empfohlen, jeweils auf die nächsthöhere Dosis aufzurunden (in 200 mg Schritten).

Nach Ifosfamid

- Wiederholung von po-Uromitexan 2 und 6 Stunden nach Start von Ifosfamid: Dosierung Uromitexan (mg): 40% der Ifosfamid-Gesamtdosis (mg) als po-Gabe. Es wird empfohlen, jeweils auf die nächsthöhere Dosis aufzurunden (in 200 mg Schritten). Die Tabletten sollten mit genügend Flüssigkeit eingenommen werden.

Auf eine ausreichende Diurese ist zu achten (im Zweifelsfall Harnvolumenmessung).
Der Patient ist auf eine ausreichende Trinkmenge in den nächsten 24 Stunden hinzuweisen.

Bei Patienten, die am selben Tag entlassen werden, kann die intravenöse Gabe von Uromitexan mit der oralen Gabe kombiniert werden:

20% der Ifosfamid-Gesamtdosis (mg) als iv-Bolus unmittelbar vor Ifosfamid Gabe,
Gabe von po-Uromitexan [Dosierung Uromitexan (mg): 40% der Ifosfamid-Gesamtdosis (mg)] 2 und 6 Stunden nach Start von Ifosfamid.

Irinotecan

15 Minuten vor Irinotecan: eine halbe Ampulle = 0,25mg Atropin s.c.

Ixazomib

Eintrag in die Fieberkurve; Einnahme täglich zur gleichen Zeit mit Wasser spätestens 1 Stunde vor oder frühestens 2 Stunden nach einer Mahlzeit

Famciclovir 500 mg 1/2-0-1/2 (oder äquivalentes Virustatikum)

Lenalidomid

Eintrag in die Fieberkurve; Einnahme täglich zur gleichen Zeit mit Wasser - unabhängig von den Mahlzeiten

Obligate Dauerbegleittherapie:

Standardrisiko: Antikoagulation: T-ASS 100 mg 1x1 p.o.; Hochrisiko (mehr als 1 zusätzlicher Risikofaktor für venöse Thrombosen): LMWH Hochrisikoprophylaxe mit 40 mg Lovenox s.c. 1x1 oder off-label Eliquis 2,5 mg 1-0-1; unter Thrombozytenzahlen von 50 G/l Pause

Antikoagulation (s. Leitlinie MM)

Famciclovir 500 mg 1/2-0-1/2 (oder äquivalentes Virustatikum)

6-Mercaptopurin

Eintrag in die Fieberkurve

Die Tabletten sollten abends auf leeren Magen eingenommen werden (mind. 30 Minuten vor oder 60 Minuten nach einer Mahlzeit, möglichst nicht zusammen mit Milch).

Falls Allopurinol erforderlich ist, Dosisreduktion für 6-MP auf 1/3 (!) wegen potenzierender Wirkung.

50mg Tabletten, keine Stückelung möglich, daher ggfs. Dosis alternierend auf die Tage verteilen.

Methotrexat (MTX)

MTX Applikation über ZVK oder großvolumigen Venflow

- Tägliche Gewichtsmessung/ggf Bilanzierung (Ziel: +0,5-1 kg Körpergewicht); Bei Gewichtszunahme > 1-2 kg Gabe von zusätzlichem Furosemid
- Protonenpumpeninhibitoren (PPI) können die MTX-Ausscheidung verzögern und so zu erhöhten MTX-Plasmaspiegeln führen. Daher wird empfohlen, PPIs 2 Tage vor bis zum Abfall des MTX-Spiegels < 0,25 µmol/l zu pausieren und ggfs. durch H2-Blocker (Famotidin) zu ersetzen.
- Ebenfalls Vorsicht bei gleichzeitiger Anwendung von NSAR, Sulfonylharnstoffe, Valaciclovir oder Antibiotika (Lidaprim, β-Lactam-Antibiotika, Ciprofloxacin).

Harn-Alkalisierung (Ziel-pH >=7,4): Beginn 4 Stunden vor Start von MTX bis zum Ende der MTX-Spiegelbestimmung (falls < 7,4: 2 MB Uralyt U oder 100 ml NaBic i.v.)

Tag 1

10:00 Uhr (4 Stunden vor Start von MTX um 14:00 Uhr)

Harn-pH messen: falls < 7,4: 2 MB Uralyt U oder 100 ml Natriumbicarbonat 8,4 % i.v.

Als Medikation zu hinterlegen: 1000 ml Ringerlactatlösung i.v. (Laufzeit 4 Stunden; 250 ml/h)

14:00 Uhr (Start MTX)

Als Medikation zu hinterlegen: 1000 ml Ringerlactatlösung + 1490 mg KCl (20 ml KCl 1M = 7,45%) + 20 mg Furosemid (Laufgeschwindigkeit 100ml/h)

24:00 Uhr

Als Medikation zu hinterlegen: 1000 ml Ringerlactatlösung (Laufgeschwindigkeit 100ml/h)

Tag 2:

10:00 Uhr

Als Medikation zu hinterlegen: 1000 ml Ringerlactatlösung + 1490 mg KCl (20 ml KCl 1M = 7,45%) + 20 mg Furosemid (Laufgeschwindigkeit 100ml/h)

Eine Dauerinfusion mit 1000ml Ringerlaktat +/- Furosemid /KCl (100ml/h) ist fortzuführen, bis MTX Spiegel <0,25µmol/l beträgt!

1. Primäres ZNS - Lymphom (MATRIX-Schema)

MTX-Spiegelbestimmung ad BHS Linz schicken:

Std 24 nach MTX-Start (in der Regel: 14:00 Uhr)

Std 48 nach MTX-Start (in der Regel: 14:00 Uhr)

Anschließend alle 24 Stunden bis MTX-Spiegel <0,25 µmol/l

Calciumfolinatrescue

Start Calciumfolinatrescue exakt 24 h nach MTX Infusionsstart (üblich 14 Uhr)

Calciumfolinatrescue bis MTX-Spiegel < 0,25µmol/l

Calciumfolinatdosierungen bis 20 mg/kg in 100 ml NaCl i.v. (Laufzeit 30 min)

Calciumfolinatdosierungen über 20 mg/kg in 250 ml NaCl i.v. (Laufzeit 1 h)

Calciumfolinatdosierung über Vorlage „Calciumfolinat-Rescue MATRIX-Schema“

2. Akute Lymphatische Leukämie (ALL)

MTX-Spiegelbestimmung ad BHS Linz schicken:

Std 24 nach MTX-Start (in der Regel: 14:00 Uhr)

Std 36 nach MTX-Start (in der Regel: 2:00 Uhr)

Std 42 nach MTX-Start (in der Regel: 8:00 Uhr)

Std 48 nach MTX-Start (in der Regel: 14:00 Uhr)

Falls der MTX-Spiegel zur Std 24 >150 µmol/l beträgt ODER klinisch ein Verdacht auf MTX-Ausscheidungsstörung besteht (Kreatininanstieg, Abnahme Flüssigkeitsausscheidung), muss der Spiegel zur Std 36 **sofort** bestimmt werden (d.h. um 2 Uhr nachts bei MTX-Beginn um 14 Uhr). Falls auch zum Zeitpunkt Std. 36 ein erhöhter MTX-Spiegel (> 3 µmol/l) vorliegt, muss **sofort** mit dem MTX-Rescue begonnen werden.

Wenn der Spiegel zur Std 24 nicht erhöht ist (<150 µmol/l), dann darf der 36 Std-Wert gemeinsam mit dem Spiegel zur Std 42 bestimmt werden (d.h. um 8 Uhr morgens bei MTX-Beginn um 14 Uhr).

Calciumfolinatrescue

Bei regelrechtem MTX-Spiegelverlauf erfolgt der Start des Calciumfolinatrescue 42 h nach MTX-Infusionsstart (üblich 8:00 Uhr) bis der MTX-Spiegel < 0,25 µmol/l

Calciumfolinatdosierungen bis 20 mg/kg in 100 ml NaCl i.v. (Laufzeit 30 min)

Calciumfolinatdosierungen über 20 mg/kg in 250 ml NaCl i.v. (Laufzeit 1 h)

**Calciumfolinatdosierung über Protokollvorlage „Calciumfolinat-Rescue ALL-Schema“
„Calciumfolinat-Rescue MATRIX-Schema“ (als Excel-file verfügbar)**

Körpergewicht (kg)	80				Start MTX	01.01.2021 14:00	Doppelklick --> Datum und Uhrzeit ändern --> Enter					
Körpergröße (cm)	180				Eingabe des Datums und Uhrzeit wie folgt: TT.MM.YYYY hh:mm							
KOF (m2)	2,00				Calciumfolinat-Rescue für MTX; Indikation PZNSL (Matrix-Schema)							
MTX-Spiegel (µmol/l) ab Stunde 48	Ca-Folinat-Dosierung (mg/m2)	Berechnete Ca-Folinat-Dosis (mg)	Trägervolumen (NaCl 0,9%)	Laufzeit	Stunde nach MTX-Beginn	Datum	MTX-Spiegel (µmol/l)	Ca-Folinat (mg)	NaCl 0,9% (ml)	Laufzeit (min)	Vidierung Arzt	Vidierung Pflege
<0,5	15	30	100 ml	10 min	24h	02.01.2021 - 14:00		30	100	10		
0,5-1	50	100	100 ml	10 min	30h	02.01.2021 - 20:00		30	100	10		
>1,0	100	200	100 ml	10 min	36h	03.01.2021 - 02:00		30	100	10		
<p>MTX-Spiegelbestimmung erfolgt alle 24 h bis MTX-Spiegel < 0,25 µmol/l. Die Dosierung von Ca-Folinat zwischen Stunde 24 und 42h ist fix vorgegeben (unabhängig vom MTX-Spiegel zum Zeitpunkt Stunde 24).</p> <p>Bei MTX-Spiegeln > 1000 µmol/l oder bei klinischem Verdacht auf Toxizität bei normalem Spiegelverlauf sollte mit dem MTX-Rescue begonnen werden: die Dosierung von Ca-Folinat muss dabei erhöht werden: Dosis Ca-Folinat (mg) = MTX Spiegel (µmol/l) x Körpergewicht ((kg) Achtung: Infusionsgeschwindigkeit von Ca-Folinat max 160 mg pro Minute.</p> <p>Bei stark erhöhten MTX-Spiegeln und gleichzeitig klinischer Toxizität Gabe von Carboxypeptidase G2 (Voraxaze®) als Antidot (siehe Leitlinie "Tumortheraeutika und standardisierte Begleitmeditationen"). Alternativ Hämodialyse mit High-Flux-Dialysator (siehe Fachinfo MTX).</p> <p>Merke: Falsch erhöhte MTX-Spiegel können bei einigen Labortests vorkommen.</p>												
					42h	03.01.2021 - 08:00		30	100	10		
					48h	03.01.2021 - 14:00						
					54h	03.01.2021 - 20:00						
					60h	04.01.2021 - 02:00						
					66h	04.01.2021 - 08:00						
					72h	04.01.2021 - 14:00						
					78h	04.01.2021 - 20:00						
					84h	05.01.2021 - 02:00						
					90h	05.01.2021 - 08:00						
					96h	05.01.2021 - 14:00						
					102h	05.01.2021 - 20:00						
					108h	06.01.2021 - 02:00						
					114h	06.01.2021 - 08:00						
					120h	06.01.2021 - 14:00						

„Calciumfolinat- Rescue ALL-Schema“ (als Excel-file verfügbar)

Bitte Körpergewicht, Körpergröße und MTX-Startdatum/-uhrzeit eintragen, dann ausdrucken
Physiologischer MTX-Spiegel zur Stunde 24, 36, 42, 48 und 54 ist hellblau hinterlegt.

Patientenpickler

Körpergewicht (kg)	80			Start MTX	01.01.2021 14:00	Doppelklick -> Datum und Uhrzeit ändern -> Enter	
Körpergröße (cm)	180			Eingabe des Datums und Uhrzeit wie folgt: TT.MM.YYYY hh:mm			
KCF (m ²)	2,00			Calciumfolinat-Rescue für MTX: Indikation ALL			
Stunde	MTX-Spiegel (µmol/l)	Ca-Folinat (mg/m ²)	Berechnete Ca-Folinat-Dosis (mg)	Trägerlösung (NaCl)	Laufzeit / Anmerkung		
24	≤150,0	-	-	-	um 2:00 Uhr (36 Std. nach MTX Beginn): Abnahme eines Serumröhrchens -> im Kälteblock lagern, Messung um 8:00 Uhr um zururück zur Zeit der Messung Abnahme eines Serumröhrchens -> Messung des MTX-Spiegels unmittelbar nach Abnahme (Kälteblocklagerung in 1. Labor)		
24	>150,0	-	-	-			
36	<3,0	-	-	-			
36	3,0-3,9	30	60	100 ml	10 min		
36	4,0-4,9	30	60	100 ml	10 min		
36	5,0-5,9	30	60	100 ml	10 min		
36	6,0-6,9	30	60	100 ml	10 min		
36	7,0-7,9	30	60	100 ml	10 min		
36	8,0-8,9	30	60	100 ml	10 min		
36	9,0-9,9	30	60	100 ml	10 min		
36	10,0-10,9	30	60	100 ml	10 min		
36	11,0-11,9	30	60	100 ml	10 min		
36	12,0-12,9	30	60	100 ml	10 min		
36	13,0-13,9	30	60	100 ml	10 min		
36	14,0-14,9	30	60	100 ml	10 min		
36	15,0-15,9	30	60	100 ml	10 min		
36	16,0-16,9	30	60	100 ml	10 min		
36	17,0-17,9	30	60	100 ml	10 min		
36	18,0-18,9	30	60	100 ml	10 min		
36	19,0-19,9	30	60	100 ml	10 min		
36	20,0-20,9	30	60	100 ml	10 min		
36	21,0-21,9	30	60	100 ml	10 min		
36	22,0-22,9	30	60	100 ml	10 min		
36	23,0-23,9	30	60	100 ml	10 min		
36	24,0-24,9	30	60	100 ml	10 min		
36	25,0-25,9	30	60	100 ml	10 min		
36	26,0-26,9	30	60	100 ml	10 min		
36	27,0-27,9	30	60	100 ml	10 min		
36	28,0-28,9	30	60	100 ml	10 min		
36	29,0-29,9	30	60	100 ml	10 min		
36	30,0-30,9	30	60	100 ml	10 min		
36	31,0-31,9	30	60	100 ml	10 min		
36	32,0-32,9	30	60	100 ml	10 min		
36	33,0-33,9	30	60	100 ml	10 min		
36	34,0-34,9	30	60	100 ml	10 min		
36	35,0-35,9	30	60	100 ml	10 min		
36	36,0-36,9	30	60	100 ml	10 min		
36	37,0-37,9	30	60	100 ml	10 min		
36	38,0-38,9	30	60	100 ml	10 min		
36	39,0-39,9	30	60	100 ml	10 min		
36	40,0-40,9	30	60	100 ml	10 min		
36	41,0-41,9	30	60	100 ml	10 min		
36	42,0-42,9	30	60	100 ml	10 min		
36	43,0-43,9	30	60	100 ml	10 min		
36	44,0-44,9	30	60	100 ml	10 min		
36	45,0-45,9	30	60	100 ml	10 min		
36	46,0-46,9	30	60	100 ml	10 min		
36	47,0-47,9	30	60	100 ml	10 min		
36	48,0-48,9	30	60	100 ml	10 min		
36	49,0-49,9	30	60	100 ml	10 min		
36	50,0-50,9	30	60	100 ml	10 min		
36	51,0-51,9	30	60	100 ml	10 min		
36	52,0-52,9	30	60	100 ml	10 min		
36	53,0-53,9	30	60	100 ml	10 min		
36	54,0-54,9	30	60	100 ml	10 min		
36	55,0-55,9	30	60	100 ml	10 min		
36	56,0-56,9	30	60	100 ml	10 min		
36	57,0-57,9	30	60	100 ml	10 min		
36	58,0-58,9	30	60	100 ml	10 min		
36	59,0-59,9	30	60	100 ml	10 min		
36	60,0-60,9	30	60	100 ml	10 min		
36	61,0-61,9	30	60	100 ml	10 min		
36	62,0-62,9	30	60	100 ml	10 min		
36	63,0-63,9	30	60	100 ml	10 min		
36	64,0-64,9	30	60	100 ml	10 min		
36	65,0-65,9	30	60	100 ml	10 min		
36	66,0-66,9	30	60	100 ml	10 min		
36	67,0-67,9	30	60	100 ml	10 min		
36	68,0-68,9	30	60	100 ml	10 min		
36	69,0-69,9	30	60	100 ml	10 min		
36	70,0-70,9	30	60	100 ml	10 min		
36	71,0-71,9	30	60	100 ml	10 min		
36	72,0-72,9	30	60	100 ml	10 min		
36	73,0-73,9	30	60	100 ml	10 min		
36	74,0-74,9	30	60	100 ml	10 min		
36	75,0-75,9	30	60	100 ml	10 min		
36	76,0-76,9	30	60	100 ml	10 min		
36	77,0-77,9	30	60	100 ml	10 min		
36	78,0-78,9	30	60	100 ml	10 min		
36	79,0-79,9	30	60	100 ml	10 min		
36	80,0-80,9	30	60	100 ml	10 min		
36	81,0-81,9	30	60	100 ml	10 min		
36	82,0-82,9	30	60	100 ml	10 min		
36	83,0-83,9	30	60	100 ml	10 min		
36	84,0-84,9	30	60	100 ml	10 min		
36	85,0-85,9	30	60	100 ml	10 min		
36	86,0-86,9	30	60	100 ml	10 min		
36	87,0-87,9	30	60	100 ml	10 min		
36	88,0-88,9	30	60	100 ml	10 min		
36	89,0-89,9	30	60	100 ml	10 min		
36	90,0-90,9	30	60	100 ml	10 min		
36	91,0-91,9	30	60	100 ml	10 min		
36	92,0-92,9	30	60	100 ml	10 min		
36	93,0-93,9	30	60	100 ml	10 min		
36	94,0-94,9	30	60	100 ml	10 min		
36	95,0-95,9	30	60	100 ml	10 min		
36	96,0-96,9	30	60	100 ml	10 min		
36	97,0-97,9	30	60	100 ml	10 min		
36	98,0-98,9	30	60	100 ml	10 min		
36	99,0-99,9	30	60	100 ml	10 min		
36	100,0-100,9	30	60	100 ml	10 min		
36	101,0-101,9	30	60	100 ml	10 min		
36	102,0-102,9	30	60	100 ml	10 min		
36	103,0-103,9	30	60	100 ml	10 min		
36	104,0-104,9	30	60	100 ml	10 min		
36	105,0-105,9	30	60	100 ml	10 min		
36	106,0-106,9	30	60	100 ml	10 min		
36	107,0-107,9	30	60	100 ml	10 min		
36	108,0-108,9	30	60	100 ml	10 min		
36	109,0-109,9	30	60	100 ml	10 min		
36	110,0-110,9	30	60	100 ml	10 min		
36	111,0-111,9	30	60	100 ml	10 min		
36	112,0-112,9	30	60	100 ml	10 min		
36	113,0-113,9	30	60	100 ml	10 min		
36	114,0-114,9	30	60	100 ml	10 min		
36	115,0-115,9	30	60	100 ml	10 min		
36	116,0-116,9	30	60	100 ml	10 min		
36	117,0-117,9	30	60	100 ml	10 min		
36	118,0-118,9	30	60	100 ml	10 min		
36	119,0-119,9	30	60	100 ml	10 min		
36	120,0-120,9	30	60	100 ml	10 min		
36	121,0-121,9	30	60	100 ml	10 min		
36	122,0-122,9	30	60	100 ml	10 min		
36	123,0-123,9	30	60	100 ml	10 min		
36	124,0-124,9	30	60	100 ml	10 min		
36	125,0-125,9	30	60	100 ml	10 min		
36	126,0-126,9	30	60	100 ml	10 min		
36	127,0-127,9	30	60	100 ml	10 min		
36	128,0-128,9	30	60	100 ml	10 min		
36	129,0-129,9	30	60	100 ml	10 min		
36	130,0-130,9	30	60	100 ml	10 min		
36	131,0-131,9	30	60	100 ml	10 min		
36	132,0-132,9	30	60	100 ml	10 min		
36	133,0-133,9	30	60	100 ml	10 min		
36	134,0-134,9	30	60	100 ml	10 min		
36	135,0-135,9	30	60	100 ml	10 min		
36	136,0-136,9	30	60	100 ml	10 min		
36	137,0-137,9	30	60	100 ml	10 min		
36	138,0-138,9	30	60	100 ml	10 min		
36	139,0-139,9	30	60	100 ml	10 min		
36	140,0-140,9	30	60	100 ml	10 min		
36	141,0-141,9	30	60	100 ml	10 min		
36	142,0-142,9	30	60	100 ml	10 min		
36	143,0-143,9	30	60	100 ml	10 min		
36	144,0-144,9	30	60	100 ml	10 min		
36	145,0-145,9	30	60	100 ml	10 min		
36	146,0-146,9	30	60	100 ml	10 min		
36	147,0-147,9	30	60	100 ml	10 min		
36	148,0-148,9	30	60	100 ml	10 min		
36	149,0-149,9	30	60	100 ml	10 min		
36	150,0-150,9	30	60	100 ml	10 min		
36	151,0-151,9	30	60	100 ml	10 min		
36	152,0-152,9	30	60	100 ml	10 min		
36	153,0-153,9	30	60	100 ml	10 min		
36	154,0-154,9	30	60	100 ml	10 min		
36	155,0-155,9	30	60	100 ml	10 min		
36	156,0-156,9	30	60	100 ml	10 min		
36	157,0-157,9	30	60	100 ml	10 min		
36	158,0-158,9	30	60	100 ml	10 min		
36	159,0-159,9	30	60	100 ml	10 min		
36	160,0-160,9	30	60	100 ml	10 min		
36	161,0-161,9	30	60	100 ml	10 min		
36	162,0-162,9	30	60	100 ml	10 min		
36	163,0-163,9	30	60	100 ml	10 min		
36	164,0-164,9	30	60	100 ml	10 min		
36	165,0-165,9	30	60	100 ml	10 min		
36	166,0-166,9	30	60	100 ml	10 min		
36	167,0-167,9	30	60	100 ml	10 min		
36	168,0-168,9	30	60	100 ml	10 min		
36	169,0-169,9	30	60				

Paclitaxel

Prämedikation Paclitaxel 3-wöchentlich

Famotidin 20 mg p.o. am Vorabend vor Infusion von Paclitaxel

30-60min vor Therapie:

Famotidin 20 mg p.o.

100 ml NaCl 0,9% iv

+ 20 mg **Dexamethason**

Laufzeit: 15 min

1 Amp Histakut (4mg Dimetindenmaleat) über 2min i.v.

Prämedikation Paclitaxel wöchentliche Gabe

Famotidin 20 mg p.o. am Vorabend vor Infusion von Paclitaxel

30-60min vor Therapie:

Famotidin 20 mg p.o.

100 ml NaCl 0,9% iv

+ 8 mg **Dexamethason (bei Erstapplikation 20mg!)**

Laufzeit: 15 min

1 Amp Histakut (4mg Dimetindenmaleat) über 2min i.v.

Pegaspargase (peg-Asparaginase)

- Vor jeder Gabe Überprüfung von Kontraindikationen (z.B. Thrombose in den letzten 4 Wochen, aktive Blutung, Z. n. schwerere Blutungskomplikation, Pankreatitis)
- Während und bis zu 3 Wochen nach peg-Asp. 2-3mal pro Woche Bestimmung von Bilirubin, Transaminasen, Fibrinogen, Antithrombin, PTZ, Glucose, Amylase, Lipase, Triglyceride, Ammoniak bei ZNS Symptomatik
- Thromboseprophylaxe (40mg Enoxaparin)
- Beachte Dosisreduktionen bei Steatosis hepatis, BMI >30, vorangegangener Lebertoxizität oder anderer bekannter Vorschädigung der Leber
Dosisbegrenzung auf maximal 3750IE absolut (Dosisbegrenzung ist in CATO hinterlegt)!
- Asparaginase Aktivitätsmessung am Tag 7 und 14 nach peg-Asparaginase bzw. vor jeder weiteren Gabe

Famotidin 20 mg p.o. 12 Stunden vor Infusion von Pegaspargase

90 min vor Pegasparginase: Famotidin 20 mg p.o.

30-60 min vor Pegasparginase:

8 mg Dexamethason in 100 ml NaCl 0,9% iv über 15 min

1 Amp. Histakut (4 mg Dimetindenmaleat) über 2 min iv

Monitor für HF, RR, SaO₂ (alternativ Atemfrequenz); Intervall 15min für 1 Stunde, dann alle 30min bis 1 Stunde nach Therapieende

Abweichend vom GMALL-Protokoll wird ein Mindestabstand von 24 Stunden zwischen Vincristin und Oncaspar hinterlegt (Vermeidung von Neurotoxizität).

Vincristin wird um einen Tag vorverlegt.

Abweichend vom AIEOP-Protokoll wird ein Mindestabstand von 24 Stunden zwischen Vindesin und Oncaspar hinterlegt (Vermeidung von Neurotoxizität).

Oncaspar wird um einen Tag nach hinten verschoben.

Erwinase:

- Vor jeder Gabe Überprüfung von Kontraindikationen (z.B. Thrombose in den letzten 4 Wochen, aktive Blutung, Z. n. schwerere Blutungskomplikation, Pankreatitis)
 - Während Behandlung mit Erwinase: 2-3mal pro Woche Bestimmung von Bilirubin, Transaminasen, Fibrinogen, Antithrombin, PTZ, Glucose, Amylase, Lipase, Triglyceride, Ammoniak bei ZNS Symptomatik
 - Thromboseprophylaxe (40mg Enoxaparin)
 - Beachte Dosisreduktionen bei Steatosis hepatis, BMI >30, vorangegangener Lebertoxizität oder anderer bekannter Vorschädigung der Leber
 - Asparaginaseaktivitätsmessung protokollspezifisch – siehe Kapitel Asparaginase
- Prämedikation siehe peg-Asparaginase.

Pomalidomid

Eintrag in die Fieberkurve; Einnahme täglich zur gleichen Zeit mit Wasser - unabhängig von den Mahlzeiten

Obligate Dauerbegleittherapie:

Standardrisiko: Antikoagulation: T-ASS 100 mg 1x1 p.o.; Hochrisiko (mehr als 1 zusätzlicher Risikofaktor für venöse Thrombosen): LMWH Hochrisikoprophylaxe mit 40 mg Lovenox s.c. 1x1 oder off-label Eliquis 2,5 mg 1-0-1; unter Thrombozytenzahlen von 50 G/l Pause

Antikoagulation (s. Leitlinie MM)

Famciclovir 500 mg 1/2-0-1/2 (oder äquivalentes Virustatikum)

Pemetrexed

Folsäuresubstitution 0,5mg/Tag Start 7 Tage vor Pemetrexed Therapie

Vitamin B12 Substitution 1000µg i.m. (alle 9 Wochen) Start 7 Tage vor Pemetrexed Therapie

Dexamethason 8mg p.o. 12 Stunden vor Infusion von Pemetrexed

FI (Stand Februar 2020): Zur Reduktion der Häufigkeit und Schwere von Hautreaktionen muss am Tag vor und am Tag der Pemetrexed-Gabe sowie am Tag nach der Behandlung ein Kortikosteroid gegeben werden. Das Kortikosteroid muss einer zweimal täglichen oralen Gabe von 4 mg Dexamethason entsprechen.

Thioguanin

Eintrag in Fieberkurve

Einnahme abends auf leeren Magen (mind. 30 Minuten vor oder 60 Minuten nach einer Mahlzeit, nicht zusammen mit Milch)

Vincristin

KEIN Azol-Antimykotikum während Vincristin.

Vindesin

KEIN Azol-Antimykotikum während Vindesin.

4.2 Antikörper-Therapien

Alemtuzumab:

30-60 min vor Alemtuzumab:

1000 mg Mexalen (Paracetamol) po

50 mg Prednisolon (Aprednislon) po

50mg Diphenhydramin (Dibondrin) po

Atezolizumab:

Bei guter Verträglichkeit kann die Laufzeit ab der 2. Gabe auf 30min reduziert werden.

Aflibercept:

Vor Aflibercept:

Blutdruck- und Pulsmessung nach mindestens 3 min Ruhephase (bei systolischem Blutdruck > 160 mmHg oder HF > 100/min Arzt verständigen)

Nach Aflibercept:

Blutdruck- und Pulsmessung nach mindestens 3 min Ruhephase (bei systolischem Blutdruck > 160 mmHg oder HF > 100/min Arzt verständigen)

ATG (Grafalon)

Grafalon: Dosis muss individuell angepasst werden. Startdosis max. 8mg/kg KG. Grafalon unter Berücksichtigung der Gesamtdosis auf 200mg Schritte runden.

am Tag der Grafalongabe:

100 ml NaCl + 16 mg Dexamethason i.v. über 15 Minuten

30min vor Grafalon:

100 ml 0,9%NaCl + 1 Amp. Histakut (Dimetindenmaleat 4mg) über 15 Minuten

100 ml NaCl + 1 Amp. Novalgin 1000 mg i.v. über 15 Minuten

unmittelbar vor Grafalon:

100ml NaCl + 16 mg Dexamethason i.v. über 6 Stunden

Monitor für HF, RR, SaO₂ (alternativ Atemfrequenz); Intervall 15min für 1 Stunde, dann alle 30min bis 1 Stunde nach Therapieende

Avelumab

Zyklus 1-4:

30-60 Minuten vor Start der Antikörpertherapie:

1000 mg Mexalen (Paracetamol) po

1 Amp. Histakut (4 mg Dimetindenmaleat) über 2 min iv

Ab Zyklus 5: Die Prämedikation nach Ermessen des Arztes verabreichen

bei Zyklus 1 oder nach ärztlicher Anordnung:

Monitor für HF, RR, SaO₂ (alternativ Atemfrequenz); Intervall 15min für 1 Stunde, dann alle 30min bis 1 Stunde nach Therapieende

Belantamab mafodotin

Aufgrund des Keratopathie-Risikos (70%) ist bei den Behandlungszyklen 1-4 jeweils vor Therapiestart eine ophthalmologischen Untersuchung (einschließlich Sehschärfe- und Spaltlampenuntersuchung) durchzuführen. Der Patient ist darauf hinzuweisen, ab dem ersten Tag der Infusion bis zum Behandlungsende mindestens viermal täglich konservierungsmittelfreie Tränenersatzmittel anzuwenden, da dies die Symptome der kornealen Ereignisse reduzieren kann. Bei Patienten mit Symptomen trockener Augen können zusätzliche Therapien in Erwägung gezogen werden. In Abhängigkeit vom Schweregrad der Keratopathie hat eine Dosisanpassung, Pausieren oder Beendigung der Therapie zu erfolgen (siehe Fachinfo).

Dosisreduktion auf 1,9mg/kg KG bei Keratopathie bzw. Thrombozytopenie siehe Fachinformation ab Tag 1 bis Behandlungsende: mind. 4mal täglich Tränenersatzmittel (konservierungsmittelfrei - z.B. Hylo Comod AT) durchgehend anwenden.

Vor Bevacizumab

Blutdruck- und Pulsmessung nach mindestens 3 min Ruhephase (bei systolischem Blutdruck > 160 mmHg oder HF > 100/min Arzt verständigen)

Die Laufzeit kann bei guter Verträglichkeit bei der 2. Gabe auf 60 min und ab der 3. Gabe auf 30 min reduziert werden.

Nach Bevacizumab

Blutdruck- und Pulsmessung nach mindestens 3 min Ruhephase (bei systolischem Blutdruck > 160 mmHg oder HF > 100/min Arzt verständigen)

Brentuximab Vedotin

Brentuximab-vedotin: Bei Polyneuropathie Dosisanpassung bzw. Therapieunterbrechung oder -abbruch lt. Fachinformation

In CATO wird folgende Maximaldosis hinterlegt: 180 mg absolut.

30-60 Minuten vor Start der Antikörpertherapie:

1000 mg Mexalen (Paracetamol) po

1 Amp. Histakut (4 mg Dimetindenmaleat) über 2 min iv

8 mg Dexamethason in 100 ml NaCl 0,9% iv über 15 min

Monitor für HF, RR, SaO₂ (alternativ Atemfrequenz); Intervall 15min für 1 Stunde, dann alle 30min bis 1 Stunde nach Therapieendenur bei Zyklus 1 oder nach ärztlicher Anordnung!

Cetuximab:

Erstgabe: 400mg/m² über 120min danach 250mg/m² 1mal wöchentlich

Bei Gabe von 500mg/m² alle 2 Wochen – Erstmalige Verabreichung von Cetuximab 500mg/m² über 150min. Alle weiteren Verabreichungen erfolgen über 120 min.

30 - 60 min vor Start der Antikörpertherapie:

100 ml NaCl 0,9% iv

+ 8 mg **Dexamethason** Laufzeit: 15 min – kann ab der 2. Gabe entfallen

1 Amp. Histakut (4 mg Dimetindenmaleat) über 2 min iv

Nur bei Zyklus 1 oder nach ärztlicher Anordnung:

Monitor für HF, RR, SaO₂ (alternativ Atemfrequenz); Intervall 15min für 1 Stunde, dann alle 30min bis 1 Stunde nach Therapieende

Daratumumab

CAVE: Interferenz von Daratumumab mit indirektem Coombs-Test; falsch positive Befunde bis 6 Monate nach letzter Gabe möglich; keine Beeinflussung von Blutgruppen oder Rhesusfaktorbestimmung.
Zeitnahe vor der Erstgabe mit Daratumumab: Blutgruppenbestimmung (ABO, RhD, Antikörper-Suchtest)
Aktive Information der zuständigen Blutbank über die laufende Therapie mit Daratumumab.
Empfehlungen der ÖGBT: <http://www.oegbt.at/wp-content/static/Richtlinien_Empfehlungen/OEGBT-Empfehlungen_Anti-CD38_Daratumumab_praetransfusionelle_Untersuchungen.v02.20161013.pdf>

Bei Patienten mit COPD sollte nach der Daratumumab Infusion ein kurz- oder langwirksamer Bronchodilatator sowie ein inhalatives Kortikoid angewendet werden (z.B Symbicort 1/0/1 Hub für 24 Stunden, zusätzlich Berodual bei akuter COPD-Exazerbation). Wenn bei den ersten 4 Infusionen unter der Begleitmedikation keine Nebenwirkungen auftreten, kann ein Auslassversuch der inhalativen Therapie vorgenommen werden.

30-60 Minuten vor Start der Antikörpertherapie:

1000 mg Mexalen (Paracetamol) po
1 Amp. Histakut (4 mg Dimetindenmaleat) über 2 min iv
20 mg Dexamethason in 100 ml NaCl 0,9% iv über 15 min
bei Zyklus 1 :

Monitor für HF, RR, SaO₂ (alternativ Atemfrequenz); Intervall 15min für 1 Stunde, dann alle 30min bis 1 Stunde nach Therapieende

Ab Zyklus 2:

Monitor nur nach ärztlicher Anordnung!

vor und nach Daratumumab:

Blutdruck- und Pulsmessung nach mindestens 3 min Ruhephase (bei systolischem Blutdruck > 160 mmHg oder HF > 100/min Arzt verständigen)

Infusionsgeschwindigkeit: 1. Stunde: 50ml/h, 2. Stunde: 100ml/h, 3. Stunde 150ml/h ab 4. Stunde 200ml/h

Bei guter Verträglichkeit ab der 3. Gabe: 1. Stunde: 100ml/h, 2. Stunde: 150ml/h, ab 3. Stunde: 200ml/h

ab 2. Infusion Darzalex: Verdünnungsvolumen 500ml - wenn während der ersten 3 Stunden der 1. Infusion keine infusionsbedingten Reaktionen. Andernfalls ist mit einem Verdünnungsvolumen von 1000ml und der entsprechenden Infusionszeit fortzufahren.

Daratumumab SUBCUTAN:

Hinweise zur subcutanen Injektion von Darzalex:

Um ein Verstopfen der Nadel zu vermeiden, befestigen Sie die subkutane Injektionsnadel oder das subkutane Infusionsset erst unmittelbar vor der Injektion an der Spritze.

Injizieren Sie 15 ml DARZALEX-Injektionslösung über etwa 3-5 Minuten in das subkutane Gewebe des Abdomens etwa 7,5 cm rechts oder links neben dem Bauchnabel (nicht an anderen Körperstellen!!). Die Injektionsstellen sollen gewechselt werden.

Eine Injektion sollte niemals in Bereichen erfolgen, in denen die Haut gerötet ist, blaue Flecken aufweist, empfindlich oder hart ist oder in Bereiche, in denen Narben vorhanden sind.

Unterbrechen oder verlangsamen Sie die Applikationsgeschwindigkeit, wenn der Patient Schmerzen hat. Falls die Schmerzen durch eine Verlangsamung der Injektion nicht gelindert werden, kann eine zweite Injektionsstelle auf der gegenüberliegenden Seite des Abdomens gewählt werden, um den Rest der Dosis zu applizieren.

Elotuzumab

Famotidin 20 mg p.o. 12 Stunden vor Infusion von Elotuzumab

90 Minuten vor Start der Elotuzumab-Infusion:

Famotidin 20 mg p.o.

Paracetamol 1000 mg p.o.

8 mg Dexamethason in 100 ml NaCl 0,9% iv über 15 min

1 Amp. Histakut(4 mg Dimetindenmaleat) über 2 min iv

Blutdruck- und Pulsmessung alle 30min bis 1 Stunde nach Therapieende (bei systolischem Blutdruck > 160 mmHg oder HF > 100/min Arzt verständigen)

Infusionsgeschwindigkeit :

Tag 1: 0 - 30 min 30ml/h; 30 - 60 min 60 ml/h; > 60 min 120 ml/h

Tag 8: 0 - 30 min 180 ml/h; > 30 min 240 ml/h

Zyklus 1 Dosis 3 und 4 und alle weiteren Zyklen: 300ml/h

Gemtuzumab-Ozogamicin:

60 min vor Antikörpertherapie:

1000 mg Mexalen (Paracetamol) po

1 Amp. Histakut (4 mg Dimetindenmaleat) über 2 min iv

20mg Dexamethason in 100 ml NaCl 0,9% iv über 15 min

Monitor für HF, RR, SaO₂ (alternativ Atemfrequenz); Intervall 15min für 1 Stunde, dann alle 30min bis 1 Stunde nach Therapieende

Inotuzumab-Ozogamicin:

60 min vor Antikörpertherapie:

1000 mg Mexalen (Paracetamol) po

1 Amp. Histakut (4 mg Dimetindenmaleat) über 2 min iv

20mg Dexamethason in 100 ml NaCl 0,9% iv über 15 min

Zyklus 1: Monitor für HF, RR, SaO₂ (alternativ Atemfrequenz); Intervall 15min für 1 Stunde, dann alle 30min bis 1 Stunde nach Therapieende

Zyklus 2ff: bei guter Verträglichkeit: Blutdruck- und Pulsmessung alle 30min bis 1 Stunde nach Therapieende (bei systolischem Blutdruck > 160 mmHg oder HF > 100/min Arzt verständigen)

Isatuximab:

60min vor Antikörpertherapie:

Famotidin 20 mg p.o.

Paracetamol 1000 mg p.o.

20 mg Dexamethason in 100 ml NaCl 0,9% iv über 15 min

1 Amp. Histakut(4 mg Dimetindenmaleat) über 2 min iv

Prämedikation kann nach den ersten 4 Infusionen bei guter Verträglichkeit nach Ermessen des Arztes reduziert werden.

Monitorstufe 2 im ersten Zyklus und nach ärztlicher Anordnung!

Ab Zyklus 2: Monitorstufe 1

Infusionsgeschwindigkeit:

1. Infusion:

2. Infusion

alle weiteren Infusionen 200ml/h

Zeit(min)	ml/Stunde	Zeit(min)	ml/Stunde
0-60	25	0-30	50
61-90	50	31-60	100
91-120	75	Ab 61	200
121-150	100		
151-180	125		
Ab 181	150		

Obinutuzumab:**CLL:**

Tag 1: 100mg
60 min vor Antikörpertherapie:
1000 mg Mexalen (Paracetamol) po
1 Amp. Histakut (4 mg Dimetindenmaleat) über 2 min iv
20mg Dexamethason in 100 ml NaCl 0,9% iv über 15 min

Monitor für HF, RR, SaO₂ (alternativ Atemfrequenz); Intervall 15min für 1 Stunde, dann alle 30min bis 1 Stunde nach Therapieende

Infusionsdauer 4 Stunden (25ml/h)

Tag 1 (2): 900mg

Bei Infusionsreaktion Verschieben der nachfolgenden Infusion (900mg Obinutuzumab) auf Tag 2 (neuerlich Prämedikation einfügen!)

Bei guter Verträglichkeit der vorangehenden Infusion Fortsetzung der Therapie am gleichen Tag möglich

Monitor für HF, RR, SaO₂ (alternativ Atemfrequenz); Intervall 15min für 1 Stunde, dann alle 30min bis 1 Stunde nach Therapieende

Infusionsgeschwindigkeit

Zeit (min)	ml/Stunde
0 – 30	25
31 – 60	50
61 – 90	75
91 – 120	100
120 -150	125 Steigerung bis max. 200ml/ h im Halbstundenintervall

Tag 8,15: 1000mg

60 min vor Antikörpertherapie:
1000 mg Mexalen (Paracetamol) po
1 Amp. Histakut (4 mg Dimetindenmaleat) über 2 min iv
20mg Dexamethason in 100 ml NaCl 0,9% iv über 15 min

Monitor für HF, RR, SaO₂ (alternativ Atemfrequenz); Intervall 15min für 1 Stunde, dann alle 30min bis 1 Stunde nach Therapieende

Infusionsgeschwindigkeit

Zeit (min)	ml/Stunde
0 – 30	50
31 – 60	100
61 – 90	150
91 - 120	maximal 200ml/h

ab Zyklus 2:

Tag 1: 1000mg

Dexamethason bei Prämedikation nicht obligat(nur bei Patienten mit IRR Grad 3 während der vorherigen Infusion ODER Patienten mit Lymphozytenzahl > 25 x 10⁹/l vor der nächsten Behandlung)

Monitor nur nach ärztlicher Anordnung
Infusionsgeschwindigkeit siehe Tag 8,15

Lymphom:

Zyklus 1: Tag 1: 1000mg

60 min vor Antikörpertherapie:

1000 mg Mexalen (Paracetamol) po

1 Amp. Histakut (4 mg Dimetindenmaleat) über 2 min iv

20mg Dexamethason in 100 ml NaCl 0,9% iv über 15 min (- nicht obligat ab Zyklus 2)

Monitor für HF, RR, SaO₂ (alternativ Atemfrequenz); Intervall 15min für 1 Stunde, dann alle 30min bis 1 Stunde nach Therapieende

Infusionsgeschwindigkeit

Zeit (min)	ml/Stunde
0 – 30	25
31 – 60	50
61 – 90	75
91 – 120	100
120 -150	125 Steigerung bis max. 200ml/ h im Halbstundenintervall

Tag 8,15: 1000mg

60 min vor Antikörpertherapie:

1000 mg Mexalen (Paracetamol) po

1 Amp. Histakut (4 mg Dimetindenmaleat) über 2 min iv

20mg Dexamethason in 100 ml NaCl 0,9% iv über 15 min

Monitor für HF, RR, SaO₂ (alternativ Atemfrequenz); Intervall 15min für 1 Stunde, dann alle 30min bis 1 Stunde nach Therapieende

Infusionsgeschwindigkeit

Zeit (min)	ml/Stunde
0 – 30	50
31 – 60	100
61 – 90	150
91 - 120	maximal 200ml/h

ab Zyklus 2:

Tag 1: 1000mg

Dexamethason bei Prämedikation nicht obligat (nur bei Patienten mit IRR Grad 3 während der vorherigen Infusion ODER Patienten mit Lymphozytenzahl > 25 x 10⁹/l vor der nächsten Behandlung)

Monitor nur nach ärztlicher Anordnung

Infusionsgeschwindigkeit bei vorangehender guter Verträglichkeit:

Zeit (min)	ml/Stunde
0 – 30	50
31 – 90	450

Panitumumab:

Vor Panitumumab:

Blutdruck- und Pulsmessung nach mindestens 3 min Ruhephase (bei systolischem Blutdruck > 160 mmHg oder HF > 100/min Arzt verständigen)

Nach Panitumumab:

Blutdruck- und Pulsmessung nach mindestens 3 min Ruhephase (bei systolischem Blutdruck > 160 mmHg oder HF > 100/min Arzt verständigen)

Pertuzumab:

Loading dose für Pertuzumab iv bei der ersten Gabe beträgt 840mg.

Vor Pertuzumab:

Blutdruck- und Pulsmessung nach mindestens 3 min Ruhephase (bei systolischem Blutdruck > 160 mmHg oder HF > 100/min Arzt verständigen)

Nach Pertuzumab:

Blutdruck- und Pulsmessung nach mindestens 3 min Ruhephase (bei systolischem Blutdruck > 160 mmHg oder HF > 100/min Arzt verständigen)

Die Laufzeit kann bei guter Verträglichkeit ab Zyklus 2 auf 30 min reduziert werden.

Polatuzumab Vedotin:

30-60 Minuten vor Start der Antikörpertherapie:

1000 mg Mexalen (Paracetamol) po

1 Amp. Histakut (4 mg Dimetindenmaleat) über 2 min iv

Verabreichung der Initialdosis über 90min

bei Zyklus 1 :

Monitor für HF, RR, SaO₂ (alternativ Atemfrequenz); Intervall 15min für 1 Stunde, dann alle 30min bis 90min nach Therapieende

Ab Zyklus 2: bei guter Verträglichkeit Verabreichung über 30 min

Monitor nur nach ärztlicher Anordnung!

vor und nach Polatuzumab Vedotin:

Blutdruck- und Pulsmessung nach mindestens 3 min Ruhephase (bei systolischem Blutdruck > 160 mmHg oder HF > 100/min Arzt verständigen)

Dosisbegrenzung: max. 240mg/Patient und Zyklus

Ramucirumab:

30-60 Minuten vor Start der Antikörpertherapie:

1 Amp. Histakut (4 mg Dimetindenmaleat) über 2 min iv

Nur bei Zyklus 1 oder nach ärztlicher Anordnung: Monitor für HF, RR, SaO₂ (alternativ Atemfrequenz); Intervall 15min für 1 Stunde, dann alle 30min bis 1 Stunde nach Therapieende

Bei guter Verträglichkeit ab Zyklus 2: Blutdruck- und Pulsmessung nach mindestens 3 min Ruhephase (bei systolischem Blutdruck > 160 mmHg oder HF > 100/min Arzt verständigen)

Rituximab

RITUXIMAB 375 mg/m²

30-60 Minuten vor Start der Antikörpertherapie:

1000 mg Mexalen (Paracetamol) po
1 Amp. Histakut (4 mg Dimetindenmaleat) über 2 min iv
8 mg Dexamethason in 100 ml NaCl 0,9% iv über 15 min

Monitor für HF, RR, SaO₂ (alternativ Atemfrequenz); Intervall 15min für 1 Stunde, dann alle 30min bis 1 Stunde nach Therapieende

nur bei Zyklus 1 oder nach ärztlicher Anordnung!

Infusionsgeschwindigkeit:

Im Zyklus 1: Stunde 1: 30 ml/h; Stunde 2: 60 ml/h, Std 3: 120 ml/h, ab Std 4: 240 ml/h

Ab Zyklus 2: 30 min: 200 ml/h, dann: 400 ml/h

RITUXIMAB 500 mg/m²

30-60 Minuten vor Start der Antikörpertherapie:

1000 mg Mexalen (Paracetamol) po
1 Amp. Histakut (4 mg Dimetindenmaleat) über 2 min iv
8 mg Dexamethason in 100 ml NaCl 0,9% iv über 15 min

Monitor für HF, RR, SaO₂ (alternativ Atemfrequenz); Intervall 15min für 1 Stunde, dann alle 30min bis 1 Stunde nach Therapieende

nur bei Zyklus 1 oder nach ärztlicher Anordnung!

Infusionsgeschwindigkeit:

Im Zyklus 1: Stunde 1: 20 ml/h; Stunde 2: 40 ml/h, Std 3: 80 ml/h, ab Std 4: 160ml/h, ab Stunde 5: 200ml/h

Ab Zyklus 2: 30 min: 150ml/h, dann: 300 ml/h

Temsirolimus

30 Minuten vor Start der Antikörpertherapie:

1 Amp. Histakut (4 mg Dimetindenmaleat) über 2 min iv

Trabectedin

Verabreichung ausschließlich über ZVK

100 ml NaCl 0,9% iv
+ 20 mg **Dexamethason**
+ 1 Amp. **Ondansetron** (8 mg) (oder Äquivalenzprodukt)
Laufzeit: 15 min (Infusion 30-60 Minuten vor Start der Chemotherapie)

Trastuzumab

Vor Trastuzumab: Blutdruck- und Pulsmessung nach mindestens 3 min Ruhephase (bei systolischem Blutdruck > 160 mmHg oder HF > 100/min Arzt verständigen)

Nach Trastuzumab: Blutdruck- und Pulsmessung nach mindestens 3 min Ruhephase (bei systolischem Blutdruck > 160 mmHg oder HF > 100/min Arzt verständigen)

30-60 Minuten vor Start der Antikörpertherapie:

1000 mg Mexalen (Paracetamol) po (kann bei guter Verträglichkeit ab der 3. Gabe entfallen)
1 Amp. Histakut (4 mg Dimetindenmaleat) über 2 min iv
(kann bei guter Verträglichkeit ab der 3. Gabe entfallen)

Loading dose für Trastuzumab iv bei der ersten Gabe beträgt 8mg/kg KG.
Die Laufzeit kann bei guter Verträglichkeit ab Zyklus 2 auf 30 min reduziert werden.

4.3 Spülungen

Vor und nach Gabe von Carboplatin / Oxaliplatin / Doxorubicin pegyliert liposomal (=Caelyx) / Carfilzomib / Fotemustin

mit 30ml Glucose 5% spülen

Vor und nach Verabreichung der Hydrationslösung bei Cisplatinprotokollen

mit 30ml NaCl 0,9% spülen

4.4 Monitorstufen

Klinisches Monitoring (nur anzugeben wenn Maßnahmen über Routine hinausgehen)

Monitoring Stufe 1

Bitte folgenden Kommentar vor Therapiestart bzw. nach Ende der Therapie einfügen

- Blutdruck- und Pulsmessung nach mindestens 3 min Ruhephase (bei systolischem Blutdruck > 160 mmHg oder HF > 100/min Arzt verständigen)

Monitoring Stufe 2

Bitte folgenden Kommentar vor Therapiestart einfügen

- Monitor für HF, RR, SaO2 (alternativ Atemfrequenz); Intervall 15min für 1 Stunde, dann alle 30min bis 1 Stunde nach Therapieende

Liste von Medikamenten mit erforderlichem Monitoring

Substanz	Monitorstufe	Kommentar
Aflibercept	1	
Bevacizumab	1	
Daunorubicin/Cytarabin	2	Monitor nur bei Zyklus 1 oder nach ärztlicher Anordnung!

Cetuximab	2	Monitor nur bei Zyklus 1 oder nach ärztlicher Anordnung!
Daratumumab	2/1	Monitor nur bei Zyklus 1 oder nach ärztlicher Anordnung!
Elotuzumab	2/1	Monitor nur bei Zyklus 1 oder nach ärztlicher Anordnung!
Erwinase	2	
Isatuximab	2/1	Monitor bei Erstgabe und nach ärztlicher Anordnung!
Obinutuzumab	2	Monitor nur bei Zyklus 1 oder nach ärztlicher Anordnung!
Panitumumab	1	
Pegaspargase	2	
Pertuzumab	1	
Polatuzumab Vedotin	2/1	Monitor nur bei Zyklus 1 oder ärztlicher Anordnung!
Ramucirumab	2/1	Monitor nur bei Zyklus 1 oder ärztlicher Anordnung!
Rituximab	2	Monitor nur bei Zyklus 1 oder nach ärztlicher Anordnung!
Sacituzumab Govitecan	2	
Trastuzumab	1	

5. Begleittherapien

5.1 Textbausteine für Antiemese

100 ml NaCl 0,9% iv
+ 1 Amp. **Ondansetron** (8 mg) (oder Äquivalenzprodukt)
Laufzeit: 15 min (Infusion 30-60 Minuten vor Start der Chemotherapie)

100 ml NaCl 0,9% iv
+ 8 mg **Dexamethason**
Laufzeit: 15 min (Infusion 30-60 Minuten vor Start der Chemotherapie)

100 ml NaCl 0,9% iv
+ 8 mg **Dexamethason**
+ 1 Amp. **Ondansetron** (8 mg) (oder Äquivalenzprodukt)
Laufzeit: 15 min (Infusion 30-60 Minuten vor Start der Chemotherapie)

Dexamethason 8mg p.o.(1/0/0)

Akynzeo 300 mg/0,5 mg Kps po 1 h vor Chemotherapie
100 ml NaCl 0,9% iv
+ 12 mg **Dexamethason**

Laufzeit: 15 min (Infusion 30-60 Minuten vor Start der Chemotherapie)

Emend 125 mg po 1 h vor Chemotherapie

100 ml NaCl 0,9% iv

+ 12 mg **Dexamethason**

+ 1 Amp. **Ondansetron** (8 mg) (oder Äquivalenzprodukt)

Laufzeit: 15 min (Infusion 30-60 Minuten vor Start der Chemotherapie)

Emend 80mg p.o. (1/0/0)

5.2 Sonderfall: SCT-Protokolle:

Fällt eine Cortisongabe im Catoprotokoll mit der Cortisongabe an Tag 0 der Stammzelltransplantation zusammen, so ist diese Cortisongabe im Cato Protokoll wegzulassen und folgender Satz zu hinterlegen:

Tag X des CATO-Protokolls ist Tag "0" der Stammzelltransplantation. Die an diesem Tag zur Antiemese noch notwendige Cortisongabe ist über die Cortisongabe in der Prämedikation vor Stammzellgabe abgedeckt.

ÄNDERUNGSINDEX		
Revision	Gültigkeitsdatum	Änderung
0	14.04.2015	Erstfassung
1	08.02.2021	Neu Eingefügt: Carmustin, Daratumumab s.c., Polatuzumab Vedotin, Pegaspargase, Vyxeos Cisplatin aktualisiert
2	12.07.2021	5-FU, Capecitabine: DPD Testung

6 Literatur

Capecitabine:

Chu MP et al.:JAMA Oncol. 2017;3(6):767-773.

Sun J et al.: Clin Colorectal Cancer. 2016;15(3):257-263.

Methotrexat:

Illerhaus G. et al. 2016 Lancet Hematology APPENDIX Matrix Schema für Leukovorin Rescue.

Pegaspargase:

Blood (2018) 132 (Supplement 1): 3968.https://ashpublications.org/blood/article/132/Supplement_1/3968/2651...

Haematologica 2016 Volume 100(3):279-285

Rituximab:

<https://www.rituxan.com/hcp/dosing-and-administration/rituxan-administration/rituxan-90-minute-infusion.html>

J Oncol Pract. 2010 Mar;6(2):91-3. doi: 10.1200/JOP.200001