

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)



Potenzielle Interessenkonflikte

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

Sabine Ramming

Abhängige oder ehrenamtliche Beschäftigungen

- keine

Honorare

- keine

Finanzielle Unterstützung für wissenschaftliche Tätigkeiten und Patentanträge

- keine

Sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen

- keine

Beratungstätigkeit

- keine

Gutachtertätigkeit

- keine

Unternehmensbeteiligungen

- keine

Sonstige Interessenskonflikte

- keine

Ich versichere, mit dieser Fortbildungsmaßnahme keine werbenden, kommerziellen und/oder ideologischen Absichten zu verfolgen.



Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

Therapieschemata

- Definition
- Was gehört alles zur parenteralen Therapie?
- Aufbau von Therapieschemata
- Beispiel Protokolle
- Literaturquellen

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

➤ Definition

Therapieschema - Eine standardisierte Vorgehensweise, die bei der Behandlung einer bestimmten Erkrankung eingesetzt wird.

-> Therapieschemata können medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapieformen umfassen.

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

- Was gehört alles zur parenteralen Therapie?
- Onkologische Therapie (Zytostatika, Antikörper, ...)
 - Enzyzersatz-Therapie
 - Antibiotische/Fungizide/Virusstatische Therapie
 - Schmerztherapie
 - Ernährung
 - Gentherapie Zolgensma

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

Diese Zytostatikatherapie ist mit einem hohen Risiko verbunden. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.	
080307_05	FOLARINOX
	Indikation: Pankreaskarzinom irresektabel / metastasiert ICD-10: C25

Protokoll-Hinweis: Oxaliplatin, Irinotecan, Calciumfolinat, Fluorouracil (Bolus & Dauerinfusion)

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Basisdosierung	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	0	Oxaliplatin	85 mg/m ²	250 ml Glucose 5%	i.v.	2h	Inkompatibilität mit NaCl
1	+2h 30min	Irinotecan	180 mg/m ²	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h30min	
1	+4h	Calciumfolinat/Leukovorin®	400 mg/m ²	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	30min	bei Anwendung von Levoleukovorin: Dosis = 50% der Leukovorindosis
1	+4h 30min	Fluorouracil (5-FU)	400 mg/m ²	unverdünn	i.v.	B	
1	+4h 40min	Fluorouracil (5-FU)	2.400 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	46h	

Zyklusdiagramm	Tag 1	2	[...]	Wdh: 15	Achtung:
Oxaliplatin	☐	☐	☐	☐	5-FU-Gabe über ZVK empfohlen
Irinotecan	☒	☒	☒	☒	
Calciumfolinat	☒	☒	☒	☒	
Fluorouracil (Bolus)	☒	☒	☒	☒	
Fluorouracil (46h Pumpe)	☐	☐	☐	☐	

Achtung: Gabe von Filgrastim/Neupogen® 5 µg/kg/d s.c.
 1. nach CTx: 1x tgl. bei Leukozyten < 1.000/µl bis > 1.000/µl
 2. Primärprophylaxe ab d6 post CTx wenn nach Risikoabwägung FN-Risiko > 20%
 3. Sekundärprophylaxe: nach durchgemachter Neutropenie in vorangegangenen Zyklen prophylaktische Gabe in den Folgezyklen

Schwerwiegende Wechselwirkung:
keine Gabe von Brivudin zusammen mit 5-Fluorouracil inkl. topischer Präparate und Prodrugs (Efudix, Capecitabin, Floxuridin, Tegafur).
 Durch Hemmung der Dihydropyrimidindehydrogenase, Akkumulation und verstärkte Toxizität von 5-FU, letale Folgen möglich. Mindestens 4 Wochen zeitlicher Abstand, ggf. Bestimmung der DPD-Aktivität.

Wiederholungsinfo: Empfohlene Therapiedauer 6 Monate bei Ansprechen

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Basisdosierung	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	-30min	Glucose 5%		500 ml	i.v.	3h	
1	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	
1	-30min	Granisetron	1 mg		i.v.	B	
1	+2h 30min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	2h30min	

Bedarfsmedikation	Loperamid dem/der Patient/in mitgeben. Bei frühcholinergem Syndrom Atropin 0,25 mg 1x s.c.
FN-Risiko	10-20% → je nach Risikoabwägung als Primärprophylaxe, bei FN im 1. Zyklus als Sekundärprophylaxe, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF
Kontrollen	ECOG PS, körperliche Untersuchung, Bilirubin, Leberwerte, Nierenfunktion, eGFR, Differentialblutbild, Gerinnungsstatus, Serumchemie, Elektrolyte, Harnsäurespiegel im Blut, neurologische Verträglichkeit, Flüssigkeitshaushalt, respiratorische Symptome (bei Risikofaktoren für interstitielle Lungenerkrankungen)
Dosisreduktion	wenn Neutrophile <500/µl oder Neutrophile <1.000/µl + Fieber dann 20% Reduktion
Therapieaufschub	wenn Neutrophile <500/µl oder Neutrophile <1.000/µl + Fieber dann 20% Reduktion
Bemerkungen	Häufige Modifikation: kein 5-FU Bolus und reduzierte Irinotecan Dosis auf 150mg/m2
Erfolgsbeurteilung	alle 8 Wochen
Wiederholung	Tag 15, Empfohlene Therapiedauer 6 Monate bei Ansprechen
Literatur	Conroy T et al. NEJM. 2011; 364:1817-25.

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

➤ Aufbau von Therapieschemata

- Bezeichnung nach Wirkstoffen, z.B. **FOLFIRINOX**:

FOL - **Fol**insäure

F - 5-**F**luorouracil

IRIN - **Irin**otecan

OX - **Ox**aliplatin

- Bezeichnung nach dem Arzt z.B. Ardalan-Schema
- Bezeichnung nach der Klinik / Arbeitsgemeinschaft z.B. AIO-Schema

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

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

080307_05

FOLARINOX

Indikation: Pankreaskarzinom irresektabel / metastasiert

ICD-10: C25

Protokoll-Hinweis: Oxaliplatin Irinotecan Calciumfolinat Fluorouracil (Bolus & Dauerinfusion)

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Basisdosierung	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	0	Oxaliplatin	85 mg/m ²	250 ml Glucose 5%	i.v.	2h	Inkompatibilität mit NaCl
1	+2h 30min	Irinotecan	180 mg/m ²	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h30min	
1	+4h	Calciumfolinat/Leukovorin®	400 mg/m ²	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	30min	bei Anwendung von Levoleukovorin: Dosis = 50% der Leukovorindosis
1	+4h 30min	Fluorouracil (5-FU)	400 mg/m ²	unverdünn	i.v.	B	
1	+4h 40min	Fluorouracil (5-FU)	2.400 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	46h	

Zyklusdiagramm	Tag 1	2	[...]	Wdh: 15
Oxaliplatin	☐	☐		
Irinotecan	☒	☐		
Calciumfolinat	☐	☐		
Fluorouracil (Bolus)	☒	☐		
Fluorouracil (46h Pumpe)	☐	☐		

Achtung: 5-FU-Gabe über ZVK empfohlen

Achtung: Gabe von Filgrastim/Neupogen® 5 µg/kg/d s.c.
 1. nach CTx: 1x tgl. bei Leukozyten < 1.000/µl bis > 1.000/µl
 2. Primärprophylaxe ab d6 post CTx wenn nach Risikoabwägung FN-Risiko > 20%
 3. Sekundärprophylaxe: nach durchgemachter Neutropenie in vorangegangenen Zyklen prophylaktische Gabe in den Folgezyklen

Schwerwiegende Wechselwirkung:
keine Gabe von Brivudin zusammen mit 5-Fluorouracil inkl. topischer Präparate und Prodrugs (Efudix, Capecitabin, Floxuridin, Tegafur).
 Durch Hemmung der Dihydropyrimidindehydrogenase, Akkumulation und verstärkte Toxizität von 5-FU, letale Folgen möglich. Mindestens 4 Wochen zeitlicher Abstand, ggf. Bestimmung der DPD-Aktivität.

Wiederholungsinfo: Empfohlene Therapiedauer 6 Monate bei Ansprechen

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Basisdosierung	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	-30min	Glucose 5%		500 ml	i.v.	3h	
1	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	
1	-30min	Granisetron	1 mg		i.v.	B	
1	+2h 30min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	2h30min	

Bedarfsmedikation	Loperamid dem/der Patient/in mitgeben. Bei frühcholinergem Syndrom Atropin 0,25 mg 1x s.c.
FN-Risiko	10-20% → je nach Risikoabwägung als Primärprophylaxe, bei FN im 1. Zyklus als Sekundärprophylaxe, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF
Kontrollen	ECOG PS, körperliche Untersuchung, Bilirubin, Leberwerte, Nierenfunktion, eGFR, Differentialblutbild, Gerinnungsstatus, Serumchemie, Elektrolyte, Harnsäurespiegel im Blut, neurologische Verträglichkeit, Flüssigkeitshaushalt, respiratorische Symptome (bei Risikofaktoren für interstitielle Lungenerkrankungen)
Dosisreduktion	wenn Neutrophile <500/µl oder Neutrophile <1.000/µl + Fieber dann 20% Reduktion
Therapieaufschub	wenn Neutrophile <500/µl oder Neutrophile <1.000/µl + Fieber dann 20% Reduktion
Bemerkungen	Häufige Modifikation: kein 5-FU Bolus und reduzierte Irinotecan Dosis auf 150mg/m2
Erfolgsbeurteilung	alle 8 Wochen
Wiederholung	Tag 15, Empfohlene Therapiedauer 6 Monate bei Ansprechen
Literatur	Conroy T et al. NEJM. 2011; 364:1817-25.

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

- Aufbau von Therapieschemata
 - Indikation:
 - Gemäß Zulassung vs Off-Label
 - ICD-10 Klassifizierung

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

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

080307_05

FOLFARINOX

Indikation: Pankreaskarzinom irresektabel / metastasiert

ICD-10: C25

Calciumfolinat Fluorouracil (Bolus & Dauerinfusion)

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Basisdosierung	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	0	Oxaliplatin	85 mg/m ²	250 ml Glucose 5%	i.v.	2h	Inkompatibilität mit NaCl
1	+2h 30min	Irinotecan	180 mg/m ²	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h30min	
1	+4h	Calciumfolinat/Leukovorin®	400 mg/m ²	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	30min	bei Anwendung von Leukovorin: Dosis = 50% der Leukovorindosis
1	+4h 30min	Fluorouracil (5-FU)	400 mg/m ²	unverdünnt	i.v.	B	
1	+4h 40min	Fluorouracil (5-FU)	2.400 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	46h	

Zyklusdiagramm

Oxaliplatin
Irinotecan
Calciumfolinat
Fluorouracil (Bolus)
Fluorouracil (46h Pumpe)

Tag 1	2	[...]	Wdh: 15
☐	☒	☐	☐
☒	☐	☐	☐
☐	☐	☐	☐
☒	☐	☐	☐
☐	☐	☐	☐

Achtung: 5-FU-Gabe über ZVK empfohlen

Achtung: Gabe von Filgrastim/Neupogen® 5 µg/kg/d s.c.
1. nach CTx: 1x tgl. bei Leukozyten < 1.000/µl bis > 1.000/µl
2. Primärprophylaxe ab d6 post CTx wenn nach Risikoabwägung FN-Risiko > 20%
3. Sekundärprophylaxe: nach durchgemachter Neutropenie in vorangegangenen Zyklen prophylaktische Gabe in den Folgezyklen

Schwerwiegende Wechselwirkung:
keine Gabe von Brivudin zusammen mit 5-Fluorouracil inkl. topischer Präparate und Prodrugs (Efudix, Capecitabin, Floxuridin, Tegafur).
Durch Hemmung der Dihydropyrimidindehydrogenase, Akkumulation und verstärkte Toxizität von 5-FU, letale Folgen möglich. Mindestens 4 Wochen zeitlicher Abstand, ggf. Bestimmung der DPD-Aktivität.

Wiederholungsinfo: Empfohlene Therapiedauer 6 Monate bei Ansprechen

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Basisdosierung	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	-30min	Glucose 5%		500 ml	i.v.	3h	
1	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	
1	-30min	Granisetron	1 mg		i.v.	B	
1	+2h 30min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	2h30min	

Bedarfsmedikation Loperamid dem/der Patient/in mitgeben. Bei frühcholinergem Syndrom Atropin 0,25 mg 1x s.c.

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

Kontrollen ECOG PS, körperliche Untersuchung, Bilirubin, Leberwerte, Nierenfunktion, eGFR, Differentialblutbild, Gerinnungsstatus, Serumchemie, Elektrolyte, Harnsäurespiegel im Blut, neurologische Verträglichkeit, Flüssigkeitshaushalt, respiratorische Symptome (bei Risikofaktoren für interstitielle Lungenerkrankungen)

Dosisreduktion wenn Neutrophile <500/µl oder Neutrophile <1.000/µl + Fieber dann 20% Reduktion

Therapieaufschub wenn Neutrophile <500/µl oder Neutrophile <1.000/µl + Fieber dann 20% Reduktion

Bemerkungen Häufige Modifikation: kein 5-FU Bolus und reduzierte Irinotecan Dosis auf 150mg/m²

Erfolgsbeurteilung alle 8 Wochen

Wiederholung Tag 15, Empfohlene Therapiedauer 6 Monate bei Ansprechen

Literatur Conroy T et al. NEJM. 2011; 364:1817-25.

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

➤ Aufbau von Therapieschemata

- Angabe der Therapie in Behandlungszyklen
(Therapiephase & therapiefreies Intervall):
 - Zykluslänge q (z.B.: q14d), Angabe in Tagen/Stunden
 - Zyklusanzahl (z.B.: 1 von x)
 - Therapiedauer
- Kontinuierliche Gabe (Hormontherapie, Tyrosinkinase-Inhibitoren, etc...)

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

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

080307_05

FOLLRINOX

Indikation: Pankreaskarzinom irresektabel / metastasiert

ICD-10: C25

Protokoll-Hinweis: Oxaliplatin Irinotecan Calciumfolinat Fluorouracil (Bolus & Dauerinfusion)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Basisdosierung	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	0	Oxaliplatin	85 mg/m ²	250 ml Glucose 5%	i.v.	2h	Inkompatibilität mit NaCl
1	+2h 30min	Irinotecan	180 mg/m ²	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h30min	
1	+4h	Calciumfolinat/Leukovorin®	400 mg/m ²	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	30min	bei Anwendung von Levoleukovorin: Dosis = 50% der Leukovorindosis
1	+4h 30min	Fluorouracil (5-FU)	400 mg/m ²	unverdünnt	i.v.	B	
1	+4h 40min	Fluorouracil (5-FU)	2 400 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	46h	

Zyklusdiagramm

Tag	1	2	[...]	Wdh: 15
Irinotecan	☐	☐		
Calciumfolinat	☐	☐		
Fluorouracil (Bolus)	☐	☐		
Fluorouracil (46h Pumpe)	☐	☐		

Achtung:
5-FU-Gabe über ZVK empfohlen

Achtung: Gabe von Filgrastim/Neupogen® 5 µg/kg/d s.c.
1. nach CTx: 1x tgl. bei Leukozyten < 1 000/µl bis > 1 000/µl
2. Primärprophylaxe ab d6 post CTx wenn nach Risikoabwägung FN-Risiko > 20%
3. Sekundärprophylaxe: nach durchgemachter Neutropenie in vorangegangenen Zyklen prophylaktische Gabe in den Folgezyklen

Schwerwiegende Wechselwirkung:
keine Gabe von Brivudin zusammen mit 5-Fluorouracil inkl. topischer Präparate und Prodrugs (Efudix, Capecitabin, Floxuridin, Tegafur).
Durch Hemmung der Dihydropyrimidindehydrogenase, Akkumulation und verstärkte Toxizität von 5-FU, letale Folgen möglich. Mindestens 4 Wochen zeitlicher Abstand, ggf. Bestimmung der DPD-Aktivität.

Wiederholungsinfo: Empfohlene Therapiedauer 6 Monate bei Ansprechen

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Basisdosierung	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	-30min	Glucose 5%		500 ml	i.v.	3h	
1	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	
1	-30min	Granisetron	1 mg		i.v.	B	
1	+2h 30min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	2h30min	

Bedarfsmedikation Loperamid dem/der Patient/in mitgeben. Bei frühcholinergem Syndrom Atropin 0,25 mg 1x s.c.

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

Kontrollen ECOG PS, körperliche Untersuchung, Bilirubin, Leberwerte, Nierenfunktion, eGFR, Differentialblutbild, Gerinnungsstatus, Serumchemie, Elektrolyte, Harnsäurespiegel im Blut, neurologische Verträglichkeit, Flüssigkeitshaushalt, respiratorische Symptome (bei Risikofaktoren für interstitielle Lungenerkrankungen)

Dosisreduktion wenn Neutrophile < 500/µl oder Neutrophile < 1 000/µl + Fieber dann 20% Reduktion

Therapieaufschub wenn Neutrophile < 500/µl oder Neutrophile < 1 000/µl + Fieber dann 20% Reduktion

Bemerkungen Häufige Modifikation: kein 5-FU Bolus und reduzierte Irinotecan Dosis auf 150mg/m²

Erfolgsbeurteilung alle 8 Wochen

Wiederholung Tag 15. Empfohlene Therapiedauer 6 Monate bei Ansprechen

Literatur Conroy T et al. NEJM. 2011; 364:1817-25.

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

- Aufbau von Therapieschemata
 - Applikationstag:
 - Start der Therapie mit Tag 0/1
 - Eintägige Therapien
 - Mehrtägige Therapien

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.		
080307_05	FOLARINOX	Indikation: Pankreaskarzinom irresektabel / metastasiert ICD-10: C25

Protokoll-Hinweis: Oxaliplatin Irinotecan Calciumfolinat Fluorouracil (Bolus & Dauerinfusion)

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Basisdosierung	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	0	Oxaliplatin	85 mg/m ²	250 ml Glucose 5%	i.v.	2h	Inkompatibilität mit NaCl
1	+2h 30min	Irinotecan	180 mg/m ²	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h30min	
1	+4h	Calciumfolinat/Leukovorin®	400 mg/m ²	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	30min	bei Anwendung von Levoleukovorin: Dosis = 50% der Leukovorindosis
1	+4h 30min	Fluorouracil (5-FU)	400 mg/m ²	unverdünn	i.v.	B	
1	+4h 40min	Fluorouracil (5-FU)	2.400 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	46h	

Zyklusdiagramm

Oxaliplatin
Irinotecan
Calciumfolinat
Fluorouracil (Bolus)
Fluorouracil (46h Pumpe)

Tag 1	2	[...]	Wdh:
☒	☒	☒	☒
☒	☒	☒	☒
☒	☒	☒	☒
☒	☒	☒	☒
☒	☒	☒	☒

Achtung: 5-FU-Gabe über ZVK empfohlen

Achtung: Gabe von Filgrastim/Neupogen® 5 µg/kg/d s.c.
1. nach CTx: 1x tgl. bei Leukozyten < 1.000/µl bis > 1.000/µl
2. Primärprophylaxe ab d6 post CTx wenn nach Risikoabwägung FN-Risiko > 20%
3. Sekundärprophylaxe: nach durchgemachter Neutropenie in vorangegangenen Zyklen prophylaktische Gabe in den Folgezyklen

Schwerwiegende Wechselwirkung:
keine Gabe von Brivudin zusammen mit 5-Fluorouracil inkl. topischer Präparate und Prodrugs (Efudix, Capecitabin, Floxuridin, Tegafur).
Durch Hemmung der Dihydropyrimidindehydrogenase, Akkumulation und verstärkte Toxizität von 5-FU, letale Folgen möglich. Mindestens 4 Wochen zeitlicher Abstand, ggf. Bestimmung der DPD-Aktivität.

Wiederholungsinfo: Empfohlene Therapiedauer 6 Monate bei Ansprechen

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Basisdosierung	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	-30min	Glucose 5%		500 ml	i.v.	3h	
1	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	
1	-30min	Granisetron	1 mg		i.v.	B	
1	+2h 30min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	2h30min	

Bedarfsmedikation	Loperamid dem/der Patient/in mitgeben. Bei frühcholinergem Syndrom Atropin 0,25 mg 1x s.c.
FN-Risiko	10-20% → je nach Risikoabwägung als Primärprophylaxe, bei FN im 1. Zyklus als Sekundärprophylaxe, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF
Kontrollen	ECOG PS, körperliche Untersuchung, Bilirubin, Leberwerte, Nierenfunktion, eGFR, Differentialblutbild, Gerinnungsstatus, Serumchemie, Elektrolyte, Harnsäurespiegel im Blut, neurologische Verträglichkeit, Flüssigkeitshaushalt, respiratorische Symptome (bei Risikofaktoren für interstitielle Lungenerkrankungen)
Dosisreduktion	wenn Neutrophile <500/µl oder Neutrophile <1.000/µl + Fieber dann 20% Reduktion
Therapieaufschub	wenn Neutrophile <500/µl oder Neutrophile <1.000/µl + Fieber dann 20% Reduktion
Bemerkungen	Häufige Modifikation: kein 5-FU Bolus und reduzierte Irinotecan Dosis auf 150mg/m2
Erfolgsbeurteilung	alle 8 Wochen
Wiederholung	Tag 15. Empfohlene Therapiedauer 6 Monate bei Ansprechen
Literatur	Conroy T et al. NEJM. 2011; 364:1817-25.

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

➤ Aufbau von Therapieschemata

- Zeitlicher Ablauf:
 - Absolute Uhrzeit
 - Relative Uhrzeit
 - Chemotherapie als Startzeitpunkt 0
 - Erstes Medikament als Startzeitpunkt 0
- Applikationsreihenfolge oft therapierelevant
- Applikationszeitpunkt wichtig für Planung der Arzneimittelherstellung

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.		
080307_05	FOLFIRINOX	Indikation: Pankreaskarzinom irresektabel / metastasiert ICD-10: C25

Protokoll-Hinweis: Oxaliplatin Irinotecan Calciumfolinat Fluorouracil (Bolus & Dauerinfusion)

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Basisdosierung	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	0	Oxaliplatin	85 mg/m ²	250 ml Glucose 5%	i.v.	2h	Inkompatibilität mit NaCl
1	+2h 30min	Irinotecan	180 mg/m ²	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h30min	
1	+4h	Calciumfolinat/Leukovorin®	400 mg/m ²	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	30min	bei Anwendung von Levoleukovorin: Dosis = 50% der Leukovorindosis
1	+4h 30min	Fluorouracil (5-FU)	400 mg/m ²	unverdünnt	i.v.	B	
1	+4h 40min	Fluorouracil (5-FU)	2400 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	46h	

Zyklusdiagramm	Tag 1	2	[...]	/dh: 15	Achtung:	Achtung:
Oxaliplatin	☐	☐			5-FU-Gabe über ZVK empfohlen	1. Gabe von Filgrastim/Neupogen® 5 µg/kg/d s.c. 1. post CTx: 1x tgl. bei Leukozyten < 1 000/µl bis > 1 000/µl Primärprophylaxe ab d6 post CTx wenn nach Risikoabwägung FN-Risiko > 20% 3. Sekundärprophylaxe: nach durchgemachter Neutropenie in vorangegangenen Zyklen prophylaktische Gabe in den Folgezyklen
Irinotecan	☐	☐				
Calciumfolinat	☐	☐				
Fluorouracil (Bolus)	☐	☐				
Fluorouracil (46h Pumpe)	☐	☐				

Schwerwiegende Wechselwirkung:
keine Gabe von Brivudin zusammen mit 5-Fluorouracil inkl. topischer Präparate und Prodrugs (Efudix, Capecitabin, Fluoruridin, Tegafur).
Durch Hemmung der Dihydropyrimidindehydrogenase, Akkumulation und verstärkte Toxizität von 5-FU, letale Folgen möglich. Mindestens 4 Wochen zeitlicher Abstand, ggf. Bestimmung der DPD-Aktivität.

Wiederholungsinfo: Empfohlene Therapiedauer 6 Monate bei Ansprechen

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Basisdosierung	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	-30min	Glucose 5%		500 ml	i.v.	3h	
1	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	
1	-30min	Granisetron	1 mg		i.v.	B	
1	+2h 30min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	2h30min	

Bedarfsmedikation	Loperamid dem/der Patient/in mitgeben. Bei frühcholinergem Syndrom Atropin 0,25 mg 1x s.c.
FN-Risiko	10-20% → je nach Risikoabwägung als Primärprophylaxe, bei FN im 1. Zyklus als Sekundärprophylaxe, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF
Kontrollen	ECOG PS, körperliche Untersuchung, Bilirubin, Leberwerte, Nierenfunktion, eGFR, Differentialblutbild, Gerinnungsstatus, Serumchemie, Elektrolyte, Harnsäurespiegel im Blut, neurologische Verträglichkeit, Flüssigkeitshaushalt, respiratorische Symptome (bei Risikofaktoren für interstitielle Lungenerkrankungen)
Dosisreduktion	wenn Neutrophile < 500/µl oder Neutrophile < 1 000/µl + Fieber dann 20% Reduktion
Therapieaufschub	wenn Neutrophile < 500/µl oder Neutrophile < 1 000/µl + Fieber dann 20% Reduktion
Bemerkungen	Häufige Modifikation: kein 5-FU Bolus und reduzierte Irinotecan Dosis auf 150mg/m ²
Erfolgsbeurteilung	alle 8 Wochen
Wiederholung	Tag 15. Empfohlene Therapiedauer 6 Monate bei Ansprechen
Literatur	Conroy T et al. NEJM. 2011; 364:1817-25.

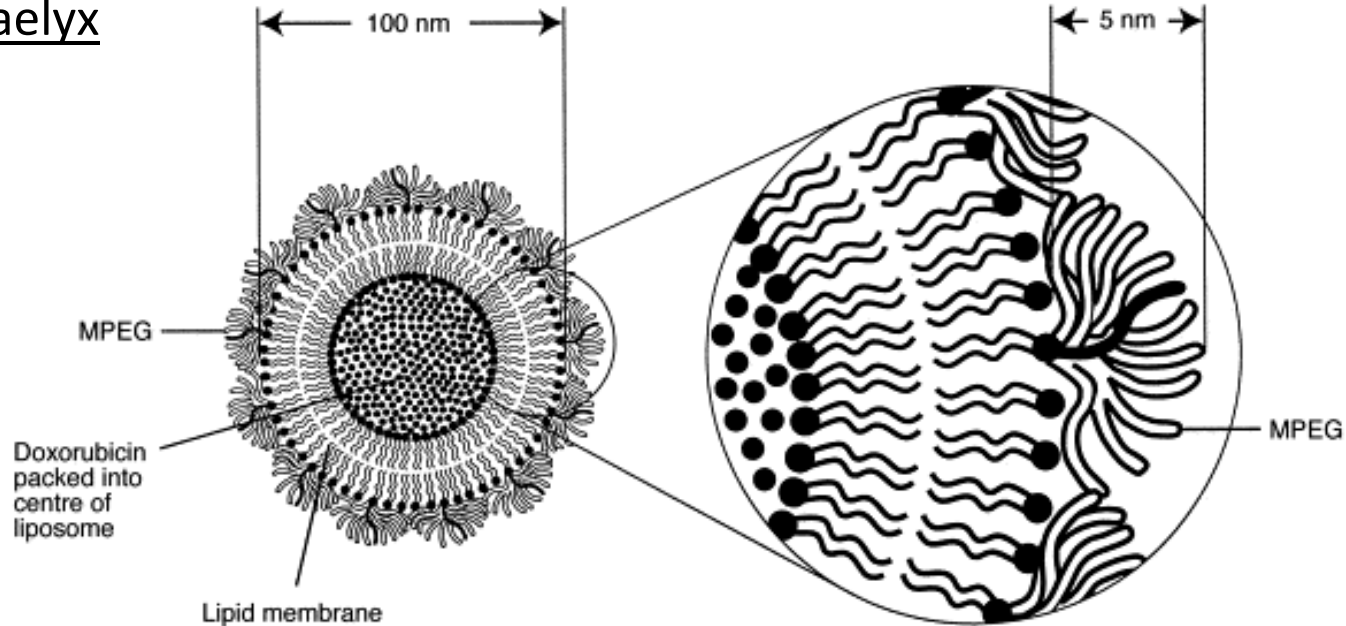
Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

➤ Aufbau von Therapieschemata

- Substanz:
 - Angabe mit Wirkstoffbezeichnung (generische Verordnung)
 - Angabe der korrekten Wirkstoffbezeichnung
 - Doxorubicin-Hydrochlorid (Adriblastin, weitere Generika)
 - Doxorubicin liposomal (Myocet liposomal)
 - Doxorubicin liposomal pegyliert (Caelyx pegylated liposomal)
 - Ggf. Angabe eines bestimmten Fertigarzneimittels

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

Exkurs: Caelyx



S.R.D Johnston, M.E Gore, Caelyx®: phase II studies in ovarian cancer,
European Journal of Cancer, Volume 37, Supplement 9, 2001, Pages
8-14, ISSN 0959-8049

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

➤ Aufbau von Therapieschemata

- Substanz:
 - Einzelwirkstoff bei der Erkrankung wirksam
 - Bei mehreren Wirkstoffen:
 - möglichst unterschiedliche Angriffspunkte
 - ✓ Ausnutzung von Synergieeffekten
 - ✓ Keine Antagonismen
 - möglichst wenig überschneidende Toxizität

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

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

080307_05

FOLFARINOX

Indikation: Pankreaskarzinom irresektabel / metastasiert

ICD-10: C25

Protokoll-Hinweis: Oxaliplatin Irinotecan Calciumfolinat Fluorouracil (Bolus & Dauerinfusion)

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Basisdosierung	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	0	Oxaliplatin	85 mg/m ²	50 ml Glucose 5%	i.v.	2h	Inkompatibilität mit NaCl
1	+2h 30min	Irinotecan	180 mg/m ²	50 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h30min	
1	+4h	Calciumfolinat/Leukovorin®	400 mg/m ²	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	30min	bei Anwendung von Levoleukovorin: Dosis = 50% der Leukovorindosis
1	+4h 30min	Fluorouracil (5-FU)	400 mg/m ²	unverdünn	i.v.	B	
1	+4h 40min	Fluorouracil (5-FU)	2.400 mg/m ²	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	46h	

Zyklusdiagramm

	Tag 1	2	[...]	Wdh: 15
Oxaliplatin	☐	☐		
Irinotecan	☒	☐		
Calciumfolinat	☐	☐		
Fluorouracil (Bolus)	☒	☐		
Fluorouracil (46h Pumpe)	☐	☐		

Achtung: 5-FU-Gabe über ZVK empfohlen

Achtung: Gabe von Filgrastim/Neupogen® 5 µg/kg/d s.c. am 1. Tag des Zyklus bei Neutrophilie < 1.000/µl bis > 1.000/µl
 2. Primärprophylaxe ab 6. post CTx wenn nach Risikoabwägung FN-Risiko > 20%
 3. Sekundärprophylaxe: nach durchgemachter Neutropenie in vorangegangenen Zyklen prophylaktische Gabe in den Folgezyklen

Schwerwiegende Wechselwirkung:

keine Gabe von Brivudin zusammen mit 5-Fluorouracil inkl. topischer Präparate und Prodrugs (Efudix, Capecitabin, Floxuridin, Tegafur).
 Durch Hemmung der Dihydropyrimidindehydrogenase, Akkumulation und verstärkte Toxizität von 5-FU, letale Folgen möglich. Mindestens 4 Wochen zeitlicher Abstand, ggf. Bestimmung der DPD-Aktivität.

Wiederholungsinfo: Empfohlene Therapiedauer 6 Monate bei Ansprechen

Obilige Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Basisdosierung	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	-30min	Glucose 5%		500 ml	i.v.	3h	
1	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	
1	-30min	Granisetron	1 mg		i.v.	B	
1	+2h 30min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	2h30min	

Bedarfsmedikation Loperamid dem/der Patient/in mitgeben. Bei frühcholinergem Syndrom Atropin 0,25 mg 1x s.c.

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

Kontrollen ECOG PS, körperliche Untersuchung, Bilirubin, Leberwerte, Nierenfunktion, eGFR, Differentialblutbild, Gerinnungsstatus, Serumchemie, Elektrolyte, Harnsäurespiegel im Blut, neurologische Verträglichkeit, Flüssigkeitshaushalt, respiratorische Symptome (bei Risikofaktoren für interstitielle Lungenerkrankungen)

Dosisreduktion wenn Neutrophile <500/µl oder Neutrophile <1.000/µl + Fieber dann 20% Reduktion

Therapieaufschub wenn Neutrophile <500/µl oder Neutrophile <1.000/µl + Fieber dann 20% Reduktion

Bemerkungen Häufige Modifikation: kein 5-FU Bolus und reduzierte Irinotecan Dosis auf 150mg/m²

Erfolgsbeurteilung alle 8 Wochen

Wiederholung Tag 15, Empfohlene Therapiedauer 6 Monate bei Ansprechen

Literatur Conroy T et al. NEJM. 2011; 364:1817-25.

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

- Aufbau von Therapieschemata
 - Dosierung:
 - mg/m^2
 - $\mu\text{g-mg/kg KG}$
 - Absolutdosis
 - Nach Ziel-AUC (bei Carboplatin)
 - Maximaldosierungen (z.B. Vincristin 2mg)

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

➤ Aufbau von Therapieschemata

■ Hinweise zur Dosisberechnung:

DuBois: Körperoberfläche [m²] = 0.007184 x Körpergröße [cm] 0.725 x Körpergewicht [kg] 0.425
Mosteller: Körperoberfläche [m²] = (Körpergröße [cm] x Körpergewicht [kg]/3600)^{1/2}

– KOF (nach verschiedenen Formeln: DuBois, Mosteller)

– KG (aktuelles KG [TBW], Idealisiertes KG [IBW],
angepasstes Idealisiertes KG [AIBW])

IBW Männer= 50 + 0,91 × (L - 152,4)
IBW Frauen= 45,5 + 0,91 × (L - 152,4)
AIBW = IBW + 0,4 × (TBW - IBW)

– Leberfunktion

– Nierenfunktion (nach verschiedenen Formeln:
Cockroft & Gault, MDRD)

Cockcroft-Gault-Formel:

Kreatinin-Clearance [ml/min] = $\frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht}}{72 \times \text{Serum-Kreatinin}}$ x [0,85 bei Frauen]

MDRD-Formel:

eGFR [ml/min/1,73 m²] = 175 x Serum-Kreatinin [mg/dl]^{-1,54} x Alter^{-0,203}
x [0,742 bei Frauen]

– Besonderheit: Dialyse

– Kumulative Schwellendosis (bei Anthrazyklinen z.B. Epirubicin)

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

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

080307_05

FOLARINOX

Indikation: Pankreaskarzinom irresektabel / metastasiert

ICD-10: C25

Protokoll-Hinweis: Oxaliplatin Irinotecan Calciumfolinat Fluorouracil (Bolus & Dauerinfusion)

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Basisdosierung	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	0	Oxaliplatin	85 mg/m ²	250 ml Glucose 5%	i.v.	2h	Inkompatibilität mit NaCl
1	+2h 30min	Irinotecan	180 mg/m ²	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h30min	
1	+4h	Calciumfolinat/Leukovorin®	400 mg/m ²	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	30min	bei Anwendung von Levoleukovorin: Dosis = 50% der Leukovorindosis
1	+4h 30min	Fluorouracil (5-FU)	400 mg/m ²	unverdünn	i.v.	B	
1	+4h 40min	Fluorouracil (5-FU)	2.400 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	46h	

Zyklusdiagramm

	Tag 1	2	[...]	Wdh: 15
Oxaliplatin	☐	☐		
Irinotecan	☐	☐		
Calciumfolinat	☐	☐		
Fluorouracil (Bolus)	☐	☐		
Fluorouracil (46h Pumpe)	☐	☐		

Achtung:
5-FU-Gabe über ZVK empfohlen

Achtung: Gabe von Filgrastim/Neupogen® 5 µg/kg/d s.c.
1. nach CTx: 1x tgl. bei Leukopenie < 1.000/µl bis > 1.000/µl
2. Primärprophylaxe ab d6 post CTx wenn nach Risikoabwägung FN-Risiko > 20%
3. Sekundärprophylaxe: nach durchgemachter Neutropenie in vorangegangenen Zyklen prophylaktische Gabe in den Folgezyklen

Schwerwiegende Wechselwirkung:

keine Gabe von Brivudin zusammen mit 5-Fluorouracil inkl. topischer Präparate und Prodrugs (Efudix, Capecitabin, Floxuridin, Tegalar).
Durch Hemmung der Dihydropyrimidindehydrogenase, Akkumulation und verstärkte Toxizität von 5-FU, letale Folgen möglich. Mindestens 4 Wochen zeitlicher Abstand, ggf. Bestimmung der DPD-Aktivität.

Wiederholungsinfo: Empfohlene Therapiedauer 6 Monate bei Ansprechen

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Basisdosierung	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	-30min	Glucose 5%		500 ml	i.v.	3h	
1	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	
1	-30min	Granisetron	1 mg		i.v.	B	
1	+2h 30min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	2h30min	

Bedarfsmedikation Loperamid dem/der Patient/in mitgeben. Bei frühcholinergem Syndrom Atropin 0,25 mg 1x s.c.

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

Kontrollen ECOG PS, körperliche Untersuchung, Bilirubin, Leberwerte, Nierenfunktion, eGFR, Differentialblutbild, Gerinnungsstatus, Serumchemie, Elektrolyte, Harnsäurespiegel im Blut, neurologische Verträglichkeit, Flüssigkeitshaushalt, respiratorische Symptome (bei Risikofaktoren für interstitielle Lungenerkrankungen)

Dosisreduktion wenn Neutrophile <500/µl oder Neutrophile <1.000/µl + Fieber dann 20% Reduktion

Therapieaufschub wenn Neutrophile <500/µl oder Neutrophile <1.000/µl + Fieber dann 20% Reduktion

Bemerkungen Häufige Modifikation: kein 5-FU Bolus und reduzierte Irinotecan Dosis auf 150mg/m²

Erfolgsbeurteilung alle 8 Wochen

Wiederholung Tag 15, Empfohlene Therapiedauer 6 Monate bei Ansprechen

Literatur Conroy T et al. NEJM. 2011; 364:1817-25.

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

➤ Aufbau von Therapieschemata

- Trägerlösung:
 - Beispiele: NaCl 0,9%, Glc 5%, Ringer-Lactat, unverdünnt
 - Angabe in ml
 - Volumen/Konzentration/Art der Trägerlösung abhängig von der chemisch-physikalischen Stabilität des Wirkstoffs
 - Volumen/Art der Trägerlösung abhängig von der Kompatibilität mit restlicher Therapie (Spülung, Parallel-Infusionen)
 - Mischinfusionen nur bei nachgewiesener Kompatibilität!

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

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

080307_05

FOLFARINOX

Indikation: Pankreaskarzinom irresektabel / metastasiert

ICD-10: C25

Protokoll-Hinweis: Oxaliplatin Irinotecan Calciumfolinat Fluorouracil (Bolus & Dauerinfusion)

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Basisdosierung	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	0	Oxaliplatin	85 mg/m ²	250 ml Glucose 5%	i.v.	2h	Inkompatibilität mit NaCl
1	+2h 30min	Irinotecan	180 mg/m ²	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	30min	
1	+4h	Calciumfolinat/Leukovorin®	400 mg/m ²	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	0min	bei Anwendung von Leukovorin: Dosis = 50% der Leukovorindosis
1	+4h 30min	Fluorouracil (5-FU)	400 mg/m ²	unverdünn	i.v.	B	
1	+4h 40min	Fluorouracil (5-FU)	2.400 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	46h	

Zyklusdiagramm

	Tag 1	2	[...]	Wdh: 15
Oxaliplatin	☐	☐		
Irinotecan	☒	☐		
Calciumfolinat	☐	☐		
Fluorouracil (Bolus)	☒	☐		
Fluorouracil (46h Pumpe)	☐	☐		

Achtung: 5-FU-Gabe über ZVK empfohlen

Achtung: Gabe von Filgrastim/Neupogen® 5 µg/kg/d s. u.
 1. nach CTx: 1x tgl. bei Leukozyten < 1.000/µl bis > 1.000/µl
 2. Primärprophylaxe ab d6 post CTx wenn nach Risikoabwägung FN-Risiko > 20%
 3. Sekundärprophylaxe: nach durchgemachter Neutropenie in vorangegangenen Zyklen prophylaktische Gabe in den Folgezyklen

Schwerwiegende Wechselwirkung:
keine Gabe von Brivudin zusammen mit 5-Fluorouracil inkl. topischer Präparate und Prodrugs (Efudix, Capecitabin, Floxuridin, Tegalar).
 Durch Hemmung der Dihydropyrimidindehydrogenase, Akkumulation und verstärkte Toxizität von 5-FU, letale Folgen möglich. Mindestens 4 Wochen zeitlicher Abstand, ggf. Bestimmung der DPD-Aktivität.

Wiederholungsinfo: Empfohlene Therapiedauer 6 Monate bei Ansprechen

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Basisdosierung	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	-30min	Glucose 5%		500 ml	i.v.	3h	
1	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	
1	-30min	Granisetron	1 mg		i.v.	B	
1	+2h 30min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	2h30min	

Bedarfsmedikation Loperamid dem/der Patient/in mitgeben. Bei frühcholinergem Syndrom Atropin 0,25 mg 1x s.c.

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

Kontrollen ECOG PS, körperliche Untersuchung, Bilirubin, Leberwerte, Nierenfunktion, eGFR, Differentialblutbild, Gerinnungsstatus, Serumchemie, Elektrolyte, Harnsäurespiegel im Blut, neurologische Verträglichkeit, Flüssigkeitshaushalt, respiratorische Symptome (bei Risikofaktoren für interstitielle Lungenerkrankungen)

Dosisreduktion wenn Neutrophile <500/µl oder Neutrophile <1.000/µl + Fieber dann 20% Reduktion

Therapieaufschub wenn Neutrophile <500/µl oder Neutrophile <1.000/µl + Fieber dann 20% Reduktion

Bemerkungen Häufige Modifikation: kein 5-FU Bolus und reduzierte Irinotecan Dosis auf 150mg/m2

Erfolgsbeurteilung alle 8 Wochen

Wiederholung Tag 15, Empfohlene Therapiedauer 6 Monate bei Ansprechen

Literatur Conroy T et al. NEJM. 2011; 364:1817-25.

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

➤ Aufbau von Therapieschemata

- Applikationsart:

- Applikationsweg (ROA - route of administration), z.B. Infusion, Injektion
- Applikationsort (SOA – site of administration), z.B. intravenös, subkutan

ACHTUNG! Veränderung der Applikationsart kann zu veränderten Wirkung führen: **Vincristin i.th. → potentiell tödlich!**

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

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

080307_05

FOLLRINOX

Indikation: Pankreaskarzinom irresektabel / metastasiert

ICD-10: C25

Protokoll-Hinweis: Oxaliplatin Irinotecan Calciumfolinat Fluorouracil (Bolus & Dauerinfusion)

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Basisdosierung	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	0	Oxaliplatin	85 mg/m ²	250 ml Glucose 5%	i.v.	2h	kompatibilität mit NaCl
1	+2h 30min	Irinotecan	180 mg/m ²	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h30min	
1	+4h	Calciumfolinat/Leukovorin®	400 mg/m ²	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	30min	Anwendung von Levoleukovorin: Dosis = 50% der Leukovorindosis
1	+4h 30min	Fluorouracil (5-FU)	400 mg/m ²	unverdünnt	i.v.	B	
1	+4h 40min	Fluorouracil (5-FU)	2 400 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	46h	

Zyklusdiagramm

	Tag 1	2	[...]	Wdh: 15
Oxaliplatin	☐	☐		
Irinotecan	☐	☐		
Calciumfolinat	☐	☐		
Fluorouracil (Bolus)	☐	☐		
Fluorouracil (46h Pumpe)	☐	☐		

Achtung:
5-FU-Gabe über ZVK empfohlen

Achtung: Gabe von Filgrastim/Neupogen® 5 µg/kg/d s.c.
1. nach CTx: 1x tgl. bei Leukozyten < 1 000/µl bis > 1 000/µl
2. Primärprophylaxe ab d6 post CTx wenn nach Risikoabwägung FN-Risiko > 20%
3. Sekundärprophylaxe: nach durchgemachter Neutropenie in vorangegangenen Zyklen prophylaktische Gabe in den Folgezyklen

Schwerwiegende Wechselwirkung:
keine Gabe von Brivudin zusammen mit 5-Fluorouracil inkl. topischer Präparate und Prodrugs (Efudix, Capecitabin, Floxuridin, Tegafur).
Durch Hemmung der Dihydropyrimidindehydrogenase, Akkumulation und verstärkte Toxizität von 5-FU, letale Folgen möglich. Mindestens 4 Wochen zeitlicher Abstand, ggf. Bestimmung der DPD-Aktivität.

Wiederholungsinfo: Empfohlene Therapiedauer 6 Monate bei Ansprechen

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Basisdosierung	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	-30min	Glucose 5%		500 ml	i.v.	3h	
1	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	
1	-30min	Granisetron	1 mg		i.v.	B	
1	+2h 30min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	2h30min	

Bedarfsmedikation	Loperamid dem/der Patient/in mitgeben. Bei frühcholinergem Syndrom Atropin 0,25 mg 1x s.c.
FN-Risiko	10-20% → je nach Risikoabwägung als Primärprophylaxe, bei FN im 1. Zyklus als Sekundärprophylaxe, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF
Kontrollen	ECOG PS, körperliche Untersuchung, Bilirubin, Leberwerte, Nierenfunktion, eGFR, Differentialblutbild, Gerinnungsstatus, Serumchemie, Elektrolyte, Harnsäurespiegel im Blut, neurologische Verträglichkeit, Flüssigkeitshaushalt, respiratorische Symptome (bei Risikofaktoren für interstitielle Lungenerkrankungen)
Dosisreduktion	wenn Neutrophile < 500/µl oder Neutrophile < 1 000/µl + Fieber dann 20% Reduktion
Therapieaufschub	wenn Neutrophile < 500/µl oder Neutrophile < 1 000/µl + Fieber dann 20% Reduktion
Bemerkungen	Häufige Modifikation: kein 5-FU Bolus und reduzierte Irinotecan Dosis auf 150mg/m ²
Erfolgsbeurteilung	alle 8 Wochen
Wiederholung	Tag 15. Empfohlene Therapiedauer 6 Monate bei Ansprechen
Literatur	Conroy T et al. NEJM. 2011; 364:1817-25.

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

- Aufbau von Therapieschemata
 - Applikationsdauer/ Infusionsdauer:
 - Angabe in h oder min
 - Beispiele: Bolus, Kurzinfusion, Dauerinfusion

ACHTUNG! Arzneimittel(neben)wirkung kann sich je nach Applikationsart bzw. -dauer erheblich unterscheiden!

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

➤ Aufbau von Therapieschemata

- Applikationssystem:
 - Infusionsbeutel (PE, PVC, EVA, Leerbeutel)
 - Spritze (Perfusor, Injectomat, Luer-Lock)
 - Elastomer-Pumpe (Surefuser, Folfuser)
 - Augentropf-System
 - CADD-Kassetten
 - Besonderheit: Lichtschutz, Lichtschutzinfusionssystem, Infusionsfilter

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

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

080307_05

FOLLRINOX

Indikation: Pankreaskarzinom irresektabel / metastasiert

ICD-10: C25

Protokoll-Hinweis: Oxaliplatin Irinotecan Calciumfolinat Fluorouracil (Bolus & Dauerinfusion)

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Basisdosierung	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	0	Oxaliplatin	85 mg/m ²	250 ml Glucose 5%	i.v.	2h	Inkompatibilität mit NaCl
1	+2h 30min	Irinotecan	180 mg/m ²	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h30min	
1	+4h	Calciumfolinat/Leukovorin®	400 mg/m ²	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	30min	bei Anwendung von Levoleukovorin: Dosis = 50% der Leukovorindosis
1	+4h 30min	Fluorouracil (5-FU)	400 mg/m ²	unverdünnt	i.v.	B	
1	+4h 40min	Fluorouracil (5-FU)	2 400 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	46h	

Zyklusdiagramm	Tag 1	2	[...]	Wdh: 15	Achtung:	Achtung:
Oxaliplatin	☐	☐			5-FU-Gabe über ZVK empfohlen	1. nach CTx: 1x tgl. bei Leukozyten < 1 000/µl bis > 1 000/µl 2. Primärprophylaxe ab 6h post CTx wenn nach Risikoabwägung FN-Risiko > 20% 3. Sekundärprophylaxe: nach durchgemachter Neutropenie in vorangegangenen Zyklen prophylaktische Gabe in den Folgezyklen
Irinotecan	☐	☐				
Calciumfolinat	☐	☐				
Fluorouracil (Bolus)	☐	☐				
Fluorouracil (46h Pumpe)	☐	☐				

Wiederholungsinfo: Empfohlene Therapiedauer 6 Monate bei Ansprechen

Schwerwiegende Wechselwirkung:
keine Gabe von Brivudin zusammen mit 5-Fluorouracil inkl. topischer Präparate und Prodrugs (Efudix, Capecitabin, Floxuridin, Tegatur).
Durch Hemmung der Dihydropyrimidindehydrogenase, Akkumulation und verstärkte Toxizität von 5-FU, letale Folgen möglich. Mindestens 4 Wochen zeitlicher Abstand, ggf. Bestimmung des DPD-Aktivität.

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Basisdosierung	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	-30min	Glucose 5%		500 ml	i.v.	3h	
1	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	
1	-30min	Granisetron	1 mg		i.v.	B	
1	+2h 30min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	2h30min	

FN-Risiko	10-20% → je nach Risikoabwägung als Primärprophylaxe, bei FN im 1. Zyklus als Sekundärprophylaxe, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF
Kontrollen	ECOG PS, körperliche Untersuchung, Bilirubin, Leberwerte, Nierenfunktion, eGFR, Differentialblutbild, Gerinnungsstatus, Serumchemie, Elektrolyte, Harnsäurespiegel im Blut, neurologische Verträglichkeit, Flüssigkeitshaushalt, respiratorische Symptome (bei Risikofaktoren für interstitielle Lungenerkrankungen)
Dosisreduktion	wenn Neutrophile <500/µl oder Neutrophile <1 000/µl + Fieber dann 20% Reduktion
Therapieaufschub	wenn Neutrophile <500/µl oder Neutrophile <1 000/µl + Fieber dann 20% Reduktion
Bemerkungen	Häufige Modifikation: kein 5-FU Bolus und reduzierte Irinotecan Dosis auf 150mg/m ²
Erfolgsbeurteilung	alle 8 Wochen
Wiederholung	Tag 15. Empfohlene Therapiedauer 6 Monate bei Ansprechen
Literatur	Conroy T et al. NEJM. 2011; 364:1817-25.

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

➤ Aufbau von Therapieschemata

- Supportiv-Therapie:
 - Antiemese
 - Wirkstoffspezifische Therapie
 - Wässerung
 - Organprotektion
 - Prophylaxe der Knochenmarksuppression

EK

Die antiemetische Prophylaxe richtet sich nach dem Grad der Emetogenität der Tumorthherapie; Emesisrisiko ohne antiemetische Prophylaxe:

Hoch: > 90 %

Moderat: >30-90 %

Gering: 10-30 %

Minimal: < 10 %

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.		
080307_05	FOLARINOX	Indikation: Pankreaskarzinom irresektabel / metastasiert ICD-10: C25

Protokoll-Hinweis: Oxaliplatin Irinotecan Calciumfolinat Fluorouracil (Bolus & Dauerinfusion)

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Basisdosierung	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	0	Oxaliplatin	85 mg/m ²	250 ml Glucose 5%	i.v.	2h	Inkompatibilität mit NaCl
1	+2h 30min	Irinotecan	180 mg/m ²	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h30min	
1	+4h	Calciumfolinat/Leukovorin®	400 mg/m ²	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	30min	bei Anwendung von Levoleukovorin: Dosis = 50% der Leukovorindosis
1	+4h 30min	Fluorouracil (5-FU)	400 mg/m ²	unverdünnt	i.v.	B	
1	+4h 40min	Fluorouracil (5-FU)	2 400 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9%	i.v.	46h	

Zyklusdiagramm	Tag 1	2	...	Wdh: 15	Achtung:
Oxaliplatin	☐				Achtung: Gabe von Filgrastim/Neupogen® 5µg/kg/d s.c. 5-FU-Gabe über ZVK empfohlen 1. nach CTx: 1x tgl. bei Leukozyten < 1 000/µl bis > 1 000/µl 2. Primärprophylaxe ab ds post CTx wenn nach Risikoabwägung FN-Risiko > 20% 3. Sekundärprophylaxe: nach durchgemachter Neutropenie in vorangegangenen Zyklen prophylaktische Gabe in den Folgezyklen Schwerwiegende Wechselwirkung: keine Gabe von Brivudin zusammen mit 5-Fluorouracil inkl. topischer Präparate und Prodrugs (Eludix, Capecitabin, Floxuridin, Tegafur). Durch Hemmung der Dihydropyrimidindehydrogenase, Akkumulation und verstärkte Toxizität von 5-FU, letale Folgen möglich. Mindestens 4 Wochen zeitlicher Abstand, ggf. Bestimmung der DPD-Aktivität.
Irinotecan	☒				
Calciumfolinat	☒				
Fluorouracil (Bolus)	☒				
Fluorouracil (46h Pumpe)	☐	☐			

Wiederholungsinfo: Empfohlene Therapiedauer 6 Monate bei Ansprechen

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Basisdosierung	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	-30min	Glucose 5%		500 ml	i.v.	3h	
1	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	
1	-30min	Granisetron	1 mg		i.v.	B	
1	+2h 30min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	2h30min	

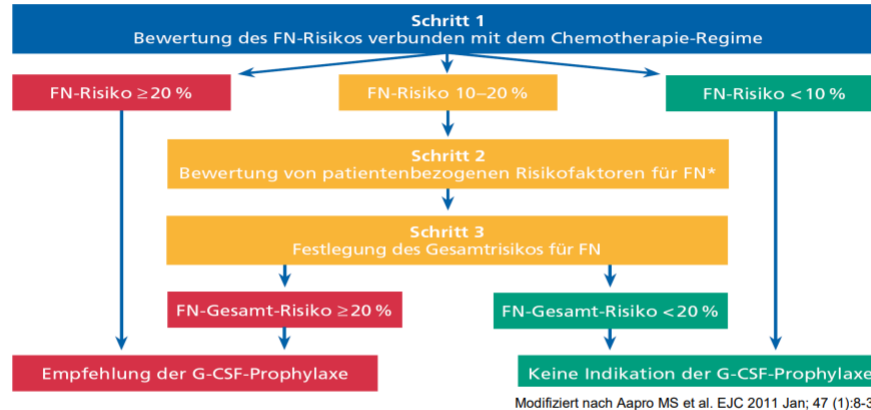
Bedarfsmedikation	Loperamid dem/der Patient/in mitgeben. Bei frühcholinergem Syndrom Atropin 0,25 mg 1x s.c.
FN-Risiko	10-20% → je nach Risikoabwägung als Primärprophylaxe, bei FN im 1. Zyklus als Sekundärprophylaxe, siehe Kurzfassung Leitlinien G-CSF
Kontrollen	ECOG PS, körperliche Untersuchung, Bilirubin, Leberwerte, Nierenfunktion, eGFR, Differentialblutbild, Gerinnungsstatus, Serumchemie, Elektrolyte, Harnsäurespiegel im Blut, neurologische Verträglichkeit, Flüssigkeitshaushalt, respiratorische Symptome (bei Risikofaktoren für interstielle Lungenerkrankungen)
Dosisreduktion	wenn Neutrophile < 500/µl oder Neutrophile < 1 000/µl + Fieber dann 20% Reduktion
Therapieaufschub	wenn Neutrophile < 500/µl oder Neutrophile < 1 000/µl + Fieber dann 20% Reduktion
Bemerkungen	Häufige Modifikation: kein 5-FU Bolus und reduzierte Irinotecan Dosis auf 150mg/m ²
Erfolgsbeurteilung	alle 8 Wochen
Wiederholung	Tag 15. Empfohlene Therapiedauer 6 Monate bei Ansprechen
Literatur	Conroy T et al. NEJM. 2011; 364:1817-25.

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

- Aufbau von Therapieschemata
 - Weitere Informationen:
 - Bedarfsmedikation
 - FN-Risiko
 - Kontrollen
 - Dosisreduktion/Dosismodifikation
 - Therapieaufschub
 - Erfolgsbeurteilung
 - Wiederholung
 - Literatur

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

EORTC-Empfehlung zur G-CSF-Gabe entsprechend dem Gesamtrisiko für FN unter Berücksichtigung patientenspezifischer Risikofaktoren



* Faktoren, die das patientenbezogene FN-Risiko erhöhen können*:	
Hohes Risiko	Alter > 65 Jahre
Erhöhtes Risiko (Evidenzstufe I und II)	Fortgeschrittene Erkrankung; Vorgeschichte mit Auftreten einer FN keine Antibiotika-Prophylaxe; kein G-CSF-Einsatz
Andere Faktoren (Evidenzstufe III und IV)	Schlechter Allgemeinzustand und/oder Ernährungsstatus, weibliches Geschlecht; Hämoglobin < 12 g/dL; Begleiterkrankungen der Leber, der Nieren oder des Herz-Kreislauf-Systems.

Engelhardt, M., Mertelsmann, R., Duyster, J. (2020).
Einleitung. In: Engelhardt, M., Mertelsmann, R., Duyster, J.
(eds) Das Blaue Buch. Springer, Berlin, Heidelberg.
https://doi.org/10.1007/978-3-662-60380-2_1;
Zusatzmaterial S. 3280

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

➤ Literaturquellen

- ✓ Fachinformation
- ✓ Das Blaue Buch
- ✓ Leitlinien der Fachgesellschaften
- ✓ Veröffentlichungen
- ✓ Studienprotokolle



Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

Therapieschemata

- Beispiel Protokolle
 - Klassisches Chemotherapie-Protokoll: R-CHOP

Diese Zytostatikatherapie birgt letale Risiken. Die Anwendung darf nur durch erfahrene Onkologen und entsprechend ausgebildetes Pflegepersonal erfolgen. Das Protokoll muss im Einzelfall überprüft und der klinischen Situation angepasst werden.		
060501_14	R-CHOP-21	Indikation: hochmalignes NHL, indolentes NHL
		ICD-10: C82-C88

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Basisdosierung	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0	0	Rituximab	375 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9 %	i.v.	initial 50mg/h	24-4h vor CTx; nur bei CD20-positivem NHL
1-5	1-0-0-0	Prednison/Decortin®	100 mg abs.		p.o.		
1	0	Cyclophosphamid	750 mg/m ²	500 ml NaCl 0,9 %	i.v.	1h	
1	+1h	Doxorubicin	50 mg/m ²	unverdünt	i.v.	B15min	alternativ Doxorubicingabe als FREILAUFENDE Infusion über gesicherten zentralvenösen Zugang möglich
1	+1h 15min	Vincristin	1,4 mg/m ²	50 ml NaCl 0,9 %	i.v.	15 min	max. 2mg abs. Als FREILAUFENDE Kurzinfusion, wenn möglich über gesicherten zentralvenösen Zugang.

Zyklusdiagramm	Tag 0	1	2	3	4	5	[...]	Wdh: 21
Rituximab	☐							
Cyclophosphamid		■						
Doxorubicin		☐						
Vincristin		■						
Prednison		☐	☐	☐	☐	☐		

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

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

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

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

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Basisdosierung	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
0	1-0-0-0	Pantoprazol	20 mg		p.o.		
0	1-0-0-0	Allopurinol	300 mg		p.o.		
0-21	0-1-0-0	Cotrimoxazol	960 mg		p.o.		Mo, Mi, Fr; bis Therapieende/o. CD4-Zellzahlen<200/µl
0	-1h	Paracetamol	1 000 mg		p.o.		
0	-30min	NaCl 0,9 %		500 ml	i.v.		während der AK-Gabe
0	-30min	Clemastin	2 mg		i.v.	15min	
0	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	15min	vor Rituximab-Erstgabe obligat; bei Folgegaben in Abhängigkeit von Verträglichkeit
1	-30min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	2h	
1	-30min	Dexamethason	8 mg		i.v.	15min	bzw. zu Hause p.o.
1	-30min	Granisetron	1 mg	100 ml NaCl 0,9 %	i.v.	15min	
1	0	Mesna	150 mg/m ²		i.v.	B	p.o. Gabe: 300mg/m ² 2h vor i.v.
1	+2h	Mesna	300 mg/m ²		p.o.		i.v. Gabe: 150mg/m ² 2h nach p.o.
1	+4h	Dexamethason	8 mg		i.v.	B	bzw. zu Hause p.o.
1	+6h	Mesna	300 mg/m ²		p.o.		i.v. Gabe: 150mg/m ² 2h nach p.o.

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

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

Kontrollen Herzecho, Blutbild, Elektrolyte, BZ, Leber, Retentionswerte, eGFR, Diurese, Neurotoxizität. Rituximab: Zeichen einer Unverträglichkeit/Anaphylaxie

Dosisreduktion bei Verzögerung >7 Tage siehe Protokoll

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

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

Erfolgsbeurteilung Staging nach 4 Zyklen

Wiederholung Tag 21.

Literatur Coiffier et al. NEJM. 2002; 346(4):235-42; Provencio M et al. Ann Oncol. 2006; 17(6):1027-8; Pfreundschuh M et al. Blood. 2004; 104:634-41

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

Therapieschemata

- Beispiel Protokolle
 - Klassisches Chemotherapie-Protokoll: R-CHOP
 - Pädiatrische Onkologie

Kinder- und Jugendklinik Erlangen - Abteilung für Hämatologie und Onkologie										Station: KI 2C, Telefon 33784, Fax 32051					Therapie verschieben auf: weitere Änderungen ggf. anpassen				
Nr.	i.i.-Lösung (ml)	KCl 7,46% (ml)	NaBic 8,4% (ml)	Aqua (ml)	Gesamt	Dauer	Patient		Patientenmaße		Protokoll		Startbedingungen					Datum	
							Name, Vorname		KOF (m ²)	KL (cm)	AEIOP-BFM ALL		Krea-Cl., Granulozyten $\geq 500/\mu\text{l}$, Thrombozyten $\geq 50.000/\mu\text{l}$, GOT/GPT $< 10\times$, Bili $< 3\times$					Beginn 10:00 Tag 1-3/3	
							-8	0	8	16	24	32	40	48	56	64	72		
1	Parallel zur Vorwässerung					8													
2						24													
3						24													
4						24													
Zytostatika																			
Methotrexat		5000 mg/m ² KOF (10%)		mg	0,5														
Methotrexat		5000 mg/m ² KOF (90%)		mg	23,5														
Methotrexat		Dosis altersabhängig		mg	i.th.														
Supportiva & Diagnostik																			
Ondansetron (Zofran)		5 mg/m ² KOF		mg	p.o.														
Leukovorin		15 mg/m ² KOF		mg	i.v.														
Furosemid (Lasix)		0,5 mg/kg KG		mg	i.v.														
MTX-Spiegel		24 h $\leq 150 \mu\text{M}$, 36 h $\leq 3 \mu\text{M}$, 42 h $\leq 1 \mu\text{M}$, 48 h $\leq 0,4 \mu\text{M}$, 54 h $\leq 0,25 \mu\text{M}$																	

Urin-pH überwachen, wenn $< 7,0$ 90ml NaBic 8,4% + 90ml Aqua als KI (20 min)! 48 Stunden vorher und bis MTX-Spiegel $< 0,25 \mu\text{M}$ keine Cotrimoxazol-Gabe!
Überwachung nach Standard!

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

Therapieschemata

➤ Beispiel Protokolle

- Klassisches Chemotherapie-Protokoll: R-CHOP
- Pädiatrische Onkologie
- Virostatikum: Ganciclovir

Apotheke des Universitätsklinikums Erlangen Zentrale Zytostatikazubereitung, Anforderung Tel. 39042 Fax. 39046 Mobil (Rufbereitschaft) 0170 92 40 294		Station: Test-Station		Patient: Test, Patient	
Diagnose/Therapieschema: CMV-Infektion / Ganciclovir-Therapie		Klinik: Test-Klinik		geb.: *01.01.1990	
		Telefon:		(oder Patienten-Etikett)	
Dosismodifikation (%?): Begründung:					
Körpergewicht (kg): 80		Kreatinin-Clearance: > 70 ml/min	Initialdosis 5mg/kg alle 12h	Erhaltungsdosis 5mg/kg alle 24h	
Körpergröße (cm): 1,84		50-69 ml/min 25-49 ml/min oder bei Kont. Hämodialyse	2,5mg/kg alle 12h 2,5mg/kg alle 24h	2,5mg/kg alle 24h 1,25mg/kg alle 24h	
S-Kreatinin: 0,7 mg/dl	Kreatinin-Clearance: 145 ml/min (nach Cockcroft/Gault)	10-24 ml/min < 10ml/min oder bei Intermitt. Hämodialyse	1,25mg/kg alle 24h 1,25mg/kg 3x/Woche	0,625mg/kg alle 24h 0,625mg/kg 3x/Woche	

Dosierung (mg/kg):	Therapietag: 1						
	Datum: 20.03.22						
Ganciclovir in NaCl 0,9 % 100 ml, i.v. Infusion über 1 h	Dosis:	Dosis:	Dosis:	Dosis:	Dosis:	Dosis:	Dosis:
	400mg						
Hinweis: Bitte ersten Therapie- tag eintragen!	Zeit: 08:00	Zeit:	Zeit:	Zeit:	Zeit:	Zeit:	Zeit:
	Dosis:	Dosis:	Dosis:	Dosis:	Dosis:	Dosis:	Dosis:
	400mg						
	Zeit: 20:00	Zeit:	Zeit:	Zeit:	Zeit:	Zeit:	Zeit:

Anforderungsdatum: 20.03.2022

Bei nachträglichen Dosismodifikationen bzw. Absetzen der Therapie bitte

Name und Unterschrift Arzt/Ärztin:

Test-Unterschrift

die Apotheke umgehend informieren und Änderung per Fax bestätigen!

DECT-Nr.:

/

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

Therapieschemata

➤ Beispiel Protokolle

- Klassisches Chemotherapie-Protokoll: R-CHOP
- Pädiatrische Onkologie
- Virostatikum: Ganciclovir
- RTx plus CTx

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

080100_20_3_RTx

Al-Sarraf-Protokoll: RTx/Cisplatin 33,3mg/m² (d1-3)

Indikation: Nasopharynx-Ca

ICD-10: C11

Chemotherapie

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Basisdosierung	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-3, 22-24, 43-45	0	Cisplatin	33,3 mg/m ²	250 ml NaCl 0,9%	i.v.	1h	

Zyklusdiagramm	Tag 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35
Cisplatin	■	■	■																			■	■	■											
RTx (1,8-2 Gy/d)				■	■	■		■	■	■	■	■			■	■	■	■	■	■					■	■	■				■	■	■		

Zyklusdiagramm	Tag 36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49
Cisplatin	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
RTx (1,8-2 Gy/d)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Al-Sarraf-Protokoll: Therapieplan

Zyklus (Woche)	mögliche Kombinationen	RTx/CTx
1 (Woche 1,4,7)	RTx + -Cisplatin 100 mg/m ² d1 -Cisplatin 50 mg/m ² d1-2 -Cisplatin 33,3 mg/m ² d1-3 -Cisplatin 20mg/m ² d1-5 -Carboplatin AUC4 d1	
2-4 (Woche 11,15,19)	5-FU (d1-4) + -Cisplatin 80 mg/m ² d1 -Cisplatin 40 mg/m ² d1-2 -Carboplatin AUC4 d1	

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

Achtung:
ggf. Begrenzung der KOF auf 2m² nach individueller Entscheidung

Achtung:
Falls Urinausscheidung < 160ml in 2h: Rehydrierung und ggf. erneute Diurese

Auf ausreichende Trinkmenge achten

Achtung:
Ondansetron/Zofran Zydio® 4mg 1-0-1-0 für 2 weitere Tage nach der Chemotherapie (patientenindividuelle Entscheidung)

Obligate Prä- und Begleitmedikation

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Basisdosierung	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1, 22, 43	-1h	Aprepitant	125 mg		p.o.		
1-3, 22-24, 43-45	-30min	NaCl 0,9%		500 ml	i.v.	2h30min	
1, 22, 43	-30min	Dexamethason	12 mg	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	20min	
1-3, 22-24, 43-45	-30min	Ondansetron	8 mg	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	20min	
1-3, 22-24, 43-45	-30min	Mannitol-Lsg. 10%	250 ml		i.v.	20min	30 min vor Cisplatin
1-3, 22-24, 43-45	+1h 30min	Mannitol-Lsg. 10%	250 ml		i.v.	20min	30 min nach Cisplatin
1-3, 22-24, 43-45	+2h 30min	NaCl 0,9 %		1000 ml	i.v.	4h	nach Bestrahlung
2-3, 23-24, 44-45	-1h	Aprepitant	80 mg		p.o.		
2-3, 23-24, 44-45	-30min	Dexamethason	8 mg	100 ml NaCl 0,9%	i.v.	20min	
4-6, 25-27, 46-48	1-0-1-0	Dexamethason	4 mg		p.o.		
4-5, 25-26, 46-47	1-0-0-0	Aprepitant	80 mg		p.o.		

Bedarfsmedikation Metoclopramid Trpf., Dimenhydrinat Supp., Ibuprofen 400mg Tbl., Macrogol+div.Salze (z.B. Movicol®), Natriumpicosulfat Trpf.

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

Kontrollen Blutbild, Differentialblutbild und Thrombozytenzahl (wöchentlich), Elektrolyte (Mg²⁺, Ca²⁺, K⁺), Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance, Retentionsparameter, Harnsäure), Leberfunktion (Bilirubin, ALT, AST), Urinuntersuchung, Audiometrie, Neurotoxizität, Gewicht

Cave **Cisplatin:** möglichst keine Komedikation mit nephro- oder ototoxischen Substanzen: z.B. Aminoglykoside, Schleifendiuretika. Kumulative Neuro- und Ototoxizität.

Therapiedauer 3 Gaben Cisplatin (Woche 1+4+7, gesplittet auf 3 Tage) + RTx, danach 3 Zyklen Cisplatin/5-FU

Literatur Al-Sarraf et al. J Clin Oncol 1998;16(4):1310-1317; Fachinfo: Cisplatin

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

Therapieschemata

➤ Beispiel Protokolle

- Klassisches Chemotherapie-Protokoll: R-CHOP
- Pädiatrische Onkologie
- Virostatikum: Ganciclovir
- RTx plus Tx
- Antikörper: Check-Point-Inhibitor Nivolumab

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

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

080800_17

Nivolumab 240mg abs.

Indikation: NSCLC, Melanom, Nierenzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs bei Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie, Urothelkarzinom

ICD-10: C00-C14, C32, C34, C43, C64, C67

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Basisdosierung	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	0	Nivolumab	240 mg abs.	100 ml NaCl 0,9 %	i.v.	30min	In-Line-Filter mit Porengröße 0,2-1,2µm verwenden; Lichtschutz

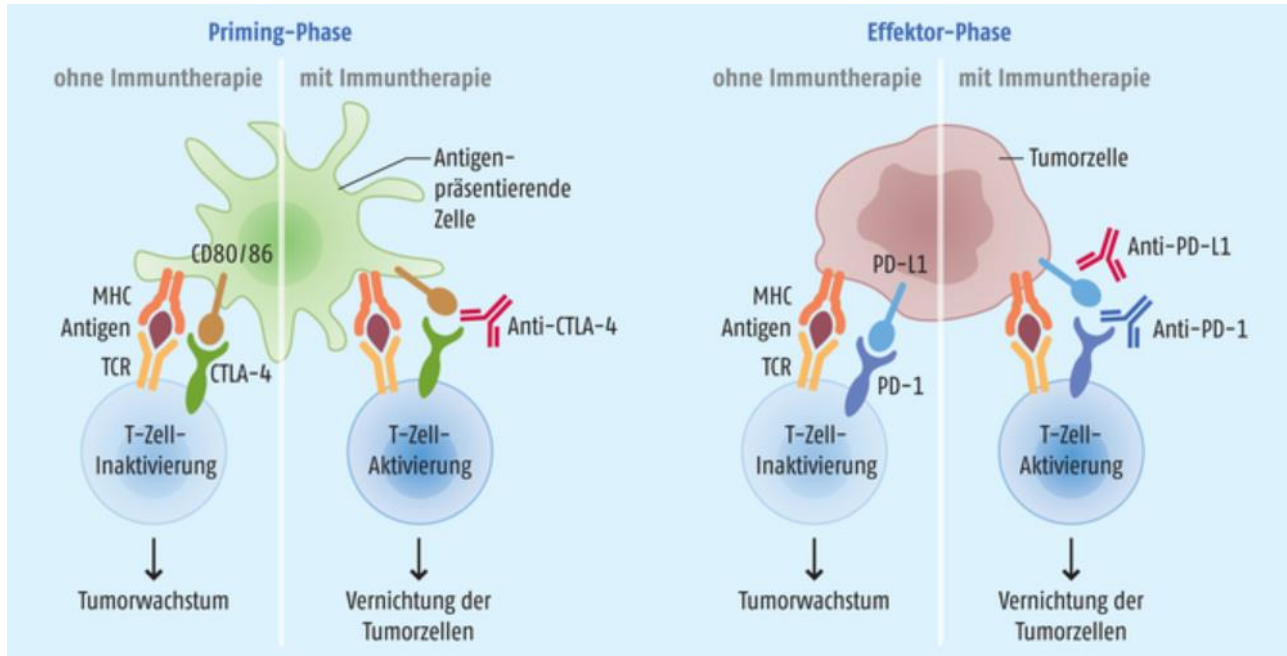
Zyklusdiagramm	Tag 1	[...]	Wdh: 15
Nivolumab	☐		

Wiederholungsinfo: bis Tumorprogress/inakzeptable Toxizität

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Basisdosierung	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
Bedarfsmedikation Metoclopramid, in Abhängigkeit der Schwere der jeweiligen Nebenwirkung siehe SOP: Management der Nebenwirkungen der Therapie mit Immunecheckpointinhibitoren (Immune checkpoint blockade ICB) : Loperamid, Flüssigkeits- und Elektrolytersatz, Glucocorticoide top/p.o./i.v., Infliximab, MMF							
Kontrollen Leber- und Nierenfunktion, Schilddrüsenfunktion, immunvermittelte Nebenwirkungen							
Cave immunvermittelte Nebenwirkungen möglich (Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Nephritis oder Nierenfunktionsstörung, Endokrinopathien/Schilddrüsenfunktionsstörung, Hautausschlag), bei Auftreten immunvermittelter Nebenwirkungen je nach Schweregrad Steroid-Gabe initiieren; Einzelfallberichte zu Agranulozytose							
Therapievoraussetzung Virale Hepatitis Serologie (HBsAg, HBcAb, HCV-Ab) vor Behandlungsbeginn mit Checkpointinhibitoren: bei positiver Hepatitis-Serologie vor Behandlungsbeginn Hepatologen konsultieren. Überprüfung der Leberwerte (AST, ALT, Bilirubin) vor jeder Gabe eines Checkpointinhibitors. Je nach Risikoabwägung wöchentliche Kontrolle. Die Werte dürfen nicht älter als 6 Tage sein.							
Therapieaufschub Bei Überempfindlichkeitsreaktionen Therapieaufschub (ausgelassene Dosen werden nicht nachgeholt) oder Therapieabbruch in Abhängigkeit von klinischer Situation siehe SOP: Management der Nebenwirkungen der Therapie mit Immunecheckpointinhibitoren (Immune checkpoint blockade ICB)							
Therapieunterbrechung Kreatinin > 1,5 - 6x ULN oder > 1,5x des Ausgangswerts, AST/ALT > 3-5x ULN oder Gesamtbilirubin > 1,5 - 3x ULN, Pneumonitis Grad 2, Colitis Grad 2/3, andere behandlungsbedingte schwerwiegende Nebenwirkungen/Nebenwirkungen Grad 3; bei Erholung auf Grad 0-1 Therapiefortsetzung möglich							
Therapieabbruch Bei Kreatinin > 6x ULN, AST/ALT > 5x ULN oder Gesamtbilirubin > 3x ULN, Pneumonitis Grad 3/4, Colitis Grad 4, Schilddrüsenfunktionsstörung							
Wiederholung Tag 15. bis Tumorprogress/inakzeptable Toxizität							
Literatur NSCLC: Rizvi NA et al. Lancet Oncol. 2015;16(3):257-265, Paz-Ares L et al. J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 8009), Melanom: Robert C et al. N Engl J Med. 2015;372(4):320-30, Topalian SL et al. J Clin Oncol. 2014;32(10):1020-30, Kopf-/Hals-Tumoren: Ferris RL et al. N Engl J Med. 2016;375:1856-67, Urothel: Sharma et al. Lancet Oncol 2017;18(3):312-322, RCC: Motzer et al. N Engl J Med 2015;373(19):1803-13; Fachinformation: Nivolumab							

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)



Deutsche Apothekerzeitung, DAZ 22/2021, Onkologie, „Zehn Jahre Immun-Checkpoint-Inhibitoren - Was wissen wir mittlerweile über Chancen und Risiken?“; Grafik vereinfacht nach Pardoll et al. 2012 und Mutschler et al. Auflage 2020

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

Management der Nebenwirkungen der Therapie mit Immuncheckpointinhibitoren (Immune checkpoint blockade ICB)

Checkpoint-Inhibitoren wirken gegen:

- programmed cell death-1 (PD-1) receptor – als Antikörper gegen PD-1 und seiner Liganden (PD-L1) Beispiel: Nivolumab, Pembrolizumab
- cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) - anti CTLA-4 Antikörper Beispiel: Ipilimumab, Tremelimumab

Aufgrund der generalisierten Aktivierung des Immunsystems kann die Behandlung mit Checkpoint-Inhibitoren zu immunvermittelten Nebenwirkungen ("immune-related adverse events" irAEs) führen.

Zu immunvermittelten Nebenwirkungen gehören dermatologische, gastrointestinale, hepatische, endokrinologische und andere seltene Entzündungsreaktionen. Diese irAEs sind meistens gut durch vorübergehende Immunsuppression mittels Kortikosteroiden, TNF-alpha Blockern oder Mycophenolatmofetil behandelbar.

In Allgemeinen berichtet man über deutlich weniger Toxizität durch PD-1/PD-L1 monoklonale Antikörper im Vergleich zu CTLA-4 Antikörper. Allerdings steigt die Häufigkeit der Grad 3 und 4 Toxizitäten in der Kombinationstherapie mit CTLA-4 und PD-1/PD-L1-Antikörper im Vergleich zur jeweiligen Monotherapie deutlich an. Bei ca. 10% der Patienten welche mittels anti-PD-L1 Inhibitoren behandelt werden entwickeln sich immunvermittelte Nebenwirkungen vom Schweregrad 3-4.

Engelhardt, M., Mertelsmann, R., Duyster, J. (2020). Einleitung. In: Engelhardt, M., Mertelsmann, R., Duyster, J. (eds) Das Blaue Buch. Springer, Berlin, Heidelberg.
https://doi.org/10.1007/978-3-662-60380-2_1; Zusatzmaterial S. 3313

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

➤ Immunvermittelte Nebenwirkungen (irAE)

- Können grundsätzlich zu jedem Zeitpunkt auftreten (zu Beginn, während, nach Therapie)
- Häufigste organspezifische immunvermittelte Nebenwirkungen durch Nivolumab: Hauttoxizität, pulmonal, gastrointestinal, hepatisch, renal, endokrine
- Mediane Zeit des Auftretens abhängig von Art der Toxizität, Nivolumab: z.B. 5 Wochen bei dermatologischen bis 15,1 Wochen bei nephrologischen Nebenwirkungen

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

Behandlung der immunvermittelten Nebenwirkungen (irAE)

Grad CTCAE	Ambulante vs stationäre Behandlung	Kortikosteroide	Andere Immunsuppressiva *	Immuntherapie
1	Ambulant	Nicht empfohlen	Nicht empfohlen	Fortführung
2	Ambulant	Topische Steroide oder Systemische Steroide p.o. 0,5-1mg/kg/Tag	Nicht empfohlen	Vorübergehend pausiert (ausser dermatologische und endokrinologische NW- hier kann Fortführung sein)
3	Stationär	Steroide p.o. oder i.v. 1-2mg/kg/Tag über 3 Tage danach 1mg/kg/Tag	Bei fehlender Befundverbesserung nach 3-5 Tagen unter Steroidtherapie RS mit Organspezialisten	Pausieren Bei Symptomrückbildung die Therapiefortsetzung nach Nutzen- Risiko Abschätzung
4	Stationär ggf. Intensivstation	Steroide i.v. Methylprednisolon 1-2mg/kg/Tag über 3 Tage danach 1mg/kg/Tag	Bei fehlender Befundverbesserung nach 3-5 Tagen unter Steroidtherapie RS mit Organspezialisten	Dauerhaftes Absetzen

* u.a. Einsatz bestimmter immun-regulierender Antikörper (Infliximab, Tocilizumab etc.) bei Therapieversagen von Glukokortikoiden oder für spezifischere Hemmung der Immunreaktion .

Engelhardt, M., Mertelsmann, R., Duyster, J. (2020). Einleitung. In: Engelhardt, M., Mertelsmann, R., Duyster, J. (eds) Das Blaue Buch. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-60380-2_1; Zusatzmaterial S. 3313-4

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

Therapieschemata

➤ Beispiel Protokolle

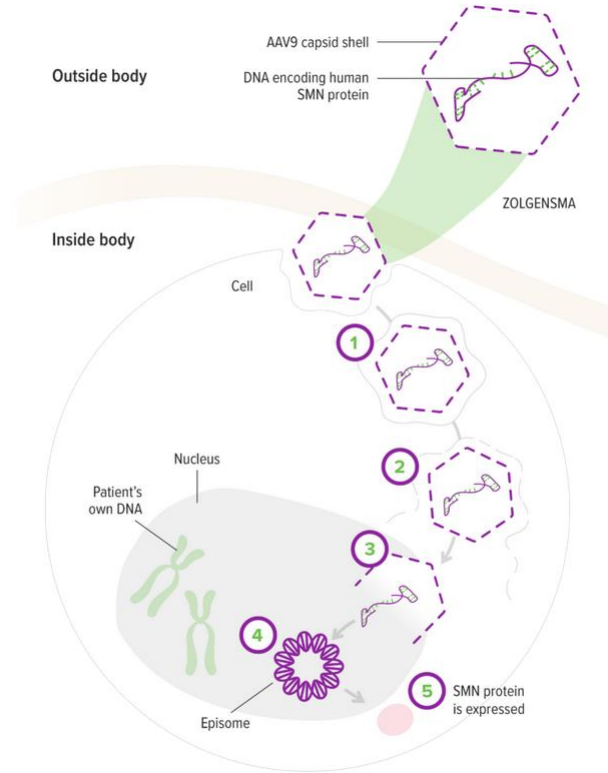
- Klassisches Chemotherapie-Protokoll: R-CHOP
- Pädiatrische Onkologie
- Virostatikum: Ganciclovir
- RTx plus CTx
- Antikörper: Check-Point-Inhibitor Nivolumab
- Gentherapie: Zolgensma

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

Zolgensma®

= Onasemnogen-Abepravovec

- Einmalige Therapie bei Spinaler Muskelatrophie
- Gentherapie mithilfe einer Kopie des menschlichen SMN-Gens verpackt im AAV9-Vektors



<https://www.zolgensma-hcp.com/about-zolgensma/moa/>
„How ZOLGENSMA works“
(03.03.23); 2022 Novartis Gene Therapies, Inc.
Bannockburn, IL 60015

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

Apotheke des Universitätsklinikums Erlangen Aseptisches Zubereitungszentrum - Anforderung Tel. 39042 Fax. 39046 Mobil (Rufbereitschaft) 0170 92 40 294		Station: Ki3c 	Patient: geb.: (oder Patienten-Etikett)
Diagnose/Therapieschema: Spinale Muskelatrophie		Klinik: Kinderklinik	
Dosismodifikation (% ?, für welches Arzneimittel?): Begründung:		Telefon:	
Körpergewicht (kg):			

Zolgensma® <u>(Onasemnogen-Abepravovec)</u> 2x10 ¹³ VG/ml Infusionslösung, unverdünnt <u>i.v. über 1 Stunde</u>	Dosis (VG):
	Dosis (in ml):
	Applikationsdatum und -uhrzeit:
	Vor Herstellung durch die Apotheke ist eine telefonische Freigabe durch den verschreibenden Arzt nötig!!

Anforderungsdatum:
 Name und Unterschrift Arzt/Ärztin:
 DECT-Nr:

*Bei nachträglichen Dosismodifikationen bzw. Absetzen der Therapie bitte
 die Apotheke umgehend informieren und Änderung per Fax bestätigen!*

**Tabelle 1 Empfohlene Dosierung an-
 hand des Patientenkörpergewichts**

Patienten- gewichts- bereich (kg)	Dosis (vg)	Gesamt- volumen einer Dosis ^a (ml)
2,6–3,0	3,3 × 10 ¹⁴	16,5
3,1–3,5	3,9 × 10 ¹⁴	19,3
3,6–4,0	4,4 × 10 ¹⁴	22,0
4,1–4,5	5,0 × 10 ¹⁴	24,8
4,6–5,0	5,5 × 10 ¹⁴	27,5
5,1–5,5	6,1 × 10 ¹⁴	30,3
5,6–6,0	6,6 × 10 ¹⁴	33,0
6,1–6,5	7,2 × 10 ¹⁴	35,8
6,6–7,0	7,7 × 10 ¹⁴	38,5
7,1–7,5	8,3 × 10 ¹⁴	41,3
7,6–8,0	8,8 × 10 ¹⁴	44,0
8,1–8,5	9,4 × 10 ¹⁴	46,8
8,6–9,0	9,9 × 10 ¹⁴	49,5
9,1–9,5	1,05 × 10 ¹⁵	52,3
9,6–10,0	1,10 × 10 ¹⁵	55,0
10,1–10,5	1,16 × 10 ¹⁵	57,8
10,6–11,0	1,21 × 10 ¹⁵	60,5
11,1–11,5	1,27 × 10 ¹⁵	63,3

Fachinformation
 Zolgensma, Novartis,
 11/2022

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

Begleitmedikation:

- Prednisolon vor und nach der Behandlung
- Ziel: Reduktion der Immunantwort

Vor Infusion	24 Stunden vor ZOLGENSMA	Prednisolon p.o. 1 mg/kg/Tag (oder Äquivalent, wenn andere Kortikosteroide verwendet werden)
Nach Infusion	30 Tage (einschließl. Tag der Verabreichung von ZOLGENSMA)	Prednisolon p.o. 1 mg/kg/Tag (oder Äquivalent, wenn andere Kortikosteroide verwendet werden)
	Anschließend 28 Tage: <i>Bei Patienten mit unauffälligem Befund (unauffälliger klinischer Untersuchungsbefund, Gesamtbilirubin, ALT- und AST-Werte jeweils unter dem 2-fachen der Normobergrenze (ULN)) am Ende des 30-Tage-Zeitraums:</i> oder <i>Bei Patienten mit abweichenden Leberfunktionswerten am Ende des 30-Tage-Zeitraums: Fortführung, bis die AST- und ALT-Werte unter 2-facher ULN liegen und alle anderen Untersuchungsergebnisse wieder in den Normalbereich zurückgegangen sind, anschließend ausschleichende Reduktion über 28 Tage oder länger, falls notwendig.</i>	Systemische Kortikosteroide sollten schrittweise ausgeschlichen werden. Ausschleichende Reduktion der Prednisolon-Dosis (oder Äquivalent, wenn andere Kortikosteroide verwendet werden), z. B. 2 Wochen mit 0,5 mg/kg/Tag und danach 2 Wochen mit 0,25 mg/kg/Tag Prednisolon p.o. Systemische Kortikosteroide (Äquivalent zu Prednisolon 1 mg/kg/Tag) p.o. Systemische Kortikosteroide sollten schrittweise ausgeschlichen werden.
Die Leberfunktion sollte nach Infusion mit ZOLGENSMA mindestens 3 Monate lang überwacht werden.		

SMA-Z Zolgensma Guide, 2022
Novartis Gene Therapies, Inc.,
Juni 2022

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)



▼Zolgensma® (Onasemnogen-Abeparvovec) – Tödliche Fälle von akutem Leberversagen

16. Februar 2023

Sehr geehrte Frau Doktor, sehr geehrter Herr Doktor,

in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) und dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) möchte Novartis Sie über Folgendes informieren:

Zusammenfassung:

- Bei Patienten, die mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt wurden, wurden tödliche Fälle von akutem Leberversagen berichtet.

Zolgensma® (Onasemnogen-Abeparvovec) – Tödliche Fälle von akutem Leberversagen, 16. Februar 2023, Novartis über PEI Rote-Hand-Brief

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

- Die Leberfunktion sollte vor der Behandlung und regelmäßig für mindestens drei Monate nach der Infusion überwacht werden.
- Patienten mit sich verschlechternden Leberfunktionstests und/oder Anzeichen oder Symptomen einer akuten Erkrankung sind unverzüglich zu untersuchen.
- Wenn Patienten nicht ausreichend auf Kortikosteroide ansprechen, sollte ein pädiatrischer Gastroenterologe oder Hepatologe konsultiert und eine Anpassung des Kortikosteroid-dosierungsschemas in Betracht gezogen werden.
- Die Kortikosteroide sollten erst dann ausgeschlichen werden, wenn die Leberfunktionstests unauffällig sind (normale klinische Untersuchung, Gesamtbilirubin sowie ALT- und AST-Werte unter dem 2-fachen der Normobergrenze ($2 \times \text{ULN}$)).
- Informieren Sie die Betreuungspersonen über das schwerwiegende Risiko einer Leberschädigung und die Notwendigkeit einer regelmäßigen Überwachung der Leberfunktion.

Hintergrund der Sicherheitsbedenken

Zolgensma (Onasemnogen-Abeparvovec) ist indiziert für die Behandlung der spinalen Muskelatrophie (SMA). Die kumulative Gesamtexposition beläuft sich bisher auf etwa 3000 Patienten.

Die mit Onasemnogen-Abeparvovec gemeldete Hepatotoxizität äußert sich häufig in Form von Leberfunktionsstörungen wie erhöhten Aminotransferasen (AST, ALT). Es wurde jedoch auch über akute, schwerwiegende Leberschäden oder akutes Leberversagen, auch mit tödlichem Ausgang, berichtet.

Der zugrunde liegende Mechanismus hängt wahrscheinlich mit einer angeborenen und/oder adaptiven Immunreaktion auf den Vektor zusammen. Daher werden eine prophylaktische Kortikosteroidbehandlung

Zolgensma® (Onasemnogen-Abeparvovec) – Tödliche Fälle von akutem Leberversagen, 16. Februar 2023, Novartis über PEI Rote-Hand-Brief

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

Der zugrunde liegende Mechanismus hängt wahrscheinlich mit einer angeborenen und/oder adaptiven Immunreaktion auf den Vektor zusammen. Daher werden eine prophylaktische Kortikosteroidbehandlung und die Überwachung der Leberfunktion zu Beginn und regelmäßig für mindestens drei Monate nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec empfohlen. Dazu gehört eine wöchentliche Überwachung während des ersten Monats und der gesamten Kortikosteroid-Ausschleichphase, gefolgt von einer zweiwöchentlichen Überwachung für einen weiteren Monat und zu anderen Zeitpunkten, wenn dies klinisch angezeigt ist.

Patienten mit Anzeichen oder Symptomen, die auf eine Leberfunktionsstörung hindeuten, sollten umgehend auf eine Leberschädigung untersucht werden. Falls die Patienten nicht ausreichend auf die Kortikosteroide ansprechen, ist ein pädiatrischer Gastroenterologe oder Hepatologe hinzuzuziehen. Es sollte eine Anpassung des Kortikosteroiddosierungsschemas in Erwägung gezogen werden, einschließlich einer längeren Dauer und/oder einer höheren Dosis oder eines langsameren Ausschleichens, um die Hepatotoxizität zu behandeln.

Zolgensma® (Onasemnogen-Abeparvovec) – Tödliche Fälle von akutem Leberversagen, 16. Februar 2023, Novartis über PEI Rote-Hand-Brief

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

Quellen:

- www.dosing.de/
- www.fachinfo.de
- www.awmf.org/leitlinien.html
- <https://clinicaltrials.gov/>
- [www.onkologie 2011.de](http://www.onkologie.2011.de)
- www.onkodin.de
- <https://www.dmrz.de/wissen/ratgeber/icd-10-codes-fuer-heilmittel-was-sind-diagnosecodes>
- https://www.cesar.or.at/download/files/%7B90DE6C43-D9C6-4D6D-891A-3B910A0558B9%7D/Zytostatikadosierung_bei_Uebergewichtigen_OP_3.2012_Juergen_Barth.pdf
- <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/fallstricke-bei-der-berechnung/>
- Brahmer et al., Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2018 Jun 10;36(17):1714-1768 = ASCO guideline
- Schleucher, Vademecum für die Onkologie 2010, Zuckschwerdt Verlag
- Preiß, Onkologie 2010/11- Empfehlungen zur Therapie, Zuckschwerdt Verlag
- <https://onkopti.de/>
- S.R.D Johnston, M.E Gore, Caelyx®: phase II studies in ovarian cancer, European Journal of Cancer, Volume 37, Supplement 9, 2001, Pages 8-14, ISSN 0959-8049
- Engelhardt, M., Mertelsmann, R., Duyster, J. (eds) Das Blaue Buch. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-60380-2_1; Zusatzmaterial
- Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer 2012; 12(4):252–264, doi: 10.1038/nrc3239
- Geisslinger G, Menzel S, Gudermann T, Hinz B, Ruth P. Mutschler Arzneimittelwirkungen. Pharmakologie – Klinische Pharmakologie – Toxikologie. 11., völlig neu bearbeitete Auflage 2020, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

- Deutsche Apothekerzeitung, DAZ 22/2021, Onkologie, „Zehn Jahre Immun-Checkpoint-Inhibitoren - Was wissen wir mittlerweile über Chancen und Risiken?“
- <https://www.zolgensma-hcp.com/about-zolgensma/moa/>
- SMA-Z Zolgensma Guide, 2022 Novartis Gene Therapies, Inc., Juni 2022
- Rote Hand Brief Zolgensma, 16.02.2023;
https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/veroeffentlichungen-arzneimittel/rhb/23-02-16-rhb-zolgensma-onasemnogen-abeparvovec.pdf?__blob=publicationFile&v=3 (03.03.2023)
- Fachinformation Zolgensma, Novartis, 11/2022
- <https://www.zolgensma-hcp.com/about-zolgensma/moa/> „How ZOLGENSMA works“ (03.03.23); 2022 Novartis Gene Therapies, Inc. Bannockburn, IL 60015