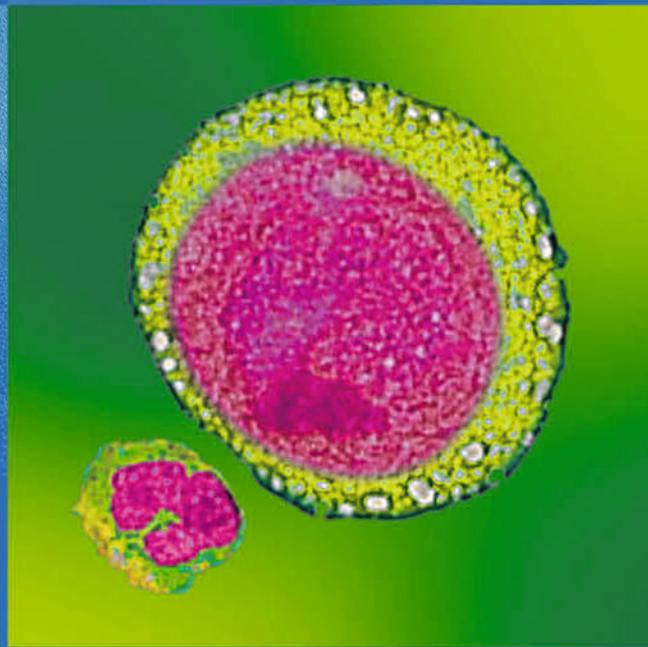


Engelhardt  
Berger  
Duyster  
Mertelsmann



# Das Blaue Buch

Chemotherapie-Manual  
Hämatologie und Internistische Onkologie

5. Auflage

mit CD-ROM

## Das Blaue Buch

Monika Engelhardt  
Dietmar Berger  
Justus Duyster  
Roland Mertelsmann

# Das Blaue Buch

Chemotherapie-Manual Hämatologie  
und Internistische Onkologie

Mit CD-ROM

5. Auflage

Herausgeber

**Prof. Dr. Monika Engelhardt**  
Universitätsklinikum Freiburg  
Freiburg

**Prof. Dr. Justus Duyster**  
Universitätsklinikum Freiburg  
Freiburg

**Prof. Dr. Dietmar Berger**  
Universitätsklinikum Freiburg  
Freiburg

**Prof. Dr. Dr. h.c. Roland Mertelsmann**  
Universitätsklinikum Freiburg  
Freiburg

Genentech Inc., South San Francisco, CA, USA

Den Inhalt der dem Buch beiliegenden CD-ROM finden Sie auf <http://extras.springer.com>

Die Arbeiten am Blauen Buch wurden unterstützt von MSD.



ISBN-13 978-3-642-41740-5  
DOI 10.1007/978-3-642-41741-2

ISBN 978-3-642-41741-2 (eBook)

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie;  
detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

#### **Springer Medizin**

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2007, 2008, 2010, 2012, 2014

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

**Produkthaftung:** Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Planung: Dr. Sabine Höschele, Heidelberg  
Projektmanagement: Hiltrud Wilbertz, Heidelberg  
Projektkoordination: Cécile Schütze-Gaukel, Heidelberg  
Umschlaggestaltung: deblik Berlin  
Fotonachweis Umschlag: © Dr. Justyna Rawluk, Prof. Dr. Monika Engelhardt  
Satz: Fotosatz-Service Köhler GmbH – Reinhold Schöberl, Würzburg

Gedruckt auf säurefreiem und chlorfrei gebleichtem Papier

Springer Medizin ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Science+Business Media  
[www.springer.com](http://www.springer.com)

## Vorwort zur 5. Auflage

Das »Blaue Buch« als Chemotherapiemanual hat sich in den letzten Jahren in vielen hämatologisch-onkologischen Kliniken, Praxen und Tumorzentren als Standard etabliert. Von vielen Nutzern und Buchrezensionen haben wir wertvolle Anregungen erhalten. Zahlreiche dieser Kommentare sowie Neuerungen aus der internationalen Literatur und aus aktuellen Richtlinien zur Applikation von Chemotherapien sind in diese 5. Auflage mit eingeflossen. So wurden über 50 neue Behandlungsprotokolle aufgenommen, insbesondere in den Indikationen Urogenitaltumoren und NHL sowie zahlreiche neue Protokolle mit innovativen Substanzen. Auch Protokolle zur GvHD-Prophylaxe nach allogener Stammzelltransplantation sind eine neue wichtige Ergänzung der Sammlung. Insgesamt erscheinen alle Protokolle der neuen Auflage in einem überarbeiteten Design und sind damit noch übersichtlicher gestaltet. Sämtliche Aufklärungsformulare sowie Standardmaßnahmen (Standard Operating Procedures, SOPs) wurden aktualisiert und ergänzt.

Die 5. Auflage des Blauen Buches bietet somit aktualisierte Chemotherapieprotokolle und Übersichtstabellen, die sich in den folgenden Einsatzbereichen bewährt haben:

1. Orientierung über mögliche medikamentöse Behandlungsoptionen bei malignen Erkrankungen
2. Informationen zur Therapieplanung und Durchführung
3. Qualitätskontrolle und Fehlerreduktion bei der Chemotherapie<sup>1</sup>
4. Aufklärung des Patienten und seiner Angehörigen.

Die Begleitmedikation wurde in allen Therapieprotokollen in enger Kooperation mit unserer Klinikumsapothek sowie den behandelnden ärztlichen und pflegerischen Kollegen nach aktuellen Literaturempfehlungen sorgfältig angepasst. Somit spiegeln sämtliche Behandlungsprotokolle auch die langjährige praktische Erfahrung am Universitätsklinikum Freiburg wieder. Die tägliche Anwendung in der klinischen Routine sowie die sofortige Anpassung und Überarbeitung dienen dem Ziel der größtmöglichen Qualitätskontrolle, Patientensicherheit und Verträglichkeit. In jedem der über 400 Chemotherapieprotokolle findet der Arzt zudem die Angabe des Risikos einer febrilen Neutropenie, die es ermöglicht, das Infektrisiko und mögliche Prophylaxen richtig einzuschätzen.

Therapieprotokolle laufender Studien sind von uns mit dem wichtigen Hinweis ergänzt worden, dass das jeweilige Protokoll *Bestandteil einer Studieninitiative* ist (mit weiteren Informationen und Internet-Adresse und dass *ein Studieneinschluss durch mit der Studie betrauten Kollegen/Zentren unbedingt angestrebt werden sollte*). Wir hoffen damit einen aktiven Beitrag für eine bestmögliche Studienrekrutierung in Deutschland zu leisten und die Kontaktaufnahme mit den jeweiligen Studienzentren für geeignete Patienten und behandelnde Ärzte zu erleichtern.

Soweit Studien- bzw. Chemotherapieprotokolle publiziert waren, wurden diese für die Erstellung eines standardisierten Behandlungsprotokolls im »Blauen Buch« genutzt, um eine qualitätsgerechte Durchführung zu erleichtern. Bestehende Protokolle wurden aktualisiert, und wichtige Amendments inkludiert.

Die beigelegte CD enthält erneut viele Angaben zu standardisierten Vorgehensweisen bezüglich Supportivmaßnahmen und leitlinienorientierten Therapien. Neu erstellte Übersichten umfassen eine Liste physikalischer Inkompatibilitäten von Zytostatika, eine CTx-Applikationsliste (zentral/peripher) sowie eine Dosismodifikationsliste bei Hämodialyse. Komplett überarbeitet wurden die Empfehlungen zu therapeutischen Maßnahmen bezüglich antiemetischer Prophylaxe, bei Zytostatika-Paravasaten und Impfungen vor Splenektomie. Ebenfalls in aktualisierter Form ist die Dosismodifikationstabelle bei eingeschränkter Organfunktion sowohl im Buch abgedruckt als auch auf der CD zu finden.

Auch der Teil der Aufklärungen und Einverständniserklärung in den Bereichen Interventionen, Chemotherapie, Behandlung mit Antikörpern und anderen »targeted therapies« sowie für Stammzelltransplantationen wurde weiterentwickelt und enthält zahlreiche neue Versionen der Aufklärungsdokumente. Neu mit aufgenommen wurde eine Aufklärung vor genetischen Analysen gemäß Gendiagnostikgesetz (GenDG).

Zahlreiche klinische Pfade (»Clinical Pathways«) wurden neu erstellt bzw. komplett aktualisiert und sind auf der CD verfügbar. Da diese Pathways auf das Universitätsklinikum Freiburg und CCCF ausgerichtet sind, verweisen wir zudem auf internationale Leitlinien, z.B. des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN, [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO, <http://www.dgho.de>).

Jede Neuauflage des Blauen Buchs verlangt besonders engagiert mitarbeitende Kollegen, die mit ihren Ideen und großem Engagement zu einer fortlaufenden Verbesserung beitragen. Bei dieser 5. Auflage sind wir besonders Heike Reinhardt, Simona Kaiser, Petra Otte, Dr. Barbara Groß, Dr. Nadja Almanasreh und Dr. Justyna Rawluk zu tiefstem Dank verpflichtet.

Bei der Arbeit mit der 5. Auflage des »Blauen Buches« wünschen wir Ihnen viel Erfolg bei der Auswahl der besten, individuellen Behandlungsoptionen, sowie bei der Nutzung der Protokolle und weiteren Informationen für die Versorgung Ihrer Tumorpatienten. Auf Ihre Anregungen und Kommentare freuen wir uns.

Für die Herausgeber  
**Monika Engelhardt**  
 September 2013

1. Engelhardt M, Kohlweyer U, Kleber M. Bestellfehler identifiziert - Patientensicherheit und Fehlermanagement: Ursachen unerwünschter Ereignisse und Maßnahmen zur Vermeidung. Dtsch Arztebl Int. 2010 Aug;107(31/32):557

# Inhaltsverzeichnis

## Allgemeines

Vorwort zur 5. Auflage . . . . .	V
Herausgeber- und Autorenverzeichnis . . . . .	X
Abkürzungsverzeichnis. . . . .	XI
Einleitung . . . . .	XIV
Dosismodifikationstabelle. . . . .	XVIII

## Teil I Hämatologische Neoplasien

<b>1 Akute Leukämien . . . . .</b>	<b>3</b>
<b>1.1 ALL</b>	
GMALL B-ALL/NHL 2002 . . . . .	4
GMALL 07/2003 . . . . .	7
GMALL 07/2003 + Rituximab . . . . .	13
<b>1.2 AML</b>	
analog APL04/06 Studie . . . . .	18
AMLSG 09-09 Studie (Kontrollarm). . . . .	22
AMLSG 11-08 Studie . . . . .	23
AMLSG 15-10 Studie . . . . .	25
AMLSG 16-10 Studie . . . . .	26
AMLSG 17-10 Studie . . . . .	27
analog AMLSG 07-04 . . . . .	27
S-HAM . . . . .	29
Ida/Ara 3+7 . . . . .	29
Ida/Ara 3+4 . . . . .	30
MICE . . . . .	30
mini-ICE . . . . .	31
Azacitidin (3x50mg/m <sup>2</sup> ) . . . . .	31
Azacitidin (7x75mg/m <sup>2</sup> ) . . . . .	32
LD-AraC . . . . .	32
Azacitidin + DLI standard dose . . . . .	33
Azacitidin + DLI low dose . . . . .	33
Decitabin . . . . .	34
<b>2 Myelodysplastisches Syndrom (MDS) . . . . .</b>	<b>35</b>
Azacitidin (7x75mg/m <sup>2</sup> ) . . . . .	32
Azacitidin (3x50mg/m <sup>2</sup> ) . . . . .	31
ATG/CSA/Decortin. . . . .	36
Azacitidin + DLI standard dose . . . . .	33
Azacitidin + DLI low dose . . . . .	33
<b>3 Myeloproliferative Neoplasien (MPN) . . . . .</b>	<b>37</b>
<b>3.1 MF</b>	
LD Thalidomid/Prednison . . . . .	38
Ruxolitinib. . . . .	38
<b>3.2 CML</b>	
Imatinib . . . . .	39
CML V Studie (Übersicht). . . . .	39
Nilotinib . . . . .	40
Dasatinib . . . . .	40
Bosutinib . . . . .	41
<b>4 Hodgkin-Lymphome . . . . .</b>	<b>43</b>
ABVD . . . . .	44
BEACOPP-II-Basis. . . . .	44
BEACOPP-II-gesteigert . . . . .	45

Vinblastin . . . . .	45
PVAG . . . . .	46
Brentuximab vedotin . . . . .	46
<b>5 Non-Hodgkin-Lymphome . . . . .</b>	<b>47</b>
<b>5.1 NHL-Studien</b>	
GMALL B-ALL/NHL 2002 . . . . .	4
MCL-Younger-Studie Arm B . . . . .	48
Flyer-Studie . . . . .	49
Unfolder-Studie . . . . .	51
Optimal-Studie . . . . .	53
<b>5.2 Indolente NHL</b>	
Vorphase . . . . .	49
Chlorambucil/Prednison (»Knospe«) . . . . .	63
Fludarabin. . . . .	63
Fludarabin/Cyclophosphamid (MD Anderson) . . . . .	64
Fludarabin/Cyclophosphamid/Rituximab (FCR). . . . .	64
2-CDA . . . . .	65
Pentostatin . . . . .	65
PEP-C. . . . .	66
Bendamustin . . . . .	66
Rituximab . . . . .	67
Rituximab/Bendamustin . . . . .	67
Alemtuzumab . . . . .	68
Zevalin/Rituximab. . . . .	68
<b>5.3 Aggressive NHL</b>	
CHOP-21 . . . . .	69
R-CHOP-21 . . . . .	69
CHOP-21 gesplittet . . . . .	70
CHOP-14. . . . .	70
R-CHOP-14 . . . . .	71
(R)-CHOEP 14. . . . .	71
DHAP . . . . .	72
R-DHAP . . . . .	73
(R)-DHAox. . . . .	74
VACOP-B. . . . .	74
R-ICE . . . . .	76
Brentuximab vedotin . . . . .	46
DLBCL younger. . . . .	77
SMILE. . . . .	78
AspaMetDex . . . . .	78
GemOx. . . . .	158
<b>5.4 ZNS-NHL</b>	
HD-MTX/HD-AraC-Thiotepa/HD-BCNU-Thiotepa (Freiburger-Studie) . . . . .	79
IELSG-Studie . . . . .	81
R-MP . . . . .	84
PCV . . . . .	85
<b>5.5 Multiples Myelom/Amyloidose</b>	
DSMMXIII-Studie. . . . .	85
DSMMXIV-Studie. . . . .	87
VBDD-Studie dose level +2 . . . . .	90
Melphalan/Prednison/Thalidomid . . . . .	90
Melphalan/Prednison/Bortezomib. . . . .	91
MPV standard . . . . .	91
MPV adaptiert. . . . .	91

Melphalan/Prednison/Lenalidomid . . . . .	92	Cetuximab/Carboplatin/5-FU . . . . .	126
MPR Induktion . . . . .	92	Paclitaxel wöchentlich . . . . .	126
MPR Erhaltung . . . . .	92	Paclitaxel wöchentlich/Carboplatin . . . . .	127
Bortezomib i.v. . . . .	93	Vinorelbin . . . . .	127
Bortezomib s.c.+/- Dexamethason . . . . .	94	<b>10 Thorakale Tumoren . . . . .</b>	<b>129</b>
Bortezomib/Dexamethason . . . . .	94	<b>10.1 Kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC)</b>	
BD . . . . .	94	Cisplatin/Etoposidphosphat. . . . .	130
bD . . . . .	95	Carboplatin/Etoposidphosphat. . . . .	130
Bortezomib/Cyclophosphamid/Dexamethason . . . . .	96	EpiCo . . . . .	131
VCD i.v. . . . .	96	Topotecan . . . . .	131
vCD i.v. . . . .	97	Paclitaxel wöchentlich . . . . .	126
vCD p.o. . . . .	97	Lomustin . . . . .	132
Bortezomib/Melphalan/Prednison/Thalidomid . . . . .	98	Lomustin/Methotrexat . . . . .	132
Bortezomib/Pegyliert-liposomales Doxorubicin . . . . .	98	<b>10.2 Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC)</b>	
Bortezomib/Doxorubicin/Dexamethason . . . . .	99	Vinorelbin/Cisplatin (adjuvant) . . . . .	133
BDD standard . . . . .	99	Gemcitabin/Cisplatin . . . . .	133
BDD adaptiert. . . . .	100	Gemcitabin/Carboplatin . . . . .	134
bDD standard . . . . .	99	Vinorelbin/Carboplatin . . . . .	134
bDD adaptiert. . . . .	101	Paclitaxel wöchentlich/Carboplatin . . . . .	127
Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason . . . . .	102	Paclitaxel/Carboplatin . . . . .	135
Induktion. . . . .	102	Pemetrexed/Cisplatin . . . . .	135
Erhaltung . . . . .	102	Pemetrexed/Carboplatin. . . . .	136
Bortezomib Erhaltung . . . . .	103	Pemetrexed . . . . .	136
Thalidomid/Dexamethason . . . . .	103	Paclitaxel wöchentlich . . . . .	126
Thalidomid/Prednisolon . . . . .	104	Docetaxel . . . . .	137
Cyclophosphamid/Thalidomid/Dexamethason (CTD) . . . . .	104	Docetaxel wöchentlich . . . . .	123
Lenalidomid/Dexamethason . . . . .	105	Gemcitabin . . . . .	137
Lenalidomid/Cyclophosphamid/Dexamethason . . . . .	105	Vinorelbin . . . . .	127
RCD p.o. . . . .	105	Lomustin/Methotrexat . . . . .	132
RCD i.v. . . . .	106	Erlotinib . . . . .	138
Melphalan/Prednison (»Alexanian«) . . . . .	106	Gefitinib . . . . .	138
Melphalan i.v. . . . .	107	Crizotinib . . . . .	139
Bendamustin . . . . .	66	<b>10.3 Pleuramesotheliom</b>	
Bendamustin/Prednisolon/Thalidomid . . . . .	107	Pemetrexed/Cisplatin . . . . .	135
Bendamustin/Bortezomib/Prednisolon (+Thalidomid) . . . . .	108	Gemcitabin/Cisplatin . . . . .	133
HD-Dexamethason . . . . .	108	Vinorelbin . . . . .	127
HD-Dexamethason/IFN alpha. . . . .	109	Pemetrexed . . . . .	136
Melphalan/Dexamethason (»Palladini-Protokoll«) . . . . .	110	<b>10.4 Thymuskarzinom</b>	
VCD-Amyloidose. . . . .	111	Cisplatin/Doxorubicin/Cyclophosphamid (PAC). . . . .	139
<b>6 Aplastische Anämien . . . . .</b>	<b>113</b>	<b>11 Gastrointestinale Tumoren . . . . .</b>	<b>141</b>
CyA/ALG/Prednisolon. . . . .	114	<b>11.1 Ösophaguskarzinom</b>	
<b>7 Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie . . . . .</b>	<b>115</b>	Rx/5-FU/Cisplatin (»Naunheim«) . . . . .	142
Eculizumab . . . . .	116	5-FU/Carboplatin . . . . .	124
<b>8 Immuntrombozytopenie . . . . .</b>	<b>117</b>	5-FU/Cisplatin . . . . .	123
Romiplostim . . . . .	118	Vinorelbin . . . . .	127
Eltrombopag . . . . .	118	Docetaxel . . . . .	142
		Paclitaxel wöchentlich . . . . .	126
		<b>11.2 Magenkarzinom</b>	
		FLOT . . . . .	143
		FOLFIRI. . . . .	143
		Trastuzumab/Cisplatin/5-FU (analog Toga) . . . . .	144
		ambulant. . . . .	144
		stationär . . . . .	144
		Trastuzumab/Cisplatin/Capecitabin (analog Toga) . . . . .	145
		ECF ambulant. . . . .	145
		EOX . . . . .	146
		<b>11.3 Kolonkarzinom</b>	
		FOLFIRI/Bevacizumab. . . . .	146
		FOLFIRI/Cetuximab . . . . .	147
		FOLFIRI. . . . .	143
<b>Teil II Solide Tumoren</b>			
<b>9 Kopf-Hals Tumoren . . . . .</b>	<b>121</b>		
Docetaxel/Cisplatin . . . . .	122		
Docetaxel/Cisplatin/Fluorouracil (TPF) . . . . .	122		
Docetaxel wöchentlich . . . . .	123		
5-FU/Cisplatin . . . . .	123		
5-FU/Carboplatin . . . . .	124		
Cetuximab Monotherapie . . . . .	124		
Cetuximab/Cisplatin/5-FU . . . . .	125		

FOLFOX 6 . . . . .	147	Epirubicin/Docetaxel . . . . .	176
FOLFOXIRI . . . . .	148	Capecitabin mono. . . . .	150
FOLFOXIRI/Bevacizumab. . . . .	148	Vinorelbina . . . . .	127
XELOX 2 . . . . .	149	Vinorelbina p.o. . . . .	176
FOLFOX 4 . . . . .	149	Trastuzumab (wöchentlich) . . . . .	177
Irinotecan/Cetuximab . . . . .	150	Trastuzumab . . . . .	177
Capecitabin . . . . .	150	Paclitaxel/Trastuzumab. . . . .	178
Capecitabin/Irinotecan (Caplri). . . . .	151	Gemcitabin/Cisplatin/Trastuzumab . . . . .	178
Caplri + Bevacizumab. . . . .	151	Pertuzumab + Trastuzumab/Docetaxel . . . . .	179
Panitumumab . . . . .	152	Capecitabin/Lapatinib . . . . .	180
FOLFIRI/Panitumumab . . . . .	152	<b>12.2 Ovarialkarzinom</b>	
FOLFOX 4/Panitumumab. . . . .	153	Paclitaxel/Carboplatin . . . . .	180
5-FU/Leukovorin (Ardalan). . . . .	153	Carboplatin . . . . .	181
5-FU mono (adjuvant) . . . . .	154	Gemcitabin/Carboplatin . . . . .	169
Irinotecan mono. . . . .	154	Cyclophosphamid/Carboplatin. . . . .	181
Mitomycin-C mono . . . . .	155	Pegyliert-liposomales Doxorubicin (Caelyx®)/Carboplatin . . . . .	182
FOLFIRI/Aflibercept . . . . .	155	Pegyliert-liposomales Doxorubicin (Caelyx®) . . . . .	171
<b>11.4 Analkarzinom</b>		Pegyliert-liposomales Doxorubicin 14tägig (Caelyx®) . . . . .	171
Rx/5-FU/Mitomycin/Cisplatin (»Nigro«) . . . . .	156	Topotecan. . . . .	182
<b>11.5 Pankreaskarzinom</b>		Topotecan (wöchentlich). . . . .	183
Gemcitabin . . . . .	137	Paclitaxel . . . . .	172
Gemcitabin/Capecitabin . . . . .	156	Paclitaxel (wöchentlich) . . . . .	126
Gemcitabin/Erlotinib . . . . .	157	Gemcitabin . . . . .	183
FOLFOX 6 . . . . .	147	Treosulfan . . . . .	184
FOLFIRINOX. . . . .	157	Treosulfan oral . . . . .	184
FOLFIRI. . . . .	143	PEB . . . . .	185
<b>11.6 Cholangiozelluläres Karzinom/HCC</b>		<b>12.3 Zervixkarzinom</b>	
GemOx3 . . . . .	158	Cisplatin Radiosensitizer . . . . .	185
Gemcitabin/Cisplatin . . . . .	158	Topotecan/Cisplatin . . . . .	186
5-FU/Leukovorin. . . . .	153	<b>12.4 Uterussarkom</b>	
Sorafenib . . . . .	159	Gemcitabin/Docetaxel (Leiomyosarkom). . . . .	186
<b>11.7 GIST</b>		<b>13 Urogenitaltumoren</b>	187
Imatinib . . . . .	39	<b>13.1 Hodenkarzinom</b>	
Sunitinib. . . . .	159	PEB . . . . .	185
<b>12 Gynäkologische Tumoren</b>	161	PEI . . . . .	188
<b>12.1 Mammakarzinom</b>		PE . . . . .	188
5-FU/Doxorubicin/Cyclophosphamid (FAC) . . . . .	162	PIV + G-CSF . . . . .	189
5-FU/Epirubicin/Cyclophosphamid (FEC). . . . .	162	PVB (Cisplatin/Vinblastin/Bleomycin) . . . . .	189
Doxorubicin/Cyclophosphamid (AC) . . . . .	163	Gemcitabin/Oxaliplatin/Paclitaxel . . . . .	190
Epirubicin/Cyclophosphamid (EC) . . . . .	163	Carboplatin mono (adjuvant; Seminom) . . . . .	190
4xEC 4xDocetaxel (analog NASBP B27) . . . . .	164	<b>13.2 Prostatakarzinom</b>	
3xFEC 3xDocetaxel (analog PACS 01) . . . . .	165	Docetaxel/Prednison . . . . .	191
AC + Paclitaxel (dosisdicht) . . . . .	166	Cabazitaxel/Prednison . . . . .	191
EC + Paclitaxel . . . . .	166	Abirateron/Prednison . . . . .	192
Epirubicin Paclitaxel Cyclophosphamid (ETC) . . . . .	167	Enzalutamid . . . . .	192
Docetaxel/Doxorubicin/Cyclophosphamid (TAC). . . . .	168	Mitoxantron/Prednison. . . . .	193
Epirubicin/Paclitaxel (EP). . . . .	169	<b>13.3 Nierenzellkarzinom</b>	
Gemcitabin/Carboplatin . . . . .	169	Sunitinib. . . . .	159
Gemcitabin/Cisplatin . . . . .	170	Sorafenib . . . . .	159
CMF (»Bonadonna«). . . . .	170	Temsirolimus . . . . .	193
Pegyliert-liposomales Doxorubicin (Caelyx®) 14tägig . . . . .	171	Everolimus . . . . .	194
Pegyliert-liposomales Doxorubicin (Caelyx®) . . . . .	171	Axitinib . . . . .	194
Epirubicin . . . . .	172	Pazopanib . . . . .	195
Paclitaxel . . . . .	172	Bevacizumab + INF alpha . . . . .	195
Paclitaxel (wöchentlich) . . . . .	126	HD-IL-2/IFN alpha . . . . .	196
Paclitaxel, albumin-gebunden (Abraxane®) . . . . .	173	<b>13.4 Phäochromozytom</b>	
Docetaxel . . . . .	142	Cyclophosphamid/Vincristin/Dacarbazin . . . . .	196
Docetaxel (wöchentlich) . . . . .	173	<b>13.5 Urothelkarzinom</b>	
Docetaxel/Cyclophosphamid (TC) . . . . .	174	Gemcitabin/Cisplatin . . . . .	133
Docetaxel/Trastuzumab . . . . .	174	M-VAC . . . . .	197
Docetaxel/Carboplatin/Trastuzumab (TCH) . . . . .	175	Gemcitabin . . . . .	137

	Vinflunin . . . . .	197
	Paclitaxel (wöchentlich) . . . . .	126
<b>14</b>	<b>Hauttumoren . . . . .</b>	<b>199</b>
<b>14.1</b>	<b>Melanom</b>	
	CVD. . . . .	200
	CVD/IL2/IFNa («Legha») . . . . .	200
	Legha Konsolidierung . . . . .	201
	Dacarbazin (DTIC) mono . . . . .	201
	Fotemustin . . . . .	202
	Lomustin . . . . .	132
	Ipilimumab . . . . .	202
	Vemurafenib . . . . .	203
	Carboplatin/Paclitaxel . . . . .	203
	Temozolomid . . . . .	204
<b>14.2</b>	<b>Plattenepithelkarzinome</b>	
	Cetuximab Monotherapie . . . . .	124
<b>15</b>	<b>Sarkome . . . . .</b>	<b>205</b>
<b>15.1</b>	<b>Weichteilsarkom</b>	
	Doxorubicin/Cisplatin/Ifosfamid/Paclitaxel . . . . .	206
	Doxorubicin/Ifosfamid . . . . .	206
	Trabectedin . . . . .	207
	Gemcitabin/Docetaxel . . . . .	207
	Gemcitabin/Docetaxel (Leiomyosarkom). . . . .	186
	Pazopanib . . . . .	195
<b>15.2</b>	<b>Ewing-Sarkom</b>	
	Topotecan/Cyclophosphamid . . . . .	208
	Temozolomid/Irinotecan . . . . .	208
	Vincristin/Ifosfamid/Doxorubicin/Etoposid (VIDE) . . . . .	209
<b>15.3</b>	<b>Osteosarkom</b>	
	EURO-B.O.S.S.-Studie . . . . .	209
<b>16</b>	<b>ZNS Tumoren . . . . .</b>	<b>213</b>
	Lomustin . . . . .	132
	Temozolomid . . . . .	204
	Temozolomid + RTx . . . . .	214
	HIT2000/NOA-07. . . . .	215
	Bevacizumab/Irinotecan . . . . .	215
	PCV . . . . .	85
<b>17</b>	<b>Unbekannter Primärtumor . . . . .</b>	<b>217</b>
	PCE . . . . .	218

### Teil III Intrakavitäre Chemotherapie

	Liquorinstillation AraC/Dexamethason/MTX Therapie. . . . .	220
	Liquorinstillation AraC/Dexamethason/MTX Prophylaxe, Pat. <55J. . . . .	220
	Liquorinstillation AraC/Dexamethason/MTX Prophylaxe, Pat. >55J. . . . .	221
	Liquorinstillation MTX-mono . . . . .	221
	Liposomales AraC . . . . .	222
	Bleomycin intraperikardial. . . . .	223

### Teil IV Mobilisierungstherapien

	VCP-E . . . . .	226
	VIP-E . . . . .	226
	Cyclo-Mob-1d . . . . .	227

	Cyclo-Mob-2d . . . . .	227
	EVC bei Niereninsuffizienz (<60J.) . . . . .	228
	EVC bei Niereninsuffizienz (>60J.) . . . . .	228

### Teil V Autologe Konditionierungs-Protokolle

	VIC . . . . .	230
	CCT . . . . .	230
	BEAM . . . . .	231
	BeEAM . . . . .	231
	BM (>66J.) . . . . .	232
	Melphalan 200 . . . . .	232
	Melphalan 140 . . . . .	233
	Bortezomib/HD Melphalan . . . . .	233
	BCNU/Thiotepa. . . . .	234
	Busulfan/Cyclophosphamid. . . . .	234
	Busulfan mono i.v . . . . .	235
	Busulfan mono p.o. . . . .	235
	Busulfan/Melphalan. . . . .	236

### Teil VI Allogene Konditionierungs-Protokolle

	Busulfan/Cyclophosphamid. . . . .	238
	BuFlu3 . . . . .	238
	BuFlu4 . . . . .	239
	BuFlu3 Mel140 . . . . .	240
	Fludarabin/Cyclophosphamid . . . . .	241
	Fludarabin/Carmustin/Melphalan (<55J.) . . . . .	241
	Fludarabin/Carmustin/Melphalan (>55J.) . . . . .	242
	Fludarabin/Thiotepa . . . . .	242
	Carmustin/Fludarabin/Thiotepa (BFT). . . . .	243
	TBI/Etoposidphosphat . . . . .	244
	Fludarabin/Treosulfan + CyA/MTX/(ATG) . . . . .	245

### Teil VII Protokolle zur GvHD-Prophylaxe

	Ciclosporin A/Methotrexat . . . . .	248
	Ciclosporin A/MMF/ATG 60 . . . . .	248
	Ciclosporin A/MTX/ATG 60. . . . .	249
	Ciclosporin A/MTX/ATG 30. . . . .	249
	Ciclosporin A/MTX/ATG 20. . . . .	250
	Ciclosporin A/Alemtuzumab . . . . .	250
	Everolimus/Mycophenolsäure . . . . .	251
	Haplo-Baltimore-Protokoll: Ciclosporin-Variante . . . . .	251
	Haplo-Baltimore-Protokoll: Everolimus-Variante . . . . .	252

### Teil VIII Supportive Therapieprotokolle

	Alemtuzumab i.v. bei GvHD . . . . .	254
	Antiemese bei hoch emetogener Chemotherapie (HEC) . . . . .	254
	Antiemese bei moderat emetogener Chemotherapie (MEC) . . . . .	255
	Antiemese bei CTx mit Anthracyclin + Cyclophosphamid . . . . .	255

# Herausgeber- und Autorenverzeichnis

---

Almanasreh, Nadja; Dr.<sup>1</sup>  
Becker, Heiko; Dr.<sup>1</sup>  
Berger, Dietmar P.; Prof. Dr.<sup>1,5</sup>  
Bertz, Hartmut; Prof. Dr.<sup>1</sup>  
Bischoff, Martina<sup>1</sup>  
Duyster, Justus; Prof. Dr.<sup>1</sup>  
Engelhardt, Monika; Prof. Dr.<sup>1</sup>  
Finck, Annemone; Dr.<sup>1</sup>  
Finke, Jürgen; Prof. Dr.<sup>1</sup>  
Fink, Geertje; Dr.<sup>1</sup>  
Fritsch, Kristina; Dr.<sup>1</sup>  
Groß, Barbara; Dr.<sup>1,2</sup>  
Haas, Peter; Dr.<sup>1</sup>  
Hackanson, Björn; PD Dr.<sup>1</sup>  
Hasenburg, Annette; Prof. Dr.<sup>3</sup>  
Heinz, Jürgen; Dr.<sup>1</sup>  
Henß, Hartmut; Dr.<sup>1</sup>  
Hug, Martin; Dr.<sup>2</sup>  
Hug, Sonja<sup>1</sup>  
Kaiser, Simona<sup>1</sup>  
Kleber, Martina; Dr.<sup>1</sup>  
Kohlweyer, Ulrike; Dr.<sup>1</sup>  
Kühn, Wolfgang; Prof. Dr.<sup>4</sup>  
Lubrich, Beate; Dr.<sup>2</sup>  
Lübbert, Michael; Prof. Dr.<sup>1</sup>  
Marks, Reinhard; PD Dr.<sup>1</sup>  
Maurer, Helga; Dr.<sup>1</sup>  
Mertelsmann, Roland; Prof. Dr. Dr. h.c.<sup>1</sup>  
Naegele, Matthias<sup>1</sup>  
Opeker, Karin<sup>1</sup>  
Otte, Petra<sup>1</sup>  
Rautenberg, Beate; Dr.<sup>3</sup>  
Rawluk, Justyna; Dr.<sup>1</sup>  
Reinhardt, Heike<sup>1</sup>  
Riechel, Claudia; Dr.<sup>1</sup>  
Schmidt, Volker<sup>1</sup>  
Schmah, Oliver; Dr.<sup>1</sup>  
Schnitzler, Marc; Dr.<sup>1</sup>  
Schwehr, Alexandra; Dr.<sup>2</sup>  
Spadaro, Salvatore<sup>1</sup>  
Stickeler, Elmar; Prof. Dr.<sup>3</sup>  
Tautz, Esther; Dr.<sup>1</sup>  
von Bubnoff, Nikolas; Prof. Dr.<sup>1</sup>  
Wäsch, Ralph; Prof. Dr.<sup>1</sup>  
Waller, Cornelius; Prof. Dr.<sup>1</sup>  
Weis, Andreas; Dr.<sup>1</sup>  
Zeiser, Robert; PD Dr.<sup>1</sup>  
Zirlik, Katja; PD Dr.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Innere Medizin I,  
Schwerpunkt Hämatologie,  
Onkologie & Stammzelltransplantation  
Universitätsklinikum Freiburg  
Hugstetterstr. 55  
D-79106 Freiburg  
Tel. +49 761 270 34010,  
Fax +49 761 270 36840  
E-mail: [crcg@uniklinik-freiburg.de](mailto:crcg@uniklinik-freiburg.de)  
Internet: [www.crcg.uniklinik-freiburg.de/bb](http://www.crcg.uniklinik-freiburg.de/bb)

und

Tumorzentrum  
Comprehensive Cancer Center Freiburg  
Universitätsklinikum Freiburg

<sup>2</sup> Klinikumsapotheke  
Universitätsklinikum Freiburg

<sup>3</sup> Frauenklinik  
Universitätsklinikum Freiburg

<sup>4</sup> Innere Medizin IV,  
Nephrologie & Allgemeinmedizin  
Universitätsklinikum Freiburg

<sup>5</sup> Genentech Inc., South San Francisco, CA, USA



# Abkürzungsverzeichnis

abs.	absolut	ED	Erstdiagnose
ABW	Actual body weight	eGFR	Estimated glomerular filtration rate
ACE	Angiotensin converting enzyme	EK	Erythrozytenkonzentrat
AIBW	Adjusted ideal body weight	EKG	Elektrokardiographie
ALL	Akute lymphatische Leukämie	Elektrl.	Elektrolyte
Allo SZT	Allogene Stammzelltransplantation	E-Lyte	Elektrolyte
AML	Akute myeloische Leukämie	EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
Amp	Ampulle	ESMO	European Society for Medical Oncology
ANC	Absolute neutrophile count	evt.	eventuell
Appl.	Applikation		
ARDS	Acute respiratory distress syndrome		
AS	Augensalbe	F	Faktor (Gerinnungsfaktoren FI bis FXIII)
ASCO	American Society of Clinical Oncology	FBC	Full blood count
ass.	assoziiert	FFP	Fresh frozen plasma
ATIII	Antithrombin III	FISH	Fluoreszenz in situ Hybridisierung
ATG	Antithrombozytenglobulin	FN	Febrile Neutropenie
ATRA	All-trans Retinolsäure		
AUC	Area under the curve	g	Gramm
Auto SZT	Autologe Stammzelltransplantation	GCP	Good clinical practice
		G-CSF	Granulozyten kolonie-stimulierender Faktor
B	Bolusinjektion	GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
BB	Blutbild	ggf.	gegebenenfalls
Bili	Bilirubin	GI	gastrointestinal
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit	Glc	Glucose
Btl.	Beutel	GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transferase
BZ	Blutzucker	GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
bzw.	beziehungsweise	Gy	Gray
°C	Grad Celsius	h	Stunde(n) (hora)
Ca <sup>2+</sup>	Kalzium	Hb	Hämoglobin
CAVE	Achtung, Vorsicht	HD	Hochdosis
CCL	Kreatininclearance	HF	Herzfrequenz
CCRG	Clinical Cancer Research Group (Freiburg)	HFS	Hand-Fuß-Syndrom
Cl <sup>-</sup>	Chlorid	HIV	Human Immunodeficiency Virus
CLL	Chronische lymphatische Leukämie	HSV	Herpes Simplex Virus
CML	Chronische myeloische Leukämie	HZV	Herpes Zoster Virus
CMV	Cytomegalievirus		
CR	Komplette Remission	i.a.	Intraarteriell
CRP	C-reaktives Protein	IBW	Ideal body weight
CSF	Kolonie-stimulierender Faktor	ICD-10	International Classification of Diseases (10. Ausgabe)
CT	Computertomografie	IE	Internationale Einheit
CTC	Common toxicity criteria	Ig	Immunglobulin(e)
CTx	Chemotherapie	i.m.	intramuskulär
CyA	Cyclosporin A	INR	International normalized ratio (Thromboplastinzeit)
CYP	Cytochrom P450	i.v.	Intravenös
		i.o.	intraokulär
d	Tag(e) (dies)	i.p.	intraperitoneal
Def	Definition	IPi	international prognostic factor
dl	Deziliter (100 ml)	i.th.	intrathekal
DIC	Disseminierte intravasale Gerinnung	ITP	Idiopathische thrombozytopenische Purpura
Diff BB	Differentialblutbild	IU	International Units
DR	Dosisreduktion		
Drg	Dragee	J.	Jahre
Dos	Dosierung		
E	Einheiten	K <sup>+</sup>	Kalium
EBV	Epstein Barr Virus	kg	Kilogramm
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG Performance Scale)	KG	Körpergewicht
		KI	Kontraindikationen

KM	Knochenmark	PCR	Polymerase Chain Reaction, Polymerase Kettenreaktion
KMP	Knochenmarkpunktion	PcP	Pneumocystis Carinii Pneumonie
KO	Körperoberfläche	PD	Progressive Disease
KOF	Körperoberfläche	p.i.	post injectionem
kont.	kontinuierlich	PjP	Pneumocystis jirovecii Pneumonie
Krea	Kreatinin	PNET	peripherer neuroektodermaler Tumor
Krea-Cl	Kreatininclearance	PNP	periphere Neuropathie
I	Liter	p.o.	per os
Lc	Leukozyten	PPhys	Pathophysiologie
LD	Niedrigdosis (low dose), Limited Disease	PLL	Prolymphozytenleukämie
LDH	Laktatdehydrogenase	PR	Partielle Remission
Lit	Literatur	Prämed	Prämedikation
Lk	Lymphknoten; Leichtketten	PS	Performance Status
LuFu	Lungenfunktion	PTT	partielle Thromboplastin-Zeit
LV	Leukovorin	QL	Quality of life
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion	®	Eingetragenes Warenzeichen
M.	Morbus	Rö-Th	Röntgen Thorax
m	Meter	RCTx	Radiochemotherapie
MASCC	Multinational Association of Supportive Care in Cancer	rel.	relativ
max.	maximal	RR	Blutdruck
MCL	Mantelzelllymphom	Rx	Radiotherapie
MDS	Myelodysplastisches Syndrom	S	Serum
mg	Milligramm	s.c.	subkutan
Mg <sup>2+</sup>	Magnesium	SLE	Systemischer Lupus erythematoses
µg	Mikrogramm	sog.	so genannt
MG	Molekulargewicht	SOP	Standard Operating Procedure, Standardisierte Vorgehensweise
min	Minute(n)	Supp	Suppositorien
mind.	mindestens	Susp.	Suspension
ml	Milliliter	SZT	Stammzelltransplantation
µl	Mikroliter	t <sub>1/2</sub>	Halbwertszeit
MM	Multiples Myelom	Tabl.	Tabletten
µm	Mikrometer	tägl.	täglich
MPS	Myeloproliferatives Syndrom	TBVT	Tiefe Beinvenenthrombose
MRD	Minimal Residual Disease	Th	Therapie
MR	Minimal/minor response	TNM	TNM-System, Tumorklassifikation (berücksichtigt T = Tumor, N = Lymphknoten und M = Metastasen)
MRI	Magnetic Resonance Imaging	Tox	Toxizität
MRT	Magnetresonance Tomographie	Trpf	Tropfen
MTX	Methotrexat	TSH	Thyroidae-stimulierendes Hormon
mval	Millival	TTP	Time to progression
Na <sup>+</sup>	Natrium	Tx	Tranplantation
NC	no change	U	Units
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	u.a.	unter anderem
NCI	National Cancer Institute	UICC	Union Internationale Contre le Cancer
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom	UKF	Universitätsklinikum Freiburg
NI	Niereninsuffizienz	US	Ultraschall
NMR	Kernspintomographie	U-Status	Urinstatus
NSAR	Nicht steroidale Antirheumatika	V.	Vena
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	V.a.	Verdacht auf
NW	Nebenwirkungen	VOD	Veno-occlusive-disease
NYHA	New York Heart Association	v.s.	versus
OMF	Osteomyelofibrose	VZV	Varizella Zoster Virus
OP	Operation	w	Woche
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel	WBC	White blood cells
Pat.	Patient		
PB	Peripheres Blut		
PBSZ	Periphere Blutstammzellen		
PBSZT	Periphere Blutstammzell-Transplantation		

## Abkürzungsverzeichnis

WHO	World Health Organisation
Whd	Wiederholung
WM	Wirkungsmechanismus
Wo	Woche
WW	Wechselwirkungen

Z	Zyklus
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach
ZNS	Zentralnervensystem
z.T.	zum Teil
ZVD	Zentralvenöser Druck
ZVK	Zentralvenöser Katheter

## Sonderzeichen

$\alpha$	Alpha
$\beta$	Beta
$\gamma$	Gamma
$\delta$	Delta
$\kappa$	Kappa
$\lambda$	Lambda
$\mu$	Mü, Mikro
→	daraus folgt
↑	erhöht
↓	erniedrigt
>	größer als, häufiger als
<	kleiner als, seltener als
≥	größer oder gleich
≤	kleiner oder gleich

## Erklärungen zu Protokollbezeichnungen:

- Buchstaben stehen für Substanzen
- Groß- und Kleinschreibung steht für Dosisintensität

z.B. BD: Bortezomib/Dexamethason  
bD: Bortezomib in reduzierter Dosisintensität/  
Dexamethason

# Einleitung

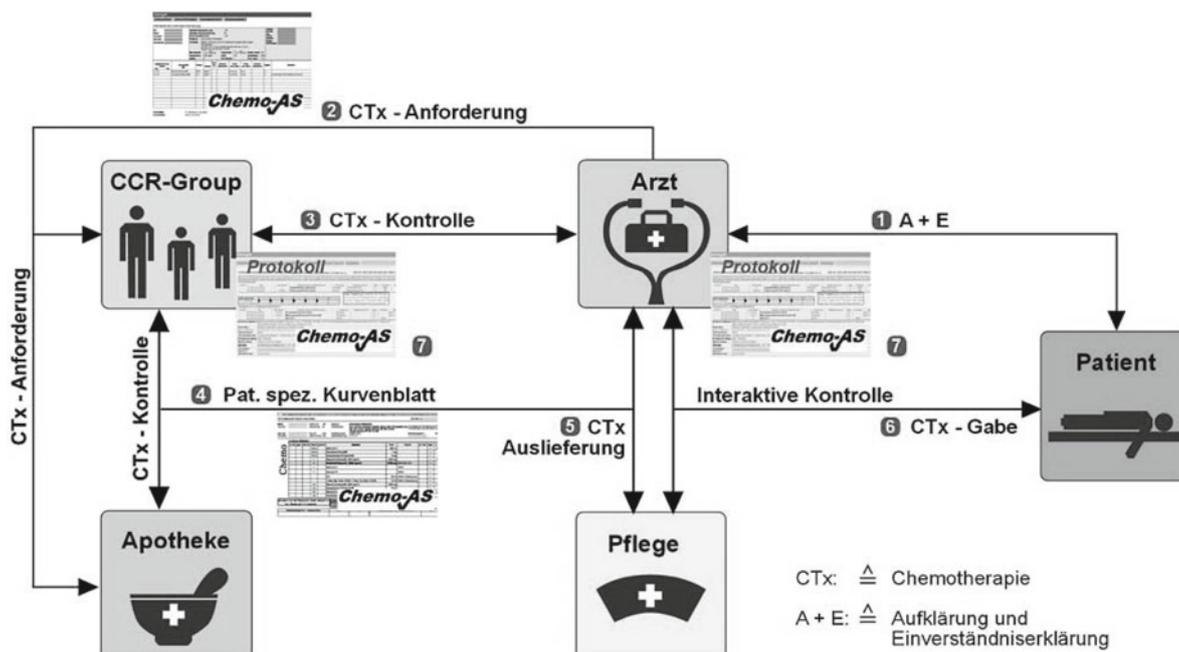
Die chemotherapeutische Behandlung von Patienten mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungsbildern erfolgt in enger Zusammenarbeit unterschiedlicher Teams. Behandelnde Ärzte und Pflegepersonal sind direkte Ansprechpartner des Patienten und verantworten Patientenaufklärung, Einverständnis, Therapieapplikation und Dokumentation. Das Apothekenteam spielt eine zentrale Rolle in der Bestellung, Lagerung und Zubereitung der medikamentösen Therapie. In enger Zusammenarbeit hat sich die zentrale Planung, Vorbereitung und Dokumentation hämatologischer und onkologischer Therapieprotokolle als ein wichtiges Instrument der Qualitätskontrolle etabliert. Ein Vorgehen nach Richtlinien der »Good Clinical Practice« (GCP) erleichtert die Durchführung, Qualitätssicherung und Dokumentation von Chemotherapien.

Am Universitätsklinikum Freiburg wurde deshalb bereits 1994 ein »GCP-Team« etabliert, dessen primäre Aufgabe die zentrale Planung hämatologischer und onkologischer Therapieabläufe ist, von Standard-Chemotherapien bis hin zu experimentellen Protokollen im Rahmen klinischer Studien. Das ehemalige GCP-Team, jetzt Clinical Cancer Research (CCR)-Group, gewährleistet die kontinuierliche Aktualisierung, Validierung und Qualitätssicherung der Behandlung, z.B. durch eine unabhängige Datenkontrolle bei der Erstellung patientenspezifischer Kurvenblätter sowie Transparenz bei der zytostatischen Behandlung durch die elektronische Erfassung und Bereitstellung patientenbezogener Therapiedaten. Die erfolgreiche Arbeit der CCR-Group hat in Freiburg zu einer Prozess-Standardisierung und zur deutlichen Reduktion von Planungs-, Dosierungs- und Applikationsfehlern im Bereich der Chemotherapie geführt.

Wir haben uns entschlossen, die in Freiburg erarbeiteten »GCP-Werkzeuge« im Rahmen dieses »Blauen Buches« zur Verfügung zu stellen. Zentrale Komponenten der standardisierten Chemotherapie-Durchführung nach GCP-Richtlinien sind:

- **Chemotherapieprotokollblätter:** mit Angaben über Chemotherapie und Begleitmedikation und
- **Kurvenblätter (nur UKF):** zur Dokumentation der erfolgten Chemotherapie, inklusive Begleitmedikation in der Patientenakte.

Das »Blaue Buch« stellt Formulare für 404 häufig angewandte Chemotherapieprotokolle zur Verfügung. Dabei sollte kein »Kochbuch« entstehen - unser Ziel ist vielmehr, dem erfahrenen Hämatologen und Onkologen ein Instrument der Qualitätssicherung zur Verfügung zu stellen, mit validierten und praxiserprobten Therapieprotokollen, Clinical Pathways, sowie weiteren Werkzeugen, die in der täglichen Arbeit zur bestmöglichen Versorgung von onkologischen Patienten hilfreich sein können.



**Abb. 1.** Qualitätssicherung in der Applikation von Chemotherapien durch ein zentrales Kontrollsystem (CCR-Group) am Modell des Vorgehens an der Universitätsklinik Freiburg. Nach Aufklärung des Patienten über die Chemotherapie (1) Senden der Chemotherapieanforderung an die Apotheke sowie mit der Einverständniserklärung an die CCR-Group (2). Dort Kontrolle aller Daten (3) und Erstellung eines Kurvenblatts (4); gegebenenfalls Rücksprache mit Arzt und Apotheke. Nach Eintreffen der Zytostatika (5) sowie des Kurvenblatts auf Station erneute interaktive Kontrolle und Freigabe der Therapie durch den Arzt (6). Anschliessend Applikation und komplette pflegerische und ärztliche Dokumentation der Therapie auf dem Kurvenblatt (6). Archivierung des Kurvenblattes in der Krankenakte.

## 1. Inhaltsverzeichnis

### 1.1. Druckversion

Teil 1: Therapieprotokolle

In der gedruckten Version des »Blauen Buchs« befindet sich die Sammlung von insgesamt 404 Chemotherapieprotokollen. Die Protokolle sind nach Krankheits-Entitäten (solide Tumoren vs. hämatologische Neoplasien) aufgeführt.

### 1.2. CD-Version

#### Vorwort und Einleitung

Teil 2: Clinical Pathways

Teil 3: Standardisierte Vorgehensweisen

Teil 4: Aufklärungen/Einverständniserklärungen

Teil 5: Patienteninformationen

Bewertungsbogen

**Um »Das Blaue Buch« verbessern zu können, sind wir auf Ihre kritischen Anmerkungen und Verbesserungsvorschläge angewiesen. Auf der CD-ROM findet sich ein Bewertungsbogen, für dessen Ausfüllen und Rücksendung wir dankbar sind. Sie können Ihre Anregungen auch direkt an die Herausgeber senden (CCRG, Klinik für Innere Medizin I, Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie & Stammzelltransplantation, Universitätsklinikum Freiburg, Hugstetterstr. 55, D-79106 Freiburg; e-mail: [ccrg@uniklinik-freiburg.de](mailto:ccrg@uniklinik-freiburg.de); Tel. +49761 27032460). Weitere Informationen finden Sie auf unseren Internet-Seiten: [www.medizin1.uniklinik-freiburg.de/](http://www.medizin1.uniklinik-freiburg.de/) und [www.ccrge.uniklinik-freiburg.de/bb](http://www.ccrge.uniklinik-freiburg.de/bb)**

## 2. Chemotherapieprotokolle und Protokollblätter

### 2.1. Kriterien für die Aufnahme von Protokollen in »Das Blaue Buch«:

Basis für die Chemotherapiesammlung sind Protokolle, die sich im täglichen klinischen Einsatz bewährt haben. Im Rahmen einer kontinuierlichen Aktualisierung werden veraltete Protokolle nach evidenzbasierten Richtlinien durch neue Verfahren ersetzt.

- Grundsätzlich werden nur Protokolle ins Blaue Buch aufgenommen, die
- als Ergebnis einer prospektiv randomisierten Phase III-Studie als volles Manuskript publiziert wurden und – im Idealfall – durch eine zweite Studie bestätigt sind. Die Veröffentlichung als Abstract ist zur Aufnahme nicht ausreichend.
- in einer gemeinsamen Sitzung der Autoren und Herausgeber des »Blauen Buches« zur Aufnahme verabschiedet wurden
- eine bestehende therapeutische Lücke schließen bzw. bestehende Protokolle ersetzen.

Die zugrundeliegenden randomisierten klinischen Phase III-Studien müssen eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllen:

- Statistisch und klinisch signifikante Überlegenheit der neuen Therapie gegenüber dem bisherigen Therapiestandard.
- Bessere Verträglichkeit (geringere Nebenwirkungen) der neuen Therapie bei gleicher Effektivität im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard.
- Bessere praktische Durchführbarkeit der neuen Therapie (z.B. orale Gabe statt Dauerinfusion) bei gleicher Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard.
- Geringere Kostenintensität bei gleicher Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard.
- Einsatz bei Kontraindikationen gegen die übliche Therapie.
- Effektivität bei Zweit- und Drittlinien-Therapie.
- Relevante neue oder zusätzliche Therapiemöglichkeiten.

### 2.2. Ein Therapieprotokoll soll folgende Kriterien erfüllen:

- Es bestehen in der Literatur dokumentierte klinische Erfahrungen bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie.
- Protokolle sollen nur für die vorgesehene Indikationsstellung verwendet werden.
- Für indikationsfremde Anwendung kann keine Empfehlung ausgesprochen werden. Die Therapieentscheidung liegt in diesen Fällen in der Verantwortlichkeit der/des jeweiligen Ärztin/Arztes.
- »GCP-Protokolle« sind mit Nummern codiert und eindeutig identifizierbar.

Zu jedem Chemotherapie-Protokoll wird ein »Protokollblatt« erstellt. Dieses gibt die **Einzelheiten der Chemotherapie** sowie der **notwendigen Begleitmedikation** wieder. Zusätzlich sind **Bedarfsmedikation, Therapieprotokolle, Angaben zur Dosisreduktion, Summendosen, Therapieintervalle, Erfolgsbeurteilung und relevante Literatur** angegeben. Die Protokollblätter finden sich in der gedruckten Version des »Blauen Buches«.

060501_02 CHOP-21		Indikation: NHL		ICD-10:C82-C88			
<p><b>Chemotherapie</b> Diese Zytostatikatherapie birgt fatale Risiken. Die Anwendung darf nur durch erfahrene internistische Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.</p>							
Tag	Substanz	Dosierung	Trägerlösung (ml)	Appl.	Inf.-dauer	Bemerkungen	
1-5	Prednison/Decortin®	100 mg abs.		p.o.		Gaben: 1-0-0-0	
1	Cyclophosphamid	750 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h		
1	Doxorubicin	50 mg/m <sup>2</sup>	unverdünnt	i.v.	15min		
1	Vincristin	1,4 mg/m <sup>2</sup>	unverdünnt	i.v.	B	max. 2mg absolut	
<p><b>FN-Risiko &gt;20 %:</b> 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</p> <p>Bei Stammzellmobilisierung: Filgrastim-Gabe vor geplanter Leukapherese ab d6: 5µg/kgKG/d s.c. morgens (&gt;70kg: 480µg, &lt;70kg: 300µg) bis Ende der Apherese</p> <p>Achtung: bei Pat. 61-80J: CMV Prophylaxe (Aciclovir 4x200mg p.o.)</p> <p><b>Inkompatibilität:</b> Doxorubicin ↔ Vincristin (y-site kompatibel)</p> <p>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)</p>							
Obligate Prä- und Begleitmedikation							
Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Dosierung	Trägerlösung (ml)	Appl.	Inf.-dauer	Bemerkungen
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
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 <sup>2</sup>		i.v.	B	
1	+2h, +6h	Mesna/Uromitexan®	300 mg/m <sup>2</sup>		p.o.		i.v. Gabe 150mg/m <sup>2</sup> : 2h später als oral
1	+4h	Dexamethason	8 mg		p.o.		
<p>Bedarfsmedikation: Metoclopramid/Paspertin® p.o. oder i.v., bei Unverträglichkeit Ersatz durch HT1-Antagonisten: Famotidin/Pepdul® mit 20mg abends, Sucralfat/Ulcogant®</p> <p>FN-Risiko: &gt;20% → Primärprophylaxe mit Filgrastim/Neupogen® oder Pegfilgrastim/Neulasta®, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF</p> <p>Kontrollen: Herzfunktion, Blutbild, Elektrolyte, Blutzucker, Leberwerte, Retentionswerte, eGFR, Diurese, Neurotoxizität</p> <p>Dosisreduktion: bei Leukozyten &lt;1 000/µl und/oder Thrombozyten &lt;75 000/µl an 2 Tagen DR des nächsten Zyklus wie folgt: 1. DR: Doxorubicin 40mg/m<sup>2</sup>, Cyclophosphamid 600 mg/m<sup>2</sup>. Bei erneutem Unterschreiten der genannten Leukozyten- bzw. Thrombozytenzahlen weitere Dosisreduktion: 2. DR: Doxorubicin 30mg/m<sup>2</sup> und Cyclophosphamid 450 mg/m<sup>2</sup>; 3. DR: Doxorubicin 20mg/m<sup>2</sup>, Cyclophosphamid 300 mg/m<sup>2</sup></p> <p>Cave: Anthrazykline → Gefahr der Kardiotoxizität; Herzecho.</p> <p>Summendosis: Doxorubicin: Gefahr der Kardiotoxizität; maximale Summendosis: 550mg/m<sup>2</sup></p> <p>Erfolgsbeurteilung: nach 2 Zyklen</p> <p>Wiederholung: d22</p> <p>Literatur: McKelvey EM et al. Cancer. 1976; 38:1484-1493; Balducci L et al. Oncology (Hunting). 2000; 14:221-227.</p>							

Abb. 2. Beispiel eines Protokollblattes

### 3. Idealer Ablauf der Chemotherapiebestellung und -Applikation

Nach Aufklärung und Einwilligung des Patienten über die Chemotherapie wird die Chemotherapie-Anforderung mit der Einverständniserklärung a) an die CCR-Group (optional) und b) an die Apotheke (obligat) gesendet (z.B. per Fax oder elektronisch). Dort erfolgt die Kontrolle aller Daten, Erstellung eines sog. Kurvenblattes durch die CCR-Group und Zubereitung der Zytostatika durch die Apotheke. Gegebenenfalls erfolgt eine Rücksprache mit der/dem bestellenden Station/Ambulanz/Arzt/Ärztin und/oder der Apotheke. Nach Eintreffen des Kurvenblattes und der Zytostatika auf Station werden diese erneut geprüft und durch den Arzt durch dessen Unterschrift freigegeben. Anschließend kann die Applikation und komplette pflegerische und ärztliche Dokumentation der Therapie auf dem Kurvenblatt erfolgen, das in den Patientenunterlagen (z.B. Kurve) verbleibt und in der Krankenakte archiviert wird.

### 4. Weitere Werkzeuge für die Hämatologie und Onkologie

#### Berechnung der Körperoberfläche (auf CD)

Bevor eine Chemotherapie für einen Patienten bestellt wird, ist es notwendig, dessen Körperoberfläche zu berechnen. Ein hierfür vorgesehener Körperoberflächenrechner befindet sich auf der CD-ROM. Für den individuellen Patienten werden Körpergewicht (in kg) und Größe (in cm) eingegeben, das Programm errechnet die Körperoberfläche (in m<sup>2</sup>).

#### Carboplatin-Dosis nach Calvert (auf CD)

Bei Carboplatin hat sich die Dosierung nach der »AUC« (»Area under the Curve«, Formel nach Calvert, J Clin Oncol 1989;7:1748-56) als zuverlässiger Parameter erwiesen. Carboplatin-Dosen werden im »Blauen Buch« grundsätzlich entsprechend AUC angegeben. Die Dosierung (in mg) kann nach Eingabe der AUC und der Kreatininclearance des individuellen Patienten berechnet werden. Ein Software-Programm auf der CD-ROM erleichtert diesen Schritt.

#### Hasford-score (auf CD)

Der CML Risiko-score nach Hasford kann nach der eingerichteten Formel leicht berechnet werden.

### 5. Hinweis zur Nutzung und Navigation im Blauen Buch (CD)

Im Blauen Buch ist auf weissen Blättern folgende Navigation möglich:

- Einzelne Seiten vorwärts und rückwärts blättern: z.B. über die Tasten »Bild auf« oder »Bild ab«, mit dem Rollbalken ganz rechts oder mit den Pfeil-Schaltflächen in der Mitte unten
- Direkter Sprung auf eine Seite: durch einen Mausklick auf einen Eintrag im hierarchischen Register. Damit das Register übersichtlich bleibt, ist nicht für jede einzelne Seite ein Registereintrag vorhanden, sondern nur für die erste Seite jedes Unterkapitels. Auf die dazugehörigen Folgeseiten gelangen Sie durch seitenweises Vorwärtsblättern z.B. mit den Pfeil-Schaltflächen.

**Zum Drucken** einer einzelnen Seite wählen Sie bitte in den Druck-Optionen des Acrobat Reader die Option »Aktuelle Seite« oder »Current Page«. Andernfalls wird die Voreinstellung »All« oder »Alle Seiten« benutzt und »Das Blaue Buch« in seinem kompletten Umfang gedruckt.

**Eine Suchfunktion** im »Blauen Buch« ist über den Acrobat-Reader enthalten. Sie kann durch die Tastenkombination »Strg+F« oder durch Klicken auf das Fernglas-Symbol aktiviert werden.

## **6. Wichtiger Hinweis**

Die in dieser Zusammenstellung enthaltenen Angaben über Zytostatika, Begleitmedikation und andere therapeutische Verfahren sowie Dosierungs- und Applikationsangaben werden kontinuierlich mit aller Sorgfalt von den beteiligten Autoren und Herausgebern sowie von der CCR-Group der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg, Klinik für Innere Medizin I, Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie & Stammzelltransplantation überprüft. Für etwaige inhaltliche Unrichtigkeit oder typographische Fehler übernehmen Autoren, Herausgeber und Verlag dennoch keinerlei Verantwortung oder Haftung.

**Die Diagnostik, Indikationsstellung zur Therapie sowie die Behandlung maligner Erkrankungen muss in jedem Fall durch die/den hämatologisch und onkologisch erfahrenen Ärztin/Arzt erfolgen. Die/der behandelnde Ärztin/Arzt ist in Eigenverantwortung verpflichtet, in jedem Fall vor einer diagnostischen oder therapeutischen Maßnahme Indikation, Kontraindikationen, Dosierung und Applikation unter Beachtung der Fachinformation oder anderer Unterlagen der Hersteller abzuwägen. Dies gilt insbesondere bei selten verwendeten oder neu auf den Markt gekommenen Präparaten.**

Bezüglich der im »Blauen Buch« dargestellten Chemotherapieprotokolle besteht in der Abteilung Hämatologie/Onkologie eine jahrzehntelange Erfahrung. **Aus den in Freiburg verwendeten Indikationen kann jedoch nicht auf eine generelle Zulassung des Medikamentes für die jeweilige Tumorentität geschlossen werden, und es bedarf immer der kritischen Prüfung der/des die Chemotherapie bestellenden und applizierenden und damit letztendlich verantwortlichen Ärztin/Arztes.**

Bei der Nutzung des »Blauen Buches« wünschen Ihnen die Herausgeber und Autoren viel Erfolg und viel Spaß.

Die Herausgeber, Freiburg im September 2013

## Empfohlene Dosismodifikation antineoplastischer Verbindungen bei eingeschränkter Organfunktion

Wirkstoff	Dosismodifikation bei Nierenfunktionsstörungen			Dosismodifikation bei Leberfunktionsstörungen		
	Parameter	Grenzwert	Dosis	Bilirubin (mg/dl)	SGOT (IU/l)	Dosis
Aldesleukin	Nierenfunktionsstörungen: relative KI			Leberfunktionsstörungen: relative KI		
Alemtuzumab	Vorsichtige Anwendung bei Niereninsuffizienz			Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen		
Altretamin (HMM)	Vorsichtige Anwendung bei Niereninsuffizienz			Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen		
Amsacrin	Krea <sub>Serum</sub> (mg/dl)	> 1.5	75 %	> 2.0		75%
Asparaginase (E. coli)	Vorsichtige Anwendung bei Niereninsuffizienz			Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen		
Asparaginase (Erwinase)	Vorsichtige Anwendung bei Niereninsuffizienz			Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen		
Arsentrioxid	Vorsichtige Anwendung bei Niereninsuffizienz			Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen		
Axitinib	GFR (ml/min)	< 15	relative KI	Child Pugh A und besser: 100% Child Pugh B: 50% Child Pugh C: relative KI		
Azacitidin	Vorsichtige Anwendung bei Niereninsuffizienz			Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen		
Azathioprin	GFR (ml/min)	≥50 10-50 <10	100% 50% Relative KI	Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen		
Bendamustin	GFR (ml/min)	< 30	KI	Keine Anwendung bei schweren Leberfunktionsstörungen		
Bevacizumab	Vorsichtige Anwendung bei Niereninsuffizienz			Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen		
Bexaroten	Vorsichtige Anwendung bei Niereninsuffizienz			Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen		
Bleomycin	GFR (ml/min)	< 20	50 %	Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen		
Bortezomib	Vorsichtige Anwendung bei eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <30 ml/min)			Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen		
Busulfan	Vorsichtige Anwendung bei eingeschränkter Nierenfunktion			Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen		
Cabazitaxel	GFR (ml/min)	>50 30-50	100% Vorsichtige Anwendung	Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen		
Capecitabin	GFR (ml/min)	> 50 30 - 50 < 30	100 % 75 % KI	Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen		
Carboplatin	GFR (ml/min)	≥ 60 30-60	100 % Anpassen an Nierenfunktion *	Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen		
		* bei Dosierung nach AUC berücksichtigt ≤ 30	KI			
Carmustin	GFR (ml/min)	> 60 45 - 60 30 - 45 < 30	100 % 80 % 75 % relative KI	Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen		
Catumaxomab	Vorsichtige Anwendung bei Niereninsuffizienz			Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen		
Cetuximab	Vorsichtige Anwendung bei Niereninsuffizienz			Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen		
Chlorambucil	Vorsichtige Anwendung bei Niereninsuffizienz			Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen		
Cisplatin	Krea <sub>Serum</sub> (mg/dl)	> 1,5	absolute KI	Schwere Leberfunktionsstörung: KI		
	GFR (ml/min)	≥50 10-50 <10	100% 50% KI			
Cladribin (2-CDA)	Vorsichtige Anwendung bei Niereninsuffizienz			Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen		
Clofarabin	Vorsichtige Anwendung bei eingeschränkter Nierenfunktion Schwere Niereninsuffizienz: KI			> 1.5		KI
Cyclophosphamid	GFR (ml/min)	> 10 < 10	100 % 50 %	< 3.0 3.1 - 5.0 > 5.0	< 180 > 180 > 180	100 % 75 % relative KI
Cytarabin	GFR (ml/min)	> 50 10 - 50 < 10	100 % 50 % relative KI	evtl. Dosisreduktion (unvollständige Angaben) Gefahr erhöhter ZNS Toxizität		
Dacarbazin	GFR (ml/min)	< 10	relative KI	Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen		
Dactinomycin	GFR (ml/min)	< 10	75 %	Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen		
Dasatinib	Vorsichtige Anwendung bei Niereninsuffizienz			Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen		
Daunorubicin	Krea <sub>Serum</sub> (mg/dl)	> 3.0	50 %	< 1.2 1.2 - 3.0 3.1 - 5.0 > 5.0	< 60 60 - 180 > 180	100 % 50 % 25 % relative KI
	GFR (ml/min)	< 10	75%			
	Hinweis: Dosisreduktion bei geriatrischen Patienten empfohlen					
Decitabine	Vorsichtige Anwendung bei Niereninsuffizienz			Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen		
Dexrazoxane	Vorsichtige Anwendung bei Niereninsuffizienz			Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen		

## Fortsetzung

Wirkstoff	Dosismodifikation bei Nierenfunktionsstörungen			Dosismodifikation bei Leberfunktionsstörungen		
	Parameter	Grenzwert	Dosis	Bilirubin (mg/dl)	SGOT (IU/l)	Dosis
Docetaxel	Vorsichtige Anwendung bei Niereninsuffizienz			> 1.5	> 60	relative KI
Doxorubicin	GFR (ml/min)	< 10	75 %	< 1.2 1.2 - 3.0 3.1 - 5.0 > 5.0		100 % 50 % 25 % relative KI
Epirubicin	GFR (ml/min)	< 10	75%	< 1.2 1.2 - 3.0 3.1 - 5.0 > 5.0	< 60 60 - 180 > 180	100 % 50 % 25 % relative KI
Eribulin	GFR (ml/min)	>40	100 %	Child Pugh A: 75% Child Pugh B: 50% Child Pugh C: KI		
Erlotinib	Krea <sub>serum</sub> (mg/dl)	<1,5 >1,5	100% relative KI	Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen schwere Leberfunktionsstörungen: kontraindiziert		
Estramustin	Vorsichtige Anwendung bei Niereninsuffizienz			Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen schwere Leberfunktionsstörungen: kontraindiziert		
Etoposid/Etoposidphosphat	GFR (ml/min)	> 50 15 - 50 < 15	100 % 75 % absolute KI	< 1.5 1.5 - 3.0 3.1 - 5.0 > 5.0	< 60 60 - 180 > 180	100 % 75 % 50 % KI
Fludarabin	GFR (ml/min)	> 70 30-70 < 30	100 % 50% relative KI	Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen		
Fluorouracil	Keine Dosisanpassung nötig			Keine Dosisanpassung nötig		
Fotemustin	Keine Angaben			Keine Angaben		
Gefitinib	Vorsichtige Anwendung bei Niereninsuffizienz			Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen		
Gemcitabin	Vorsichtige Anwendung bei Niereninsuffizienz			Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen		
Hydroxyharnstoff	GFR (ml/min)	> 60 30 - 60 < 30	100 % 50 % relative KI	> 5.0		KI
Idarubicin	Krea <sub>serum</sub> (mg/dl)	<2,5 >2,5	100 % KI	< 2.0 > 2.0		100% KI
Ifosfamid	GFR (ml/min)	>50 10 - 50 <10	100% 50 % KI	Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen		
Imatinib	GFR (ml/min)	>20	100%	>3		relative KI
Interferon- $\alpha$ 2b	Vorsichtige Anwendung bei Niereninsuffizienz			Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen		
Ipilimumab	Vorsichtige Anwendung bei Niereninsuffizienz			< 3		100%
Irinotecan	Vorsichtige Anwendung bei Niereninsuffizienz			<1.5 1.5 - 3.0 >3.0		100% 60% kontraindiziert
Ixabepilon	Keine Angaben			<1.0 1.0 - 1.5 1.5 - 3.0		100% 80% 50%
Lapatinib	bei leichten bis mittleren Nierenfunktionsstörungen keine Dosisreduktion notwendig Vorsichtige Anwendung bei Niereninsuffizienz			Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen Bei schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert.		
Lenalidomid	GFR (ml/min)	> 50 30-50 < 30 Terminale NI	25 mg/d 10 mg/d 15mg alle 2d 5mg/d (ggf. nach Dialyse)	Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen		
Lomustin	GFR (ml/min)	> 50 10 - 50 < 10	100 % 75 % 50 %	Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen		
Mechlorethamin	Vorsichtige Anwendung bei Niereninsuffizienz			Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen		
Melphalan	GFR (ml/min)	> 50 30 - 50 < 30	100 % 50 % relative KI	Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen		
Mercaptopurin	GFR (ml/min)	> 60 10 - 60 < 10	100 % 10 - 50 % relative KI	Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen schwere Leberfunktionsstörungen: kontraindiziert		
Methotrexat (niedrig dosiert/ bis 1000mg/m <sup>2</sup> )	GFR (ml/min)	> 80 > 60 - 80 60 < 60	100 % 75 % 63 % relative KI	Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen		
Methotrexat (Hochdosis)	GFR (ml/min)	< 60	kontraindiziert	> 5.0		KI

## Fortsetzung

Wirkstoff	Dosismodifikation bei Nierenfunktionsstörungen			Dosismodifikation bei Leberfunktionsstörungen		
	Parameter	Grenzwert	Dosis	Bilirubin (mg/dl)	SGOT (IU/l)	Dosis
Mitomycin	GFR (ml/min)	> 50 10-50 < 10	100 % 75 % relative KI	Bei schweren Leberfunktionsstörungen keine Anwendung		
Mitotane	Vorsichtige Anwendung bei leichten bis mittleren Nierenfunktionsstörungen KI bei schweren Nierenfunktionsstörungen			Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen		
Mitoxantron	bei leichten bis mittleren Nierenfunktionsstörungen keine Dosisreduktion notwendig			Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen		
Nelarabin	Vorsichtige Anwendung bei Niereninsuffizienz			Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen		
Nilotinib	bei leichten bis mittleren Nierenfunktionsstörungen keine Dosisreduktion notwendig			Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen		
Nimustin	Vorsichtige Anwendung bei Niereninsuffizienz			Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen		
Ofatumumab	GFR (ml/min)	< 30	relative KI	Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen		
Oxaliplatin	GFR (ml/min)	< 30	KI	Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen		
Paclitaxel	bei leichten bis mittleren Nierenfunktionsstörungen keine Dosisreduktion			schwere Leberfunktionsstörungen: kontraindiziert		
Paclitaxel-Albumin (Nab Paclitaxel)	bei leichten bis mittleren Nierenfunktionsstörungen keine Dosisreduktion			> 2-5 >5	Dosisreduktion empfohlen Relative KI	
Panitumumab	Vorsichtige Anwendung bei Niereninsuffizienz			Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen		
Pazopanib	GFR (ml/min)	< 30	Relative KI	Bei schweren Leberfunktionsstörungen keine Anwendung		
Pegasparginase	Vorsichtige Anwendung bei Niereninsuffizienz			Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen		
Pemetrexed	GFR (ml/min)	≥ 45 < 45	100 % relative KI	Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen		
Pentostatin	GFR (ml/min)	< 60	relative KI	Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen		
Pralatrexat	Vorsichtige Anwendung bei Nierenfunktionsstörungen			> 1,5	Relative KI	
Procabazin	GFR (ml/min)	>50 10-50 < 10	100 % 10-50 % relative KI	Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen		
Raltitrexed	GFR (ml/min)	> 65 55 – 65 25 – 54 < 25	100 % 75 % 50 % KI	Bei milder bis mittelschwerer Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung nötig		
Sorafenib	GFR (ml/min)	> 30 < 30	100 % relative KI	Bei milder bis mittelschwerer Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung nötig		
Streptozocin	GFR (ml/min)	> 50 < 50	75 -100 % relative KI	Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen		
Sunitinib	GFR (ml/min)	>40	100 %	Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen		
Temozolomid	Vorsichtige Anwendung bei Niereninsuffizienz			Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen		
Temsirolimus	Vorsichtige Anwendung bei Niereninsuffizienz			> 3	30 %	
6-Thioguanin	Vorsichtige Anwendung bei Niereninsuffizienz			schwere Leberfunktionsstörungen: kontraindiziert		
Thiotepa	Keine Dosisanpassung notwendig			Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen		
Topotecan i.v.	GFR (ml/min)	> 40 20 - 40 < 20	100 % 60 % KI	< 10 keine Dosisanpassung		
Topotecan p.o.	GFR (ml/min)	< 60	relative KI, wegen fehlender Daten	> 10	relative KI	
Trabectedin	GFR (ml/min)	> 30 < 30	100 % KI	Kontraindiziert bei erhöhten Bilirubinwerten		
Treosulfan	Keine Dosisanpassung notwendig			Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen		
Trofosfamid	schwere Nierenfunktionsstörungen: KIrt			Vorsichtige Anwendung bei Leberfunktionsstörungen		
UFT (Tegafur/Uracil)	Vorsichtige Anwendung bei Niereninsuffizienz			schwere Leberfunktionsstörungen: kontraindiziert		
Vinblastin	Keine Anpassung bei Niereninsuffizienz			< 1.5 1.5 - 3.0 > 3.0	100 % 50 % relative KI	
Vincristin	Vorsichtige Anwendung bei Niereninsuffizienz			< 3 3 – 5 > 5	100 % 50 % KI	
Vindesin	Keine Anpassung bei Niereninsuffizienz			schwere Leberfunktionsstörungen: Dosisreduktion 50-75%		
Vinflunin	GFR (ml/min)	> 60 40-60 20-40 < 20	100 % 88 % 75 % KI	< 1,5 100 %		
Vinorelbin	keine Dosisanpassung notwendig			Dosisreduktion bei schwerer Leberfunktionsstörung (Bilirubin > 2 mg/dl) Bei massiven Lebermetastasen wird eine Dosisreduktion um 1/3 empfohlen		
Vorinostat	Vorsichtige Anwendung bei Niereninsuffizienz			Kontraindiziert bei schweren Leberfunktionsstörungen		

GFR glomeruläre Filtrationsrate, KI Kontraindikation.

GFR\*: Die für die GFR geltenden Dosismodifikationen sind gleichermaßen für die eGFR (estimated GFR, abgeschätzt mit Hilfe von Formeln) gültig.

# Therapieprotokolle

## Teil I Hämatologische Neoplasien

Kapitel 1	Akute Leukämien	– 3
Kapitel 2	Myelodysplastisches Syndrom (MDS)	– 35
Kapitel 3	Myeloproliferative Neoplasien (MPN)	– 37
Kapitel 4	Hodgkin-Lymphome	– 43
Kapitel 5	Non-Hodgkin-Lymphome	– 47
Kapitel 6	Aplastische Anämien	– 113
Kapitel 7	Paroxysmale Nächtliche Hämaturie (PNH)	– 115
Kapitel 8	Immunthrombozytopenie (ITP)	– 117

# Kapitel 1 Akute Leukämien

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

Indikation: B-ALL; Burkitt Lymphom

ICD-10:C91.0

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

Chemotherapie

Tag	Substanz	Dosierung	Trägerlösung (ml)	Appl.	Inf.-dauer	Bemerkungen
1-5	Prednison/Decortin®	3x 20 mg/m <sup>2</sup>		p.o.		Gesamtdosis 60 mg/m <sup>2</sup> pro Tag, verteilt auf 3 Gaben; Gaben: 1-1-1-0
1-5	Cyclophosphamid	200 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	

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

Obligate Prä- und Begleitmedikation

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

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

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

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

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

060101\_0360-2 Block A: GMALL B-ALL/NHL 2002 Patienten 18-55 Indikation: B-ALL/Burkitt Lymphom

ICD-10:C91.0

Jahre

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

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

Chemotherapie

Wo	Tag	Substanz	Dosierung	Trägerlösung (ml)	Appl.	Inf.-dauer	Bemerkungen
1,11	7	Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 50 mg/h	Protokolltag (PT): 7, 77
2,12	1-5	Dexamethason	3x 3,33 mg/m <sup>2</sup>		p.o.		PT: 8-12, 78-82; insgesamt: 10 mg/m <sup>2</sup> ; Gaben: 1-1-1-0
2,12	1,5	Cytarabin	40 mg abs.	ad 2 ml Aqua	i.th.	B	PT: 8,12,78,82
2,12	1,5	Dexamethason	4 mg abs.	unverdünnt	i.th.	B	PT: 8,12,78,82
2,12	1,5	Methotrexat	15 mg abs.	ad 3 ml Aqua	i.th.	B	PT: 8,12,78,82
2,12	1	Vincristin	2 mg abs.		i.v.	B	PT:8,78; max 2 mg abs.; unverdünnt
2,12	1-5	Ifosfamid	800 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	PT: 8-12, 78-82
2,12	1	Methotrexat	150 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	30 min	PT:8,78
2,12	1	Methotrexat	1350 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	23h 30min	PT:8,78; MTX-Spiegel + Leukovorin-Rescue gemäß ALL-Bogen
2,12	4-5	Cytarabin	2x 150 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	PT: 11,12,81,82; alle 12h; Gaben: +1h, +13h
2,12	4-5	Etoposidphosphat	100 mg/m <sup>2</sup>	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	PT: 11,12,81,82; Monitorüberwachung

Obligate Prä- und Begleitmedikation

Wo	Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Dosierung	Trägerlösung (ml)	Appl.	Inf.-dauer	Bemerkungen
2,12	1-7	1-1-1-1	Amphotericin B	500 mg		p.o.		1Pipette = 500mg; Infektionsprophylaxe
2,12	1-7	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		Mo, Mi, Fr ; Infektionsprophylaxe
1,11	7	1-0-0-0	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1000 mg		p.o.		1h vor Rituximab
1,11	7	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml NaCl 0,9%	i.v.		während der Rituximabgabe
1,11	7	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	obligat vor Erstgabe; dann in Abh. v. Verträglichkeit
1,11	7	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.	15min	
2,12	1-3	1-1-1-1	Natriumbicarbonat/Bicanorm®	1 g		p.o.		
2,12	1-3	-2h	NaCl 0,9%		3000 ml NaCl 0,9%	i.v.	24h	im Wechsel mit Gluc5%, insg. falls mögl. bis 3000ml/m <sup>2</sup>
2,12	1-3	-	Glucose 5%		1000 ml Glucose 5%	i.v.	24h	im Wechsel mit NaCl 0,9%, insg. falls mögl. 3000ml/m <sup>2</sup>
2,12	1-3	-	KCl 7,45%	20 ml		i.v.		pro 1000ml NaCl 0,9%; (K <sup>+</sup> -Zielspiegel:3,5-5,1mmol/L)
2,12	1-3	-	NaHCO <sub>3</sub> (8,4%)	40 ml		i.v.		pro 1000 ml NaCl 0,9% Bewässerung; Ziel Urin-pH >7,5
2,12	4-5	-2h	NaCl 0,9 %		2000 ml NaCl 0,9%	i.v.	24h	kontinuierlich
2,12	1-5	-30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	15min	bei Emesis Dosiserhöhung auf 3 mg
2,12	1-5	0, +4h, +8h	Mesna/Uromitexan®	160 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	B	
2,12	1	+7h, +13h	Furosemid/Lasix®	40 mg		i.v.	B	
2,12	4-5	+12h30min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	15min	
2,12	7	-	G-CSF/Neupogen®	5 µg/kg		s.c.		ab Protokolltag 14, 84: 5µg/kg (oder 150 µg/m <sup>2</sup> ) tägl., bis Granulozyten >1000/µl an 2 aufeinanderfolg. Tagen

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

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

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

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

Cave: Kombination Vincristin + Azole: Neurotoxizität

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

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

## 060101\_0360-2\* Block A: GMALL B-ALL/NHL 2002 Patienten &gt; 55 Indikation: B-ALL;/Burkitt Lymphom

ICD-10:C91.0

## Jahre

Block A1 (Tag 7-12), A2(49-54), A3(98-103) Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken und war Bestandteil der GMALL 2002-Studie ([www.kompetenznetz-leukaemie.de](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de)). Die Studie ist inzwischen geschlossen und wird als Registerstudie fortgeführt. Vor Beginn der Behandlung sollte unbedingt Kontakt zur Studienzentrale aufgenommen werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

## Chemotherapie

Wo	Tag	Substanz	Dosierung	Trägerlösung (ml)	Appl.	Inf.-dauer	Bemerkungen
1,7,14	7	Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 50mg/h	PT: 7, 49, 98
2,8,15	1	Methotrexat	12 mg abs.	ad 3 ml Aqua	i.th.	B	Protokolltag (PT): 8,50,99
2,8,15	1-5	Dexamethason	3x 3,33 mg/m <sup>2</sup>		p.o.		insgesamt =10mg/m <sup>2</sup> ; PT: 8-12,50-54,99-103; Gaben: 1-1-1-0
2,8,15	1-5	Ifosamid	400 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	PT 8-12,50-54,99-103; optional:9+11,51+53,100+102
2,8,15	1	Methotrexat	50 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	30min	PT: 8, 50, 99
2,8,15	1	Methotrexat	450 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	23h30min	MTX-Spiegel + Leukovorin-Rescue gemäß ALL-Bogen
2,8,15	4-5	Cytarabin	2x 60 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	alle 12h; Protokolltag 11-12, 53-54, 102-103; Gaben: +1h, +13h
2,8,15	4-5	Etoposidphosphat	60 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	Monitorüberwachung, PT: 11-12,53-54,102-103

## Obligate Prä- und Begleitmedikation

Wo	Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Dosierung	Trägerlösung (ml)	Appl.	Inf.-dauer	Bemerkungen
1-15	1-7	1-1-1-1	Amphotericin B-Susp.	500 mg		p.o.		ab Tag 1, 1Pipette = 500mg; Infektionsprophylaxe
1-15	1-7	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		ab Tag 1, Mo, Mi, Fr; Infektionsprophylaxe
1,7,14	7	-1h	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1000 mg		p.o.		Gabe 1h vor Rituximab
1,7,14	7	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml NaCl 0,9%	i.v.		während der Chemogabe
1,7,14	7	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	obligat vor Erstgabe; dann in Abh. von Verträglichkeit
1,7,14	7	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.	B	
2,8,15	1-3	2-2-2-2	Natriumbicarbonat/Bicanorm®	1 mg		p.o.		
2,8,15	4-5	-2h	NaCl 0,9 %		2000 ml NaCl 0,9%	i.v.	24h	
2,8,15	1-3	-2h	NaCl 0,9%		3000 ml NaCl 0,9%	i.v.	24h	im Wechsel mit Gluc5%, insg. falls mögl. bis 3000ml/m <sup>2</sup>
2,8,15	1-3		Glucose 5%		1000 ml Glucose 5%	i.v.	24h	im Wechsel mit NaCl 0,9%, insg. falls mögl. 3000ml/m <sup>2</sup>
2,8,15	1-3		KCl 7,45%	20 ml		i.v.		pro 1000ml NaCl 0,9%; (K <sup>+</sup> -Zielspiegel:3,5-5,1mmol/L)
2,8,15	1-3		NaHCO <sub>3</sub> (8,4%)	40 ml		i.v.		pro 1000ml NaCl 0,9% Bewässerung; Ziel Urin-pH >7,5
2,8,15	1-5	-15min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	bei Emesis Dosiserhöhung auf 3mg
2,8,15	1-5	0, +4h, +8h	Mesna/Uromitexan®	80 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	15min	
2,8,15	1	+7h, +13h	Furosemid/Lasix®	40 mg		i.v.	B	
2,8,15	4-5	+12h45min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	
2,8,15	7	-	G-CSF/Neupogen®	5 µg/kg		s.c.		ab PT 14(A1), 56(A2), 105(A3): 5 µg/kg (oder 150 µg/m <sup>2</sup> ) tgl., bis Granulozyten >1000/µl an 2 aufeinanderfolg. Tagen

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

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

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

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

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

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

## 060101\_0360-3 Block B: GMALL B-ALL/NHL 2002 Pat. 18-55 Jahre Indikation: B-ALL/ Burkitt Lymphom

ICD-10:C91.0

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

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

## Chemotherapie

Wo	Tag	Substanz	Dosierung	Trägerlösung (ml)	Appl.	Inf.-dauer	Bemerkungen
4,14	7	Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 50mg/h	Protokolltag (PT): 28,98
5,15	1-5	Dexamethason	3x 3,33 mg/m <sup>2</sup>		p.o.		insges.: 10mg/m <sup>2</sup> ; PT: 29-33,99-103; Gaben: 1-1-1-0
5,15	1,5	Cytarabin	40 mg abs.	ad 2 ml Aqua	i.th.	B	PT: 29+33,99+103
5,15	1,5	Dexamethason	4 mg abs.	unverdünnt	i.th.	B	PT: 29+33,99+103
5,15	1,5	Methotrexat	15 mg abs.	ad 3 ml Aqua	i.th.	B	PT: 29+33,99+103
5,15	1	Vincristin	2 mg abs.	unverdünnt	i.v.	B	PT: 29,99; max 2 mg abs.
5,15	1-5	Cyclophosphamid	200 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	PT: 29-33, 99-103
5,15	1	Methotrexat	150 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	30min	PT: 29,99
5,15	1	Methotrexat	1350 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	23h30min	MTX-Spiegel + Leukovorin-Rescue gemäß ALL-Bogen
5,15	4-5	Doxorubicin	25 mg/m <sup>2</sup>	unverdünnt	i.v.	B15min	PT: 32+33,102+103

## Obligate Prä- und Begleitmedikation

Wo	Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Dosierung	Trägerlösung (ml)	Appl.	Inf.-dauer	Bemerkungen
1-15	1-7	1-1-1-1	Amphotericin B-Susp.	500 mg		p.o.		ab Tag 1, 1Pipette = 500mg; Infektionsprophylaxe
1-15	1-7	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		ab Tag 1, Mo, Mi, Fr; Infektionsprophylaxe
4,14	7	1-0-0-0	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1000 mg		p.o.		Gabe 1h vor Rituximab
4,14	7	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.		während der Chemogabe
4,14	7	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.	B	
4,14	7	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	obligat vor Erstgabe; dann in Abh. von Verträglichkeit
5,15	1-3	2-2-2-2	Natriumbicarbonat/Bicanorm®	1 mg		p.o.		
5,15	4-5	-2h	NaCl 0,9 %		2000 ml NaCl 0,9%	i.v.	24h	
5,15	1-3	-2h	NaCl 0,9%		3000 ml NaCl 0,9%	i.v.	24h	im Wechsel mit Gluc5%, insg. falls mögl. bis 3000ml/m <sup>2</sup>
5,15	1-3	-	Glucose 5%		1000 ml Glucose 5%	i.v.		im Wechsel mit NaCl 0,9%, insg. falls mögl. 3000ml/m <sup>2</sup>
5,15	1-3	-	KCl 7,45%	20 ml		i.v.		pro 1000ml NaCl 0,9%; (K <sup>+</sup> -Zielspiegel:3,5-5,1mmol/L)
5,15	1-3	-	NaHCO <sub>3</sub> (8,4%)	40 ml		i.v.		pro 1000ml NaCl 0,9% Bewässerung; Ziel Urin-pH 7,5
5,15	1-5	-15min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	bei Emsis Dosiserhöhung auf 3mg
5,15	1-3	0	Mesna/Uromitexan®	40 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	B	
5,15	4-5	+15min, +4h15min, +8h15min	Mesna/Uromitexan®	40 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	B	
5,15	1	+4h15min, +8h15min	Mesna/Uromitexan®	40 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	B	
5,15	2-3	+4h, +8h	Mesna/Uromitexan®	40 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	B	
5,15	1	+6h, +12h	Furosemid/Lasix®	40 mg		i.v.	B	
5,15	7	-	G-CSF/Neupogen®	5 µg/kg		s.c.		ab Protokolltag 35, 105: 5 µg/kg (oder 150 µg/m <sup>2</sup> ) tgl., bis Granulozyten >1000/µl an aufeinanderfolg. 2 Tagen

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

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

Kontrollen: Antrazyklino ->Gefahr der Kardiotoxizität, auf Herzfunktion achten (Herzecho); BB, Elektrolyte, Gerinnung, Leber- und Retentionswerte, eGFR, Flüssigkeitsbilanz, Ausschluss dritter Raum, Neurotoxizität, MTX-Spiegel

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

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

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

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

060101\_0360-3\* Block B: GMALL B-ALL/NHL 2002 Patienten > 55 Indikation: B-ALL/Burkitt Lymphom

ICD-10:C91.0

Block B1(d 28-33), B2(77-82), B3(119-124) Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken und war Bestandteil der GMALL 2002-Studie ([www.kompetenznetz-leukaemie.de](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de)). Die Studie ist inzwischen geschlossen und wird als Registerstudie fortgeführt. Vor Beginn der Behandlung sollte unbedingt Kontakt zur Studienzentrale aufgenommen werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**Chemotherapie**

Wo	Tag	Substanz	Dosierung	Trägerlösung (ml)	Appl.	Inf.-dauer	Bemerkungen
4,11,17	7	Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 50mg/h	Protokolltag (PT): 28,77,119
5,12,18	1-5	Dexamethason	3x 3,33 mg/m <sup>2</sup>		p.o.		PT: 29-33,78-82,120-124;10mg/m <sup>2</sup> /d; Gaben: 1-1-1-0
5,12,18	1	Methotrexat	12 mg abs.	ad 3ml Aqua	i.th.		PT: 29,78,120
5,12,18	1	Vincristin	1 mg abs.	unverdünn	i.v.	B	PT: 29,78,120; max. 2mg abs.
5,12,18	1-5	Cyclophosphamid	200 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	PT: 30+32,79+81,121+123; optional: 29-33,78-82,120-124
5,12,18	1	Methotrexat	50 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	30min	PT: 29,78,120
5,12,18	1	Methotrexat	450 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	23h30min	MTX-Spiegel + Leukovorin-Rescue gemäß ALL-Bogen
5,12,18	4-5	Doxorubicin	25 mg/m <sup>2</sup>	unverdünn	i.v.	B15min	PT: 32-33,81-82,123-124

**Obligate Prä- und Begleitmedikation**

Wo	Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Dosierung	Trägerlösung (ml)	Appl.	Inf.-dauer	Bemerkungen
4,11,17	7	1-0-0-0	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1000 mg		p.o.		Gabe 1h vor Rituximab
5,12,18	1-7	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		ab Tag 1; Mo,Mi,Fr; Infektionsprophylaxe
5,12,18	1-7	1-1-1-1	Amphotericin B-Susp.	500 mg		p.o.		1 Pipette = 500mg; ab Tag 1; Infektionsprophylaxe
5,12,18	1-3	2-2-2-2	Natriumbicarbonat/Bicanorm®	1 g		p.o.		
4,11,17	7	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.		während der Chemogabe
4,11,17	7	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.	B	
4,11,17	7	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	obligat vor Erstgabe; dann in Abh. v. Verträglichkeit
5,12,18	1-3	-2h	NaCl 0,9%		3000 ml	i.v.	24h	im Wechsel mit Gluc5%; insg. falls mögl bis 3000ml/m <sup>2</sup>
5,12,18	1-3	-	Glucose 5%		1000 ml	i.v.	24h	im Wechsel mit NaCl 0,9%;insg. falls mögl. 3000ml/m <sup>2</sup>
5,12,18	1-3	-	KCl 7,45%	20 ml		i.v.		pro 1000ml NaCl 0,9%; (K+-Zielspiegel:3,5-5,1mmol/L)
5,12,18	1-3	-	NaHCO3 (8,4%)	40 ml		i.v.		pro 1000ml NaCl 0,9% Bewässerung; Ziel Urin-pH >7,5
5,12,18	4-5	-2 h	NaCl 0,9 %		2000 ml	i.v.	24 h	
5,12,18	1-5	-15min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	Bei Emesis Dosiserhöhung auf 3mg
5,12,18	1-3	0, +4h, +8h	Mesna/Uromitexan®	40 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	B	
5,12,18	1	+6h, +12h	Furosemid/Lasix®	40 mg		i.v.	B	6h bzw. 12h nach Methotrexat
5,12,18	4-6	+15min, +4h15min, +8h15min	Mesna/Uromitexan®	40 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	B	
5,12,18	7	-	G-CSF/Neupogen®	5 µg/kg		s.c.		ab Protokolltag 35(B1), 84(B2), 126(B3); 5 µg/kg (oder 150 µg/m <sup>2</sup> ) tägl., bis Granulozyten >1000/µl an 2 Tagen

Bedarfsmedikation: Metoclopramid, bei Unverträglichkeit: 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten, Natriumbicarbonat p.o.; Allopurinol, Rasburicase, Osteopenie/-porose -Prophylaxe mit Pamidronat 60mg i.v. alle 3 Monate  
 FN-Risiko: >20%=>Primärprophylaxe mit Filgrastim/Neupogen® oder Pegfilgrastim/Neulasta®; siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF  
 Kontrollen: Anthrazykline-> Gefahr der Kardiotoxizität, auf Herzfunktion achten (Herzecho). BB, Elektrolyte Gerinnung, Leber- und Retentionswerte, eGFR, Flüssigkeitsbilanz, Ausschluss dritter Raum, Neurotoxizität, MTX-Spiegel.  
 Dosisreduktion: bei Zytopenie Therapiepausen (keine Dosisreduktion); siehe aktuelle GMALL Therapieempfehlung  
 Summendosis: Doxorubicin: Gefahr der Kardiotoxizität; max. Summendosis: 550mg/m<sup>2</sup>  
 Wechselwirkungen: Protonenpumpeninhibitoren (PPI) können die MTX-Ausscheidung verzögern und so zu erhöhten MTX Plasmaspiegeln führen, daher wird empfohlen, PPI 2 Tage vor bis 2 Tage nach der MTX-Gabe zu pausieren (ggf. durch H<sub>2</sub>-Blocker, Teplital® ersetzen). Ebenfalls Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Anwendung von MTX und NSAIDs oder Antibiotika (ß-Lactam-Antibiotika, Sulfonamide, Trimetoprim, Tetracycline, Ciprofloxacin) angezeigt  
 Literatur: Multizentrische Therapieoptimierungsstudie für B-ALL und hochmaligne B-NHL bei Erwachsenen (GMALL-B-ALL/NHL 2002); Provencio M et al. Ann Oncol. 2006; 17(6):1027-8, [www.kompetenznetz-leukaemie.de](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de)

060101\_0360-4 Block C: GMALL B-ALL/NHL 2002 Indikation: B-ALL/Burkitt Lymphom

ICD-10:C91.0

Block C1 (Tag 49-54), C2 (119-124) Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken und war Bestandteil der GMALL 2002-Studie ([www.kompetenznetz-leukaemie.de](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de)). Die Studie ist inzwischen geschlossen und wird als Registerstudie fortgeführt. Vor Beginn der Behandlung sollte unbedingt Kontakt zur Studienzentrale aufgenommen werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

**Chemotherapie**

Wo	Tag	Substanz	Dosierung	Trägerlösung (ml)	Appl.	Inf.-dauer	Bemerkungen
7,17	7	Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 50mg/h	Protokolltag (PT): 49,119
8,18	1-5	Dexamethason	3x 3,33 mg/m <sup>2</sup>		p.o.		PT: 50-54,120-124; 10 mg/m <sup>2</sup> /Tag; Gaben: 1-1-1-0
8,18	1	Vindesin	3 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	B 3min	maximal 5mg abs.; PT: 50,120
8,18	1	Methotrexat	150 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	30min	>55J: 50mg/m <sup>2</sup> ; PT: 50,120
8,18	1	Methotrexat	1350 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	23h30min	>55J: 450mg/m <sup>2</sup> ; MTX-Spiegelbestimmung und Leukovorin-Rescue gemäß Rescue-Bogen ALL
8,18	4-5	Etoposidphosphat	250 mg/m <sup>2</sup>	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	Menge entspr. Etoposidanteil; PT: 53-54,123-124
8,18	5	Cytarabin	2x 2 g/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	3h	jew. alle 12h; >55J: 1g/m <sup>2</sup> ; PT: 54,124; Gaben: 0, +12h

**Cave:** Keine gleichzeitige Gabe von Etoposidphosphat und Natriumbicarbonat über den gleichen Zugang **Stammzellapherese:** bei allen Hochrisiko-Patienten ohne Familienspender nach Block C1

**Obligate Prä- und Begleitmedikation**

Wo	Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Dosierung	Trägerlösung (ml)	Appl.	Inf.-dauer	Bemerkungen
8,18	1-7	1-1-1-1	Amphotericin B-Susp.	500 mg		p.o.		ab Tag 1; 1 Pipette = 500mg; Infektionsprophylaxe
8,18	1-7	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		ab Tag 1; Mo,Mi,Fr; Infektionsprophylaxe
7,17	7	1-0-0-0	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1000 mg		p.o.		Gabe 1h vor Rituximab
7,17	7	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.		während der Antikörpergabe
7,17	7	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.	B	
7,17	7	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	obligat vor Erstgabe; dann in Abh. v. Verträglichkeit
8,18	1-3	-2h	NaCl 0,9%		3000 ml	i.v.	24h	im Wechsel mit Gluc 5%, mind. 3000ml/m <sup>2</sup> insgesamt
8,18	1-3	-	Glucose 5%		1000 ml	i.v.	24h	im Wechsel mit NaCl 0,9%, mind. 3000ml/m <sup>2</sup> insg.
8,18	5-6	1-1-1-1	Dexa-Sine SE® Augentropfen	2 Trpf.		i.o.		alle 6 Stunden
8,18	5-7	-	NaCl 0,9 %		2000 ml	i.v.	24h	
8,18	4	-15min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	12h	
8,18	1-3	-	KCl 7,45%	20 ml		i.v.		pro 1000ml NaCl 0,9%; (K+-Zielspiegel:3,5-5,1mmol/L)
8,18	1-3	-	NaHCO3 (8,4%)	40 ml		i.v.		pro 1000ml NaCl 0,9% Bewässerung; Ziel Urin-pH >7,5
8,18	1,4-5	-15min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	bei Emesis Dosiserhöhung auf 3 mg
8,18	5	+5h45min, +11h45min	Granisetron/Kevatril®	1 mg		i.v.	B	bei Emesis Dosiserhöhung auf 3 mg
8,18	1	+6h, +12h	Furosemid/Lasix®	40 mg		i.v.	B	
8,18	1-5	2-2-2-2	Natriumbicarbonat/Bicanorm®	1 g		p.o.		
8,18	7	-	G-CSF/Neupogen®	5 µg/kg		s.c.		ab Protokolltag 56(C1), 126(C2); 5 µg/kg (oder 150 µg/m <sup>2</sup> ) tägl., bis Granulozyten >1000/µl an 2 aufeinanderfolgend. Tagen

Bedarfsmedikation: Metoclopramid, bei Unverträglichkeit Ersatz durch 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten; Allopurinol, Rasburicase, Osteopenie/-porose -Prophylaxe mit Pamidronat 60mg i.v. alle 3 Monate  
 FN-Risiko: >20%=> Primärprophylaxe mit Filgrastim/Neupogen® oder Pegfilgrastim/Neulasta®; siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF  
 Kontrollen: Anthrazykline -> Gefahr der Kardiotoxizität, auf Herzfunktion achten (Herzecho). BB, Elektrolyte, Leberwerte, Gerinnung, Retentionswerte, eGFR, Flüssigkeitsbilanz, Ausschluss dritter Raum, Neurotoxizität, MTX-Spiegel.  
 Dosisreduktion: bei Zytopenie Therapiepausen (keine Dosisreduktion); siehe aktuelle GMALL Therapieempfehlung  
 Summendosis: Doxorubicin: Gefahr der Kardiotoxizität; maximale Summendosis: 550mg/m<sup>2</sup>  
 Wechselwirkungen: Protonenpumpeninhibitoren (PPI) können die MTX-Ausscheidung verzögern und so zu erhöhten MTX Plasmaspiegeln führen, daher wird empfohlen, PPI 2 Tage vor bis 2 Tage nach der MTX-Gabe zu pausieren (ggf. durch H<sub>2</sub>-Blocker, Teplital® ersetzen). Ebenfalls Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Anwendung von MTX und NSAIDs oder Antibiotika (ß-Lactam-Antibiotika, Sulfonamide, Trimetoprim, Tetracycline, Ciprofloxacin) angezeigt Keine parallele Gabe von Vindesin und Azolen.  
 Literatur: Multizentrische Therapieoptimierungsstudie für B-ALL und hochmaligne B-NHL bei Erwachsenen (GMALL-B-ALL/NHL 2002); Provencio M et al. Ann Oncol. 2006; 17(6):1027-8, [www.kompetenznetz-leukaemie.de](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de)

060101\_0360-5 Konsolidierung: GMALL B-ALL/NHL 2002

Indikation: B-ALL/Burkitt Lymphom

ICD-10:C91.0

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

## Chemotherapie

Wo	Tag	Substanz	Dosierung	Trägerlösung (ml)	Appl.	Inf.-dauer	Bemerkungen
20,23	7	Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	initial 50mg/h	Blocktag 01 (Protokolltag 140, 161)

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

## Rituximab

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

## Obligate Prä- und Begleitmedikation

Wo	Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Dosierung	Trägerlösung (ml)	Appl.	Inf.-dauer	Bemerkungen
20,23	7	0-1-0-0	Cotrimoxazol/Cotrim®forte	960 mg		p.o.		ab Tag 1; Mo,Mi,Fr; Infektionsprophylaxe
20,23	7	1-0-0-0	Paracetamol/Paracetamol ratio®	1000 mg		p.o.		1h vor Rituximab
20,23	7	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.	*	*während der Chemogabe
20,23	7	-30min	Clemastin/Tavegil®	2 mg		i.v.	B	
20,23	7	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	vor Rituximab-Erstgabe obligat; bei Folgebaben in Abhängigkeit von Verträglichkeit

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

FN-Risiko: &lt; 10% --&gt; je nach Risikoabwägung, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF

Kontrollen: Harnsäure, Retentionswerte; während Infusion: Zeichen der Unverträglichkeit/Anaphylaxie, besonders bei Leukozyten &gt; 50 000/µl

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

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

060101\_0400-1 Vorphase: GMALL 07/2003

Indikation: ALL

ICD-10: 91.0

Woche 1

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

## Chemotherapie

Tag	Substanz	Dosierung	Trägerlösung (ml)	Appl.	Inf.-dauer	Bemerkungen
1-5	Dexamethason	3x 3,33 mg/m <sup>2</sup>		p.o.		3 Einzeldosen, insgesamt 10mg/m <sup>2</sup> ; Gaben: 1-1-1-0
1	Methotrexat	15 mg abs.	ad 3 ml Aqua	i.th.	B	vor systemischer Therapie
3-5	Cyclophosphamid	200 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	

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

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

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

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

## Tag 1:

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

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

## Obligate Prä- und Begleitmedikation

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

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

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

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

Dosisreduktion: siehe Dosismodifikationstabelle

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

060101\_0400-2 Induktion I: GMALL 07/2003

Indikation: ALL

ICD-10: 91.0

Woche 1-3 Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken und war Bestandteil der GMALL 07/2003-Studie ([www.kompetenznetz-leukaemie.de](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de)). Die Studie ist inzwischen geschlossen und wird als Registerstudie fortgeführt. Vor Beginn der Behandlung sollte unbedingt Kontakt zur Studienzentrale aufgenommen werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

Chemotherapie

Tag	Substanz	Dosierung	Trägerlösung (ml)	Appl.	Inf.-dauer	Bemerkungen
6-7,13-16	Dexamethason	3x 3.33 mg/m <sup>2</sup>		p.o.		3 Einzeldosen, insgesamt 10 mg/m <sup>2</sup> , kein Ausschleichen; Gaben: 1-1-1-0
6,13,20	Vincristin	2 mg abs.	unverdünnt	i.v.	B	max. 2 mg absolut
6-7,13-14	Daunorubicin	45 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	B 15min	>55J: 30mg/m <sup>2</sup>
20	PEG-Asparaginase/Oncaspar®	2000 U/m <sup>2</sup>	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	2h	max. 1 Ampulle (entspr. 3750U); >55J: 1000U/m <sup>2</sup>

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

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

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

**PEG-Asparaginase-Aktivitätsmessung:**  
 Tag 21 (bzw am Morgen nach der Applik.)  
 Tag 27 und Tag 34

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

Obligate Prä- und Begleitmedikation

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

**Bedarfsmedikation:** Metoclopramid/Paspertin® p.o. oder i.v., Granisetron/Kevatri® i.v.; Heparin/Liquemin® 2 500-10 000IE i.v., Allopurinol/Zyloric®, Lactulose/Bifiteral® Osteopenie/-porose -Prophylaxe mit Pamidronat 60mg i.v. alle 3 Monate

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

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

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

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

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

060101\_0400-3 Induktion II: GMALL 07/2003

Indikation: ALL

ICD-10: 91.0

Woche 4-7 (Wo 4: Tag 22-28, Wo 5: Tag 29-35, Wo 6: Tag 36-42, Wo 7: Tag 43-49) Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken und war Bestandteil der GMALL 07/2003-Studie ([www.kompetenznetz-leukaemie.de](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de)). Die Studie ist inzwischen geschlossen und wird als Registerstudie fortgeführt. Vor Beginn der Behandlung sollte unbedingt Kontakt zur Studienzentrale aufgenommen werden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.

Chemotherapie

Tag	Substanz	Dosierung	Trägerlösung (ml)	Appl.	Inf.-dauer	Bemerkungen
33-53	Mercaptopurin	60 mg/m <sup>2</sup>		p.o.		1 Einzeldosis, morgens nüchtern; Gaben: 1-0-0-0
28,35,42	Methotrexat	15 mg abs.	ad 3 ml Aqua	i.th.	B	Thrombozyten >20 000/µl
26,46	Cyclophosphamid	1000 mg/m <sup>2</sup>	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	
28-31,35-38,42-45	Cytarabin	75 mg/m <sup>2</sup>	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	

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

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

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

Obligate Prä- und Begleitmedikation

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

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

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

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

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

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

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