



Retz · Gschwend

Medikamentöse Tumorthherapie in der Uroonkologie

2. Auflage

mit
CD ROM

 Springer

M. Retz

J. Gschwend

Medikamentöse Tumorthherapie in der Uroonkologie

2. Auflage

M. Retz
J. Gschwend

Medikamentöse Tumorthherapie in der Uroonkologie

2. Auflage

Unter Mitarbeit von S. Michels und T. Maurer

Mit 20 Abbildungen und 85 Tabellen

 Springer

PD Dr. med. Margitta Retz

Urologische Klinik und Poliklinik
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
Ismaninger Str. 22
81675 München

Prof. Dr. med. Jürgen Gschwend

Urologische Klinik und Poliklinik
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
Ismaninger Str. 22
81675 München

Ihre Meinung interessiert uns: www.springer.com/978-3-642-10380-3

ISBN-13 978-3-642-10380-3 Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York

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

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.

Springer Medizin

Springer-Verlag GmbH
ein Unternehmen von Springer Science+Business Media

springer.de
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2010

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 dürften.

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.

Planung: Peter Bergmann, Heidelberg
Projektmanagement: Ina Conrad, Heidelberg
Lektorat: Cornelia Funke, Mainz
Zeichnung: bitmap, Mannheim
Layout und Einbandgestaltung: deblik Berlin
Satz: TypoStudio Tobias Schaedla, Heidelberg
Druck: Stürtz GmbH, Würzburg

SPIN: 12794072

Gedruckt auf säurefreiem Papier 2111 – 5 4 3 2 1 0

Danksagung

Für die stetige Diskussion und die wertvollen Beiträge zur medikamentösen Tumorthherapie in der Urologie gilt ein besonderer Dank meiner Kollegin Frau PD Dr. med. Kathleen Herkommer der Klinik und Poliklinik für Urologie, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München.

Vorwort

Mit Einführung der neuen Onkologie-Vereinbarung zeigte sich rasch, dass großer Bedarf an einer kompakten Weiterbildung im Bereich der medikamentösen Tumorthherapie in der Uroonkologie besteht. Durch die Aufnahme der fakultativen Zusatzweiterbildung »Medikamentöse Tumorthherapie« in die Weiterbildungsverordnung erlangt dieser Schwerpunkt im Fachgebiet Urologie zusätzlich besondere Bedeutung, woraus eine dringliche Notwendigkeit zur Aneignung umfangreicher Kenntnisse onkologischer Therapieprinzipien resultiert. In den letzten zwei Jahren konnte sowohl eine rasante Entwicklung an neuen Target-Therapeutika als auch die Erstellung aktualisierter Leitlinien beobachtet werden, weshalb die Überarbeitung der »Medikamentösen Tumorthherapie in der Uroonkologie« für eine 2. Auflage kurzfristig erforderlich wurde.

Das aktuelle Lehrbuch wurde dem Prüfungskatalog zur Zusatzweiterbildung »Medikamentöse Tumorthherapie« entsprechend deutlich erweitert. Es umfasst darüber hinaus neue Kapitel zur »Intravesikalen Therapie beim oberflächlichen Blasenkarzinom«, »Supportivtherapie bei Knochenmetastasen« und »Therapie des Peniskarzinoms«. Zahlreiche Kapitel wurden zudem nach den aktuellen Leitlinien vollständig überarbeitet; dazu gehören die »Behandlung der tumorbedingten Anämie« und »Target-Therapeutika beim Nierenzellkarzinom«. Neben den aktualisierten Schemata für alle gängigen Chemo- und Target-Therapien wurden zusätzlich »Arzt-Patienten Tagebücher« für den praktischen Alltag erstellt. Neu in dieser Auflage ist die integrierte CD-ROM mit den so auch elektronisch verfügbaren Chemo- und Target-Therapieschemata sowie Patientenaufklärungen.

Das knapp gehaltene Lehrbuch stellt damit ein ideales Medium zur Vorbereitung auch für die Prüfung »Medikamentöse Tumorthherapie« dar und bietet eine schnelle und umfassende Übersicht zur Therapie in der Uroonkologie für alle urologisch tätigen Kollegen in Klinik und Praxis. Darüber hinaus wird das vorliegende Buch den onkologisch tätigen Urologen, aber auch andere Fachkollegen und Studenten, die sich mit urologischen Tumorerkrankungen befassen, bei ihrer täglichen Arbeit am Krankenbett oder in der uroonkologischen Schwerpunktpraxis ständig begleiten.

Priv.-Doz. Dr. med. Margitta Retz
Prof. Dr. med. Jürgen E. Gschwend
München im Juni 2010

Über die Autoren



Lebenslauf Prof. Dr. med. Jürgen E. Gschwend:

Herr Professor Dr. med. Jürgen E. Gschwend hat seine Ausbildung an der Urologischen Universitätsklinik in Ulm und am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center in New York absolviert und ist seit dem Jahr 2006 Direktor der Urologischen Klinik und Poliklinik am Klinikum rechts der Isar an der Technischen Universität München. Der Schwerpunkt seiner Tätigkeit liegt im Bereich der operativen und medikamentösen Therapie urologischer Tumorerkrankungen, der Durchführung klinischer Studien sowie der translationalen und molekularen Uroonkologie. Professor Gschwend ist derzeit Vorsitzender des Arbeitskreises Onkologie (AKO) der Deutschen Gesellschaft für

Urologie, stellvertretender Sprecher der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO) der Deutschen Krebsgesellschaft, stellvertretender Vorsitzender des Tumorzentrums München sowie Leitlinienkoordinator der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU).



Lebenslauf PD Dr. med. Margitta Retz:

Frau Priv.-Doz. Dr. med. Margitta Retz absolvierte die Studien der Humanmedizin und der Biologie an der Philipps-Universität in Marburg. Ihre Ausbildung zur Fachärztin für Urologie erfolgte an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und an den Universitätskliniken des Saarlandes. Es schlossen sich Auslandstätigkeiten an der Mayo Medical School in Minnesota, am Kantonsspital St. Gallen und am Universitätsklinikum Mansoura in Ägypten an. Frau PD Dr. Retz arbeitete als wissenschaftliche Mitarbeiterin an der University of California, San Francisco sowie als Dozentin an der UCSF Medical School, San Francisco. Seit 2006 ist sie als Oberärztin an der Urologischen Klinik und Poliklinik am Klinikum rechts der Isar an der Technischen Universität München tätig. Daneben ist Frau PD Dr. Retz Leiterin der Sektion Urologische Onkologie, des urologischen Studienzentrums sowie der translationalen experimentellen Forschung. Zusätzlich ist sie stellvertretende Vorsitzende des Tumorzentrums München der Sektion Uroonkologie, Vorstandsmitglied der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO) der Deutschen Krebsgesellschaft und Vorsitzende des Deutschen Forschungsverbundes Blasenkarzinom e. V.

Inhaltsverzeichnis

I Therapieübersicht

1	Tumorerkrankungen und medikamentöse Therapie	3
1.1	Zytostatika und Target-Therapeutika	4
1.2	Nierenzellkarzinom (NZK)	4
1.2.1	Einteilung der histologischen Subtypen	4
1.2.2	Risikogruppen beim metastasierten Nierenzellkarzinom	4
1.2.3	Therapieübersicht beim metastasierten Nierenzellkarzinom	5
1.2.4	Studienübersicht der Target-Therapeutika	5
1.3	Metastasiertes Prostatakarzinom	6
1.3.1	Auszug aus den S3-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie	6
1.3.2	Klinischer Verlauf unter Hormontherapie und Chemotherapie	8
1.3.3	Definition des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms	8
1.3.4	Ist die Fortführung der Hormonblockade beim CRPC sinnvoll?	8
1.3.5	Docetaxel-Chemotherapie beim CRPC	8
1.3.6	Neue Therapieansätze beim CRPC	9
1.4	Hodentumor	10
1.4.1	Klassifikation	10
1.4.2	Therapie des Seminoms	12
1.4.3	Therapie des Nichtseminoms	13
1.5	Harnblasentumore	14
1.5.1	Oberflächlicher Harnblasentumor – intravesikale Therapie	14
1.5.2	Fortgeschrittenes Harnblasenkarzinom	18
1.6	Peniskarzinom	21
1.6.1	Epidemiologie und Risikofaktoren	21
1.6.2	TNM-Klassifikation	21
1.6.3	Therapie des Peniskarzinoms	22
1.6.4	Chemotherapie des metastasierten Peniskarzinoms	23
	Literatur	23

II Antineoplastische Substanzen

2	Zytostatika	29
2.1	Zellzyklus	30
2.2	Klassifikation der Zytostatika	30
2.2.1	Alkylantien	30
2.2.2	Platinanaloga	30
2.2.3	Interkalantien	30
2.2.4	Antibiotika	31
2.2.5	Antimetabolite	31
2.2.6	Mitosehemmer	31
2.2.7	Topoisomerasehemmer	31
2.3	Substanzprofile der Zytostatika	31
2.3.1	Bleomycin	31
2.3.2	Carboplatin	31
2.3.3	Cisplatin	32
2.3.4	Docetaxel	33
2.3.5	Doxorubicin (=Adriamycin)	33
2.3.6	Estramustinphosphat	34
2.3.7	Etoposid	34
2.3.8	Fluorouracil	35
2.3.9	Gemcitabin	35
2.3.10	Ifosamid	35
2.3.11	Methotrexat	36
2.3.12	Mitoxantron	36
2.3.13	Paclitaxel	36
2.3.14	Pemetrexed	37
2.3.15	Vinblastin	37
2.3.16	Vinflunin	37
	Literatur	38
3	Hormone	39
3.1	Hormonklassifikation	40
3.2	Substanzprofile	40
3.2.1	LH-RH-Analoga	40
3.2.2	LH-RH-Antagonisten	41
3.2.3	Nichtsteroidale Antiandrogene	42
3.2.4	Steroidale Antiandrogene	42
3.2.5	Östrogene	43
3.2.6	5- α -Reduktasehemmer	43
3.2.7	Adrenale Androgeninhibitoren	44
	Literatur	44

4	Target-Therapeutika	45
4.1	Wie können Zellen Botschaften lesen und beantworten?	46
4.2	Klassifikation und Angriffspunkte	46
	Literatur	50
5	Target-Therapeutika beim Nierenzellkarzinom	51
5.1	Sunitinib (Sutent®)	52
5.1.1	Dosierung	52
5.1.2	Toxizitäten	52
5.1.3	Checkliste vor und während der Therapie mit Sunitinib	53
5.2	Sorafenib (Nexavar®)	54
5.2.1	Dosierung	54
5.2.2	Toxizitäten	54
5.2.3	Checkliste vor und während der Therapie mit Sorafenib	55
5.3	Temsirolimus (Torisel®)	56
5.3.1	Dosierung	56
5.3.2	Toxizitäten	56
5.3.3	Checkliste vor und während der Therapie mit Temsirolimus	57
5.4	Everolimus (RAD001)	58
5.4.1	Dosierung	58
5.4.2	Toxizitäten	58
5.4.3	Checkliste vor und während der Therapie mit Everolimus	59
5.5	Bevacizumab (Avastin®) plus Interferon α-2a (Roferon A®)	60
5.5.1	Dosierung	60
5.5.2	Toxizitäten	60
5.5.3	Checkliste vor und während der Therapie mit Bevacizumab plus Interferon α-2a	61
5.6	Pazopanib (Votrient®)	62
5.6.1	Dosierung	62
5.6.2	Toxizitäten	62
5.6.3	Checkliste vor und während der Therapie mit Pazopanib	63
5.7	Sunitinib, Sorafenib, Temsirolimus und Everolimus: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln	64
	Literatur	64

III Nebenwirkungen und Komplikationen

6	Paravasate	67
6.1	Definition	68
6.2	Gewebenekrospotenzial	68
6.3	Klinischer Verlauf	68
6.4	Präventionsmaßnahmen	68
6.5	Allgemeine Notfallmaßnahmen	68
6.6	Spezielle Notfallmaßnahmen	69
6.6.1	Trockene Wärme	69
6.6.2	Trockene Kühlung	69
6.6.3	Antidot nach Paravasatbildung	69
6.7	Paravasat-Notfallkoffer	70
6.8	Spezifische Therapiemaßnahmen	70
	Literatur	72
7	Prophylaxe und Therapie von Infektionen bei Neutropenie	73
7.1	Definition und Einteilung	74
7.2	Asymptomatische Neutropenie	74
7.2.1	Umkehrisolierung	74
7.2.2	Infektionsprophylaxe	74
7.3	Febrile Neutropenie	74
7.3.1	Definition	74
7.3.2	Wichtige Grundsätze	74
7.3.3	Diagnostik	75
7.3.4	Häufigstes Erregerspektrum	75
7.3.5	Klassifikation	75
7.3.6	Therapie	76
	Literatur	78
8	Therapie und Prophylaxe der Neutropenie mit koloniestimulierenden Faktoren (CSF)	81
8.1	Einsatz bei Neutropenie	82
8.1.1	Asymptomatische Neutropenie	82
8.1.2	Febrile Neutropenie	82
8.2	Einsatz bei Chemotherapie	82
8.2.1	Primärprophylaxe	82
8.2.2	Sekundärprophylaxe	82
8.3	Chemotherapieassoziierte Risiken der febrilen Neutropenie	83
8.4	Algorithmus der Primärprophylaxe mit CSF	83

8.5	Koloniestimulierende Faktoren und Dosierung	84	10.8	Cannabinoide als alternative Antiemetika	93
8.6	Nebenwirkungen	84	10.8.1	Dosierung	93
8.7	Therapiedauer mit G-CSF (Filgrastim, Lenograstim)	84	10.8.2	Nebenwirkungen	93
	Literatur	84		Literatur	93
9	Behandlung der therapie- und tumorbedingten Anämie	85	11	Supportivtherapie bei Diarrhoe	95
9.1	Häufigkeit	86	11.1	Diarrhoeinduzierende antineoplastische Substanzen	96
9.2	Differenzialdiagnostik	86	11.2	Basisdiagnostik der chemotherapieinduzierten Diarrhoe	96
9.3	Basislabordiagnostik	86	11.3	Therapie der chemotherapieinduzierten Diarrhoe	96
9.4	Erythropoeseestimulierende Agentien bei Tumoranämie	86		Literatur	97
9.4.1	Wichtige Informationen zum Einsatz von ESA	86	12	Supportivtherapie bei Stomatitis und Mukositis	99
9.4.2	Europäische Richtlinien der EORTC	87	12.1	Klassifikation der Stomatitis und Mukositis	100
9.4.3	Applikation	87	12.2	Orale Keimbesiedelung	100
9.4.4	Dosierung	88	12.3	Risikofaktoren	100
9.5	Eisensubstitution	88	12.4	Prophylaxe	100
9.5.1	Applikation	88	12.5	Topische Therapie	100
9.5.2	Dosierung	88		Literatur	101
	Literatur	88	13	Supportivtherapie bei Hautveränderungen unter Thyrosinkinase- und mTOR-Inhibitoren	103
10	Supportivtherapie bei Emesis	89	13.1	Hautveränderungen	104
10.1	Klassifikation und Pathophysiologie der chemotherapieinduzierten Emesis	90	13.2	Supportivtherapie	104
10.1.1	Akut auftretende Übelkeit und Erbrechen	90	13.2.1	Gesichtserythem	104
10.1.2	Verzögert auftretende Übelkeit und Erbrechen	91	13.2.2	Exanthem	104
10.1.3	Antizipatorische Übelkeit und Erbrechen	91	13.2.3	Subunguale Blutungen	104
10.2	Emetogenes Potenzial der Zytostatika	91	13.2.4	Hand-Fuß-Syndrom	104
10.3	Antiemetische Therapie	91		Literatur	105
10.4	Serotonin(5-HT ₃)-Rezeptorantagonisten	92	14	Supportivtherapie von Knochenmetastasen	107
10.4.1	Dosierung	92	14.1	Palliativtherapie	108
10.4.2	Nebenwirkungen	92	14.2	Bisphosphonate: Zoledronsäure	108
10.5	Dexamethason	92	14.2.1	Pharmakologie	108
10.5.1	Dosierung	92	14.2.2	Wirkmechanismus	108
10.5.2	Nebenwirkungen	92	14.2.3	Einsatz bei ossär metastasierten Prostatakarzinomen	108
10.6	Neurokinin-1-Rezeptorantagonist	92	14.3	RANK-Ligand Inhibitoren	109
10.6.1	Dosierung	92	14.4	Hyperkalzämie	109
10.6.2	Nebenwirkungen	92		Literatur	110
10.7	Antiemetische Therapie mit hochemetogener Substanz (Cisplatin)	92			

15 Medikamentöse Schmerztherapie in der Onkologie 111

15.1 Schmerzanamnese und Diagnostik112

15.2 Nozizeptiver und neuropathischer Schmerztyp112

15.3 Durchbruchschmerz112

15.4 Schmerztherapie nach dem WHO-Stufenschema112

15.4.1 Nichtopioidanalgetika113

15.4.2 Schwache Opioidanalgetika113

15.4.3 Starke Opioidanalgetika113

15.4.4 Komedikation115

15.4.5 Beispiel für analgetische Therapie mit starken Opioiden115

15.5 Opioidumrechnung116

Literatur116

IV Chemotherapieschemata

16 Harnblasentumor 119

16.1 Fortgeschrittener Harnblasentumor – Erstlinientherapie120

16.1.1 Gemcitabin – Cisplatin120

16.1.2 Methotrexat, Vinblastin, Epirubicin und Cisplatin128

16.2 Fortgeschrittener Harnblasentumor – Zweitlinientherapie135

16.2.1 Paclitaxel – Gemcitabin135

16.2.2 Vinflunin (Javlor®)143

16.3 Fortgeschrittener Harnblasentumor – Drittlinientherapie150

16.3.1 Pemetrexed (ALIMTA®) – Monotherapie ...150

16.4 Fortgeschrittener Harnblasentumor – Niereninsuffizienz155

16.4.1 Gemcitabin – Carboplatin155

16.4.2 Gemcitabin – Monotherapie163

16.5 Oberflächlicher Harnblasentumor168

16.5.1 Harnblaseninstillationstherapie mit Mitomycin C168

16.5.2 Harnblaseninstillationstherapie mit BCG ..171

17 Prostatakarzinom 175

17.1 Erstlinientherapie176

17.1.1 Docetaxel – Monotherapie: 3-Wochenschema176

17.1.2 Docetaxel – Monotherapie: Wochenschema180

17.2 Zweitlinientherapie188

17.2.1 Mitoxantron – Monotherapie188

18 Nierentumor 193

18.1 Erstlinientherapie bei Good-and-intermediate-risk-Patienten194

18.1.1 Bevacizumab und Interferon194

18.1.2 Orale Target-Therapie mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Sunitinib (Sutent®)202

18.2 Erstlinientherapie bei Poor-risk-Patienten ..212

18.2.1 Target-Therapie mit dem mTOR-Inhibitor Temsirolimus (Torisel®)212

18.3 Zweitlinientherapie221

18.3.1 Orale Target-Therapie mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus (Afinitor®)221

18.3.2 Orale Target-Therapie mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Sorafenib (Nexavar®)230

19 Hodentumor 239

19.1 Fortgeschrittener Hodentumor240

19.1.1 PEB240

19.1.2 PEI257

19.2 Seminom Stadium I274

19.2.1 Carboplatin – Monotherapie (AUC 7)274

20 Knochenmetastasen 279

20.1 Bisphosphonat-Therapie mit Zoledronsäure (Zometa®)280

V Patientenaufklärungsbögen

21 Harnblasentumor 285

21.1 Fortgeschrittener Harnblasentumor – Erstlinientherapie286

21.1.1 Gemcitabin und Cisplatin286

21.1.2 Methotrexat, Vinblastin, Epirubicin und Cisplatin291

21.2 Fortgeschrittener Harnblasentumor – Zweitlinientherapie297

21.2.1 Gemcitabin und Paclitaxel297

21.2.2 Vinflunin (Javlor®)302

21.3 Fortgeschrittener Harnblasentumor – Drittlinientherapie306

21.3.1	Pemetrexed (ALIMTA®)	306
21.4	Fortgeschrittener Harnblasentumor – Niereninsuffizienz	310
21.4.1	Gemcitabin Monotherapie	310
21.4.2	Gemcitabin und Carboplatin	314
21.5	Oberflächlicher Harnblasentumor	319
21.5.1	Harnblaseninstillationstherapie mit Mitomycin	319
21.5.2	Harnblaseninstillationstherapie mit BCG	323
22	Postatakarzinom	327
22.1	Erstlinientherapie	328
22.1.1	Docetaxel (Taxotere®)	328
22.2	Zweitlinientherapie	332
22.2.1	Mitoxantron	332
23	Nierentumor	337
23.1	Erstlinientherapie bei Good-and- intermediate-risk-Patienten	338
23.1.1	Bevacizumab und Interferon	338
23.1.2	Sunitinib (Sutent®)	342
23.2	Erstlinientherapie bei Poor-risk- Patienten	346
23.2.1	Temsirolimus (Torisel®)	346
23.3	Zweitlinientherapie	350
23.3.1	Everolimus (Afinitor®)	350
23.3.2	Sorafenib (Nexavar®)	354
24	Hodentumor	359
24.1	Fortgeschrittener Hodentumor	360
24.1.1	PEB	360
24.1.2	PEI	365
24.2	Seminom Stadium I	370
24.2.1	Carboplatin – Monotherapie (AUC 7)	370
25	Knochenmetastasen	375
25.1	Zoledronsäure (Zometa®)	376
26	Wichtige Formeln für die Chemotherapie	381
26.1	Kalkulierte Kreatinin-Clearance nach Cockcroft und Gault	382
26.2	Formel nach Calvert	382
26.3	Berechnung des albuminspiegel- korrigierten Serumkalziumspiegels	382
	Stichwortverzeichnis	383

Mitarbeiterverzeichnis

Retz, Margitta

Priv.-Doz. Dr. med
Urologische Klinik und Poliklinik
Technische Universität München Klinikum
rechts der Isar
Ismaninger Str. 22
61675 München

Gschwend, Jürgen

Prof. Dr. med
Urologische Klinik und Poliklinik
Technische Universität München Klinikum
rechts der Isar
Ismaninger Str. 22
61675 München

Maurer, Tobias (Kapitel IV)

Dr. med.
Urologische Klinik und Poliklinik
Technische Universität München Klinikum
rechts der Isar
Ismaninger Str. 22
61675 München

Michels, Sven (Kapitel V)

Urologische Klinik und Poliklinik
Technische Universität München Klinikum
rechts der Isar
Ismaninger Str. 22
61675 München

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluorouracil	GC	Gemcitabin Cisplatin
5-HT3	5-Hydroxytryptamin 3	G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
ABC	Advanced Bladder Cancer	GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
AD	Androgendeprivation	GM-CSF	Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor
ACT	Anämie bei chronischer Tumorerkrankung	GnRH	Gonadotropin-Releasinhormon
AKT	Protein Kinase B (PKB)	GOT	Glomeruläre Filtrationsrate
ANUG	Akut nekrotisierende ulzeröse Gingivitis	GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
AP	Alkalische Phosphatase	GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome	Hb	Hämoglobin
ASCO	American Society of Clinical Oncology	Hdz.	Handzeichen
ASO	Arbeitskreis Supportive Maßnahmen in der Onkologie	HRPC	Hormonrefraktäres Prostatakarzinom
AUC	Area Under the Curve	IGCCCG	International Germ Cell Cancer Collaborative Group
AUO	Arbeitskreis Urologische Onkologie	IFN	Interferon α -2a
BB	Blutbild	INR	International Normalized Ratio
BCG	Bacillus Calmette Guérin	i.m.	intramuskulär
c-Kit	Zytokinrezeptor CD117	i.v.	intravenös
CDK4	Cyclin-dependent Kinase 4	KO	Körperoberfläche
CIS	Carcinoma in situ	LH	Luteinisierendes Hormon
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	LK	Lymphknoten
CRP	C-reaktives Protein	LH-RH	Luteinizing Hormone-Releasing Hormone
CRPC	Kastrationsresistentes Prostatakarzinom	HPV	humaner Papillomvirus
CSF	Colony Stimulating Factor	MASCC	Multinational Association for Supportive Care in Cancer
CT	Computertomographie	MEK	Mitogen-Activated Protein Kinase/ERK
CTC	Common Toxicity Criteria	MRC	Medical Research Council
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4	MRT	Magnetresonanztomographie
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie	MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
DNA	Deoxyribonucleic Acid	MCH	Mean Corpuscular Haemoglobin
DMSO	Dimethylsulfoxid	MCV	Mean Cell Volume
DSNB	Dynamic Sentinel Node Biopsie	mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
EAU	European Association of Urology	MUSE	Medicated Urethral System for Erection
ECAS	European Cancer Anaemia Survey	MVAC	Methotrexat Vinblastin Adriamycin Cisplatin
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	MVEC	Methotrexat Vinblastin Epirubicin Cisplatin
EGF	Epidermal Growth Factor	NAS	Numerische Analogskala
EKG	Elektrokardiogramm	NCCN	National Comprehensive Cancer Network
EMEA	European Medicines Agency	NIH	National Institutes of Health
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer	NK	Neurokinin
ERK	Extracellular Signal-Regulated Kinase	OP	Operation
ESA	Erythropoese-stimulierende Substanzen	OPG	Osteoprotegerin
FDA	Food and Drug Administration	PDE-5	Phosphodiesterase-5
FLT3	FMS-like Tyrosine Kinase 3	PDGF	Platelet Derived Growth Factor
FSH	Follikelstimulierendes Hormon	PDGFR	Platelet Derived Growth Factor Receptor
FUO	Fever of Unknown Origin		

PEB	Cisplatin Etoposid Bleomycin
PEI	Cisplatin Etoposid Ifosfamid
PI3K	Phosphoinositide 3-Kinase
PNP	Periphere Neuropathie
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
RNA	Ribonucleic Acid
RR	Blutdruck nach Riva Rocci
s.c.	Subkutan
s.l.	Sublingual
SHGB	Sexualhormonbindendes Globulin
SKAT	Schwellkörperautoinjektionstherapie
TGF	Transforming Growth Factor
TIP	Paclitaxel Ifosfamid Cisplatin
TSH	Thyreoid-stimulierendes Hormon
TUR-B	Transurethrale Resektion der Blase
UICC	Union International Contre le Cancer
UKG	Ultraschallkardiographie
VAS	Visuelle Analogskala
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
VIP	Vinblastin Ifosfamid Cisplatin
ZVK	Zentralvenöser Katheter

Sektion I Therapieübersicht

Kapitel 1 Tumorerkrankungen und medikamentöse
Therapie – 3

Tumorerkrankungen und medikamentöse Therapie

- 1.1 Zytostatika und Target-Therapeutika – 4**
- 1.2 Nierenzellkarzinom (NZK) – 4**
 - 1.2.1 Einteilung der histologischen Subtypen – 4
 - 1.2.2 Risikogruppen beim metastasierten Nierenzellkarzinom – 4
 - 1.2.3 Therapieübersicht beim metastasierten Nierenzellkarzinom – 5
 - 1.2.4 Studienübersicht der Target-Therapeutika – 5
- 1.3 Metastasiertes Prostatakarzinom – 6**
 - 1.3.1 Auszug aus den S3-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie – 6
 - 1.3.2 Klinischer Verlauf unter Hormontherapie und Chemotherapie – 8
 - 1.3.3 Definition des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms – 8
 - 1.3.4 Ist die Fortführung der Hormonblockade beim CRPC sinnvoll? – 8
 - 1.3.5 Docetaxel-Chemotherapie beim CRPC – 8
 - 1.3.6 Neue Therapieansätze beim CRPC – 9
- 1.4 Hodentumor – 10**
 - 1.4.1 Klassifikation – 10
 - 1.4.2 Therapie des Seminoms – 12
 - 1.4.3 Therapie des Nichtseminoms – 13
- 1.5 Harnblasentumore – 14**
 - 1.5.1 Oberflächlicher Harnblasentumor – intravesikale Therapie – 14
 - 1.5.2 Fortgeschrittenes Harnblasenkarzinom – 18
- 1.6 Peniskarzinom – 21**
 - 1.6.1 Epidemiologie und Risikofaktoren – 21
 - 1.6.2 TNM-Klassifikation – 21
 - 1.6.3 Therapie des Peniskarzinoms – 22
 - 1.6.4 Chemotherapie des metastasierten Peniskarzinoms – 23
- Literatur – 23**

1.1 Zytostatika und Target-Therapeutika

Tab. 1.1 Übersicht über die Zytostatika und Target-Therapeutika

Tumor	Therapeutika
Hodentumor	<ul style="list-style-type: none"> – Carboplatin – PEB: Cisplatin, Etoposid, Bleomycin – PEI: Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid – TIP: Paclitaxel, Ifosfamid, Cisplatin – VIP: Vinblastin, Ifosfamid, Cisplatin
Blasenkarzinom	<ul style="list-style-type: none"> – Blaseninstillation: Mitomycin C, Epirubicin, Doxorubicin, BCG – GC: Gemcitabin, Cisplatin – MVAC: Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin, Cisplatin – MVEC: Methotrexat, Vinblastin, Epirubicin, Cisplatin – PG: Paclitaxel, Gemcitabin – Pemetrexed – Vinflunin
Peniskarzinom	<ul style="list-style-type: none"> – Cis/5-FU: Cisplatin, 5-Fluorouracil – CMB: Cisplatin, Methotrexat, Bleomycin – VBM: Vincristin, Bleomycin, Methotrexat – Paclitaxel, Cisplatin, 5-FU
Nierentumor	<p>Target-Therapie</p> <ul style="list-style-type: none"> – Tyrosin-Kinase-Inhibitoren: Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib – mTOR-Inhibitoren: Temozolimumid, Everolimus – VEGF-Antikörper: Bevacizumab <p>Immunchemotherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> – Interferon α-2a, Interleukin, 5-Fluorouracil
Prostatakarzinom	<ul style="list-style-type: none"> – Docetaxel – Estramustin – Mitoxantron

1.2 Nierenzellkarzinom (NZK)

1.2.1 Einteilung der histologischen Subtypen

Tab. 1.2 Die häufigsten histologischen Subtypen des Nierenzellkarzinoms

Histologischer Subtyp	Häufigkeit (%)
Klarzelliges Nierenzellkarzinom	75
Papilläres Nierenzellkarzinom	10–20
Chromophobes Nierenzellkarzinom	5
Ductus-Bellini-Karzinom	1

1.2.2 Risikogruppen beim metastasierten Nierenzellkarzinom

Die Prognose der Patienten mit metastasierter Nierentumorerkrankung wird nach den Motzer-Kriterien des MSKCC abgeschätzt. Es wurden 5 Risikofaktoren definiert (Tab. 1.3):

- Laktatdehydrogenase (LDH) >1,5fach gegenüber dem oberen Normgrenzwert erhöht
- Hämoglobinwert erniedrigt (Mann <13 g/dl, Frau <11,5 g/dl)
- Korrigierte Serumkalziumwerte erhöht (>10 mg/dl)
- Reduzierter Allgemeinzustand (Karnofsky-Index <80 %)
- Zeit zwischen Erstdiagnose und Behandlung mit Interferon α -2a <1 Jahr bei neu aufgetretenen Metastasen

Die Motzer-Kriterien des MSKCC werden aktuell nicht mehr einheitlich verwendet. Die Arbeitsgruppe um Motzer hat 2004 neue Risikofaktoren für metastasierte Nierentumorpriente definiert, die bereits mit Interferon α -2a und/oder Interleukin-2 vorbehandelt wurden. In der aktuellen Analyse aus dem Jahr 2004 definierte die Arbeitsgruppe Motzer 3 statt 5 Risikofaktoren (Tab. 1.4):

- Hämoglobinwert erniedrigt (Mann <13 g/dl, Frau <11,5 g/dl)
- Korrigierte Serumkalziumwerte erhöht (>10 mg/dl)
- Reduzierter Allgemeinzustand (Karnofsky-Index <80 %)

Demgegenüber verwendete die Zulassungsstudie mit Torisel 6 Riskofaktoren. Bei Nachweis von ≥ 3 Risikofaktoren wurden metastasierte Nierentumorpriente in die Hochrisikogruppe eingestuft (Hudes et al. 2007). Entsprechend der Zulassungsstudie werden folgende Risikofaktoren definiert:

- Laktatdehydrogenase (LDH) >1,5fach gegenüber dem oberen Normgrenzwert erhöht
- Hämoglobinwert erniedrigt (Mann <13 g/dl, Frau <11,5 g/dl)
- Korrigierte Serumkalziumwerte erhöht (>10 mg/dl)
- Reduzierter Allgemeinzustand (Karnofsky-Index <80 %)

Tab. 1.3 Motzer-Risikogruppen des MSKCC: medianes Überleben von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom (Motzer et al. 2002)

Risikogruppe	Risikokriterien	Medianes Überleben (Monate)
Niedrig	0	20
Intermediär	1–2	10
Hoch	3–5	4

Tab. 1.4 Medianes Überleben von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom und Zytokinvorbehandlung nach Einteilung in Motzer-Risikogruppen des MSKCC (Motzer et al. 2004)

Risikogruppe	Risikokriterien	Medianes Überleben (Monate)
Niedrig	0	22
Intermediär	1	11,9
Hoch	2-3	5,4

- Zeit zwischen Erstdiagnose und der Behandlung mit Torisel <1 Jahr bei neu aufgetretenen Metastasen
- Mehr als ein von Metastasen befallenes Organ

1.2.3 Therapieübersicht beim metastasierten Nierenzellkarzinom

Tab. 1.5 Therapieübersicht beim metastasierten Nierenzellkarzinom nach EAU-Leitlinien 2009

Risikoprofil	Therapie
Erstlinientherapie	
Niedrig und Intermediär	Sunitinib
	Bevacizumab plus IFN
	Pazopanib
Hoch	Temsirolimus
Zweitlinientherapie	
Vorbehandlung mit Zytokinen	Sorafenib
Vorbehandlung mit Sorafenib, Sunitinib oder Bevacizumab plus IFN	Everolimus
Vorbehandlung mit Temsirolimus	Klinische Studien

1.2.4 Studienübersicht der Target-Therapeutika

Erstlinientherapie

Sunitinib (Sutent®)

Phase-III-Studie mit 750 Patienten, Sunitinib versus IFN (Motzer et al. 2007):

- Einschluss: klarzelliges und metastasiertes NZK
- Keine systemische Vorbehandlung
- Risikogruppe: niedrig, intermediär und hoch
- Medianes progressionsfreies Überleben: Sunitinib 11 vs. IFN 5,1 Monate
- Medianes Gesamtüberleben: Sunitinib 26,4 vs. IFN 21,8 Monate
- Dosierung: einmal 50 mg/Tag für 4 Wochen, dann 2 Wochen Pause

Bevacizumab (Avastin®)

Zwei Phase-III-Studien (europäische Studie AVOREN mit 649 Patienten und amerikanische Studie CALGB 90206 mit 732 Patienten), Bevacizumab plus IFN vs. IFN (Escudier et al. 2007b, Rini et al. 2008):

- Einschluss: klarzelliges und metastasiertes NZK
- Keine systemische Vorbehandlung
- Risikogruppe: niedrig, intermediär und hoch

- Medianes progressionsfreies Überleben:
 - AVOREN: Bevacizumab plus IFN 10,4 vs. IFN 5,5 Monate
 - CALGB: Bevacizumab plus IFN 8,4 vs. IFN 4,9 Monate
- Dosierung: Bevacizumab 10 mg/kgKG alle 2 Wochen i.v. plus IFN 9 MIU 3-mal/Woche s.c.

Temsirolimus (Torisel®)

Phase-III-Studie mit 630 Patienten, IFN plus Temsirolimus vs. IFN vs. Temsirolimus (Hudes et al. 2007):

- Einschluss: klarzelliges und nichtklarzelliges metastasiertes NZK
- Keine systemische Vorbehandlung
- Risikogruppe: hoch
- Medianes progressionsfreies Überleben: Temsirolimus 3,7 vs. IFN 1,9 Monate
- Medianes Gesamtüberleben: Temsirolimus 10,9 vs. IFN 7,3 Monate
- Kombination Temsirolimus plus IFN ohne zusätzlichen Überlebensvorteil
- Dosierung: 25 mg einmal/Woche i.v.

Pazopanib (Votrient®)

Phase-III-Studie mit 435 Patienten, Pazopanib vs. Placebo (Sternberg et al. 2009):

- Einschluss: klarzelliges und metastasiertes NZK
- Keine systemische Vorbehandlung (n=233), Vorbehandlung mit Zytokinen (n=202)
- Medianes progressionsfreies Überleben: Pazopanib 9,2 vs. Placebo 4,2 Monate
- Dosierung: 800 mg/Tag
- Zulassung von der FDA

Zweitlinientherapie

Sorafenib (Nexavar®)

Phase-III-Studie mit 903 Patienten, Sorafenib versus IFN (Escudier et al. 2007a):

- Einschluss: klarzelliges und metastasiertes NZK
- Vorbehandlung: systemische Immuntherapie
- Risikogruppe: niedrig und intermediär
- Medianes progressionsfreies Überleben: Sorafenib 5,5 vs. IFN 2,8 Monate
- Dosierung: 2-mal 400 mg/Tag

Everolimus (RAD001)

Phase-III-Studie mit 410 Patienten, Everolimus vs. »best supportive care« (Motzer et al. 2008):

- Einschluss: metastasiertes NZK mit klarzelligem Histologieanteil
- Progress unter Sunitinib und/oder Sorafenib, Vorbehandlung mit Bevacizumab oder Immuntherapie erlaubt
- Risikogruppe: niedrig, intermediär und hoch
- Medianes progressionsfreies Überleben: Everolimus 4,0 vs. Placebo 1,9 Monate
- Dosierung: 10 mg/Tag oral

1.3 Metastasiertes Prostatakarzinom

1.3.1 Auszug aus den S3-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie

Siehe zu den nachstehenden Ausführungen: www.s3-leitlinie-prostatakarzinom.de

Androgenabhängiges metastasiertes Prostatakarzinom

- Patienten mit **symptomatischem** metastasiertes Prostatakarzinom **soll** eine Androgendeprivation empfohlen werden. Eine sofortige Hormontherapie ist mit einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens verbunden.
- Patienten mit **asymptomatischem** metastasiertes Prostatakarzinom **kann** eine Androgendeprivation angeboten werden. Da eine Verlängerung des Gesamtüberlebens nicht gesichert ist und die Nebenwirkungen einer solchen Intervention nicht unerheblich sind, wurde für diese Patientengruppe in der S3-Leitlinie die abgeschwächte Kann-Formulierung gewählt.
- Wenn die Indikation zur Androgendeprivation besteht, **soll** diese medikamentös oder operativ erfolgen. Dazu gehören LHRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten oder die Orchiektomie. Von den GnRH-Antagonisten sind die Substanzen Abarelix seit 2005 und Degarelix seit Februar 2007 für die Indikation der Hormontherapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms zugelassen. Eine Monotherapie mit steroidalenden Antiandrogenen ist im Vergleich

zu einer LHRH-Analogtherapie mit einem kürzeren progressionsfreien Überleben assoziiert und sollte nicht empfohlen werden.

- Die kombinierte, maximale Androgenblockade **kann** als Primärtherapie zum Einsatz kommen. Metaanalysen zeigten jedoch einen nichtsignifikanten 5-Jahres-Überlebensvorteil von 2–3 %. Aufgrund des geringen Überlebensvorteils durch die kombinierte Androgendeprivation bei gleichzeitigen Hinweisen auf eine gesteigerte Toxizität und erheblichen Mehrkosten kommen die Leitlinien von EAU und NIH zu dem Schluss, dass die maximale Androgenblockade nicht als Therapie erster Wahl eingesetzt werden soll. Hingegen empfiehlt die ASCO-Leitlinie eine Berücksichtigung der kombinierten maximalen Androgenblockade.
- Nach vorheriger Aufklärung über die noch fehlenden Langzeitdaten **kann** die intermittierende Androgendeprivation eingesetzt werden. In keiner der Studien zur intermittierenden Androgendeprivation wurden die wichtigsten Ergebnisparameter Gesamtüberleben und krankheitsspezifisches Überleben erhoben. Aufgrund der möglicherweise geringeren unerwünschten Wirkungen in Bezug auf erektile Funktion und Lebensqualität sowie wegen geringerer Kosten, sollte nach der S3-Leitlinie der DGU das Konzept weiter verfolgt werden. ASCO-, EAU- und die niederländischen Leitlinien stufen dieses Konzept noch als experimentell ein.

Androgenunabhängiges metastasiertes Prostatakarzinom

- Die Therapie des progredienten, androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakarzinoms ist palliativ. Eine Änderung der antihormonellen Therapie oder eine zusätzliche Chemo- oder Steroidtherapie können Symptome lindern; die Überlebenszeit wird dadurch nicht oder nur gering verlängert.
- Bei Patienten mit progredienter Erkrankung unter chirurgischer oder medikamentöser Kastrationstherapie **soll** der Serumtestosteronspiegel kontrolliert werden. Ein Serumtestosteronspiegel von unter 20–50 ng/dl (EAU-

Leitlinien Testosteron < 20 ng/dl) soll erreicht werden.

- Patienten mit **asymptomatischer** progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration können ein abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation oder eine sekundäre Hormonmanipulation angeboten werden. Für die sekundäre Hormonmanipulation ist eine Verlängerung des Überlebens nicht nachgewiesen worden. Patienten mit asymptomatischer progredienter Erkrankung unter Androgendeprivation kann eine Chemotherapie angeboten werden bei:
 - a) Raschem PSA-Anstieg (PSAD < 3 Monate)
 - b) Progressionsnachweis im Rahmen bildgebender Diagnostik oder
 - c) PSA-Anstieg und Therapiewunsch
 Eine Verbesserung des Überlebensvorteils bei frühzeitigem Beginn der Chemotherapie im asymptomatischen Stadium gegenüber einem Therapiebeginn bei eingetretener Symptomatik ist nicht erwiesen.
- Patienten mit **symptomatischer** progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration und in gutem Allgemeinzustand sollte die Gabe einer zytostatischen Therapie mit Docetaxel 75 mg/m² Körperoberfläche alle 3 Wochen in Kombination mit Prednison 5 mg zweimal täglich angeboten werden. Eine weitere zytostatische Therapie (Docetaxel in wöchentlicher Dosierung oder Mitoxantron oder Estramustin) kann Symptome lindern. Ein positiver Einfluss auf die Überlebenszeit ist nicht gesichert. Hat sich der Patient gegen eine zytostatische Therapie entschieden, soll ihm bei symptomatischer progredienter Erkrankung die Gabe von Steroiden (Prednisolon/Prednison oder Dexamethason) angeboten werden. Die Gabe von Steroiden zeigte in mehreren Studien ein Ansprechen auf den PSA-Verlauf und damit möglicherweise auch einen Einfluss auf die klinische Progression. Zusätzlich konnte auch eine positive Beeinflussung der patientenrelevanten Endpunkte Schmerz, Appetitlosigkeit, Müdigkeit und allgemeine Lebensqualität nachgewiesen werden. Deshalb wurde den Steroiden bei symptomatischen Patienten im Rahmen der S3-Leitlinie eine prominente Stellung zuerkannt.

1.3.2 Klinischer Verlauf unter Hormontherapie und Chemotherapie

Tab. 1.6 Klinischer Verlauf des metastasierten Prostatakarzinoms (Mod. nach Heidenreich 2008)

Therapie	PSA-Abfall >50 % (%)	Ansprechrate (Monate)	Stadium der Hormonsensitivität
LH-RH-Analoga, Gn-RH-Antagonisten, subkapsuläre Orchiektomie	100	36	Androgenabhängig hormonsensitiv
Komplette Androgenblockade mit Flutamid oder Bicalutamid	25-40	4-6	
Antiandrogenentzug	30-40	4-6	
Sekundäre Hormonmanipulation: Ketokonazol, Östrogene, Steroide	30-40	4-5	Androgenunabhängig hormonsensitiv
Chemotherapie: Docetaxel	50-70	10-12	Androgenunabhängig hormonrefraktär
Chemotherapie: Mitoxantron Supportivtherapie: Bisphosphonate	Symptomatische Therapie, keine Lebensverlängerung		

1.3.3 Definition des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms

- Kastrationswerte für Testosteron im Serum <20–50 ng/dl
- 3 konsekutive PSA-Anstiege im Abstand von je 2 Wochen (wenn zwei Werte mit Zunahme von $\geq 50\%$ oberhalb des Nadirs)
- Absetzen der Antiandrogene für mindestens 4 Wochen
- PSA-Progression trotz sekundärer Hormonmanipulation
- Klinische Progression von Knochen- und Weichteilmetastasen

1.3.4 Ist die Fortführung der Hormonblockade beim CRPC sinnvoll?

Eine retrospektive Studie von Manni und Mitarbeitern (1988) zeigte, dass die Gesamtüberlebensrate bei CRPC Patienten signifikant verlängert wurde, wenn eine Kombination aus Chemotherapie plus gleichzeitiger Hormonablation mit LH-RH-Analoga im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie durchgeführt wurde. Zwei weitere retrospektive Studien von den Arbeitsgruppen Taylor (1993) und Hussain (1994) konnten allerdings nur einen mar-

ginalen Überlebensbenefit mit der Kombination aus Hormonablation und Chemotherapie nachweisen. Bisher liegen keine prospektiven randomisierten Studien vor. Die aktuellen EAU-Leitlinien empfehlen anhand der retrospektiven Daten die Fortführung der Androgendeprivation beim CRPC.

1.3.5 Docetaxel-Chemotherapie beim CRPC

Zwei randomisierte Phase-III-Studien (TAX327 und SWOG 9916) haben Docetaxel beim metastasierten und kastrationsresistenten CRPC untersucht. In beiden Studien konnte mit Docetaxel eine Verlängerung der mittleren Überlebenszeit von 1,9 bzw. 2,9 Monaten im Vergleich zum Kontrollarm mit Mitoxantron nachgewiesen werden.

Studiendesign TAX327

Dreiarmige Phase-III-Zulassungsstudie mit 1006 CRPC-Patienten (Berthold et al. 2008):

- Arm 1: Mitoxantron 12 mg/m² an Tag 1 plus Prednison 2×5 mg/Tag, 3-Wochenschema
- Arm 2: Docetaxel 75 mg/m² an Tag 1 plus Prednison 2×5 mg/Tag, 3-Wochenschema
- Arm 3: Docetaxel 30 mg/m² an Tag 1 plus Prednison 2×5 mg/Tag, 1-Wochenschema

Ergebnisse:

- Docetaxel 75 mg/m² im 3-Wochenschema zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zum Kontrollarm mit Mitoxantron (mediane Überlebenszeit 19,2 vs. 16,3 Monate)
- Docetaxel 30 mg/m² im Wochenschema zeigte einen Überlebensvorteil im Vergleich zum Kontrollarm mit Mitoxantron, allerdings war der Überlebensvorteil statistisch nicht signifikant (mediane Überlebenszeit 17,8 vs. 16,3 Monate).
- Die Schmerzreduktionsrate verbesserte sich in beiden Docetaxel-Schemata signifikant im Vergleich zum Kontrollarm mit Mitoxantron.
- Wichtige Prognoseparameter in der TAX327-Studie:
 - PSA-Level vor Docetaxel-Chemotherapie
 - PSA-Verdopplungszeit (PSADT) vor Docetaxel-Chemotherapie
 - PSA-Abfall 3 Monate nach Beginn der Docetaxel-Chemotherapie

Studiendesign SWOG 9916

Zweiarmlige Phase-III-Zulassungsstudie mit 770 CRPC-Patienten (Petrylak et al. 2004):

- Arm 1: Mitoxantron 12 mg/m² an Tag 1, 3-Wochenschema plus Prednison 10 mg/Tag
- Arm 2: Docetaxel 60 mg/m² an Tag 1, 3-Wochenschema plus Estramustin 3×280 mg/Tag für 5 Tage

Ergebnis:

- Docetaxel/Estramustin im 3-Wochenschema zeigten einen signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zum Kontrollarm mit Mitoxantron/Prednison (mediane Überlebenszeit 18,0 vs. 16,0 Monate)

Zusammenfassend konnte in beiden Studien in den Armen mit Docetaxel eine Verlängerung der mittleren Überlebenszeit von 2 bzw. 2,9 Monaten im Vergleich zu Mitoxantron/Prednison nachgewiesen werden. Die Kombination Docetaxel plus Estramustin hat sich wegen erhöhter kardiovaskulärer Nebenwirkungen in der klinischen Anwendung nicht durchgesetzt. Docetaxel erhielt von der FDA und der EMEA im Jahr 2004 die Zulassung zur Therapie des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms.

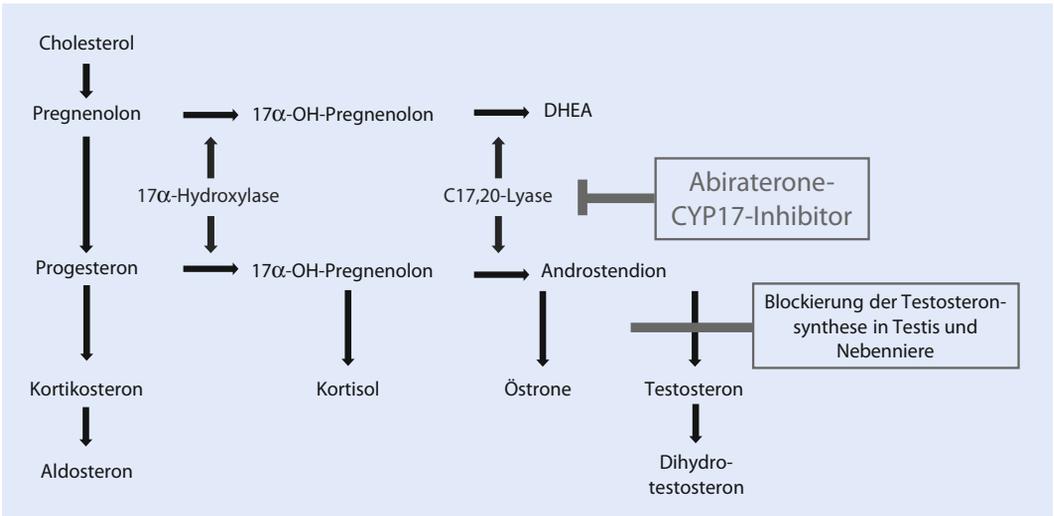
1.3.6 Neue Therapieansätze beim CRPC

In einer klinischen Phase III Studie (TROPIC) wurde die neue Substanz Cabazitaxel zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom nach Progredi während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel geprüft. Cabazitaxel ist ein Taxan einer neuen Generation, das wie Docetaxel am Zytoskelett der sich teilenden Tumorzellen angreift, jedoch chemisch so verändert ist, dass es die durch ABC Transportersysteme wie z.B. das Glykoprotein P hervorgerufene Resistenz der Tumorzellen gegenüber Docetaxel überwindet.

Die Ergebnisse der TROPIC Studie wurden auf dem ASCO Annual Meeting im Frühjahr 2010 in Chicago vorgestellt. Im Vergleich zu Mitoxantron profitierten die mit Cabazitaxel behandelten Patienten mit einem signifikanten Überlebensvorteil (15,1 Monate versus 12,7 Monate; HR 0,70; 95% CI 0,59-0,83; p<0,0001). Das Nebenwirkungsprofil imponierte mit Grad 3/4 Neutropenien von 81,7% im Cabazitaxel-Arm und 58% in der Mitoxantron-Gruppe. Die Substanz wird von der FDA als auch von der EMA noch im Jahr 2010 für die Zweitlinien-Therapie von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom nach Progredi während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel zugelassen.

Auf dem ASCO-Kongress im Jahr 2008 wurde der Einsatz von Abirateronacetat (AA) beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom vorgestellt. Abirateronacetat ist ein irreversibler CYP17-Inhibitor und blockiert in der Kaskade der Testosteronsynthese die Enzyme 17 α -Hydroxylase und C_{17,20}-Lyase. Als Folge der Enzymblockade können in Hoden und Nebennieren keine Androstendione gebildet werden, die als Vorläufersubstanz für die Testosteronsynthese absolut essenziell sind (■ Abb. 1.1). Mit dem CYP17-Inhibitor Abirateronacetat können mit einem ultrahochsensitiven Labor-Assay minimale Konzentrationen an Serumtestosteron gemessen werden.

In einer Phase-II-Studie von der Arbeitsgruppe De Bono (2008) wurden 44 metastasierte und chemo-naïve CRPC-Patienten mit jeweils 1000 mg/Tag Abirateronacetat p.o. behandelt. In der Patientengruppe hatten 31 Patienten Knochenmetastasen und 21 Studienteilnehmer zeigten messbare Weichteilmastasen. Die ersten Studiendaten zeigten bei



■ **Abb. 1.1** Blockierung der Testosteronsynthese in Hoden und Nebenniere durch den CYP17-Inhibitor Abiraterone

60 % aller Patienten einen PSA-Response von über 50 %, dabei lag die mediane Zeit bis zur neuen PSA-Progression bei 34 Wochen. Die Auswertung der messbaren Weichteilmetastasen nach RECIST zeigte in 12 der 21 Patienten (57 %) eine partielle

Remission. Das Nebenwirkungsprofil imponierte durch milde Grad-I/II-Toxizitäten mit Hypertonie, Hypokaliämie und peripheren Ödemen. Aktuell werden multizentrische Phase-III-Studien mit Abirateronacetat initiiert bzw. ausgewertet.

1.4 Hodentumor

1.4.1 Klassifikation

TNM-Klassifikation der Union internationale contre le cancer

■ **Tab. 1.7** TNM-Klassifikation (UICC 2002)

Stadium	Beschreibung
pT	
pTx	Primärtumor kann nicht bestimmt werden
pT0	Kein Hinweis auf Primärtumor
pTis	Carcinoma in situ
pT1	Tumor auf Hoden und Nebenhoden begrenzt, ohne Lymphgefäßinvasion
pT2	Tumor auf Hoden und Nebenhoden begrenzt, mit Lymphgefäßinvasion oder Tumor infiltriert Tunica vaginalis testis
pT3	Tumor infiltriert Samenstrang mit oder ohne Lymphgefäßinvasion
pT4	Tumor infiltriert Skrotum mit oder ohne Lymphgefäßinvasion
▼	

Tab. 1.7 Fortsetzung

Stadium	Beschreibung
pN	
pNx	Lymphknotenstatus kann nicht bestimmt werden
pN0	Keine Lymphknotenmetastasen
pN1	Lymphknotenmetastase bis max. 2 cm in ≤5 Lymphknoten
pN2	Lymphknotenmetastasen 2 bis max. 5 cm oder Lymphknotenmetastasen in >5 Lymphknoten bis max. 5 cm
pN3	Lymphknotenmetastase >5 cm
cM	
Mx	Metastasen können nicht bestimmt werden
M0	Keine Metastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Nichtregionale Lymphknotenmetastasen oder Lungenmetastasen
M1b	Nichtpulmonale Metastasen
S	
Sx	Serummarker können nicht bestimmt werden
S0	Keine Erhöhung der Serummarker LDH, AFP und HCG
S1	<ul style="list-style-type: none"> – LDH (U/l) <1,5facher Normwert – AFP (ng/ml) <1000 – HCG (ng/ml) <1000 oder (mIU/ml) <5000
S2	<ul style="list-style-type: none"> – LDH (U/l) 1,5- bis 10facher Normwert – AFP (ng/ml) 1000–10.000 – HCG (ng/ml) 1000–10.000 oder (mIU/ml) 5000–50.000
S3	<ul style="list-style-type: none"> – LDH (U/l) >10facher N – AFP (ng/ml) >10.000 – HCG (ng/ml) >10.000 oder (mIU/ml) >50.000

Lugano-Klassifikation

Tab. 1.8 Lugano-Klassifikation

Stadium	pT	N	M	S
I	pT1–pT4	N0	M0	S0
IA	pT1	N0	M0	S0
IB	pT2–pT4	N0	M0	S0
IS	pT1–pT4	N0	M0	S1–3
II	pT1–pT4	N1–N3	M0	S0
IIA	pT1–pT4	N1	M0	S0
IIB	pT1–pT4	N2	M0	S0
IIC	pT1–pT4	N3	M0	S0
III	jedes pT	jedes N	M1	S0–S3

IGCCCG-Klassifikation

➤ Von der Lugano-Klassifikationsstufe IIC an werden Hodentumorpatienten nach der IGCCCG-Klassifikation behandelt.

Die IGCCCG-Kassifikation (■ Tab. 1.9) unterscheidet drei Gruppen mit guter, intermediärer und schlechter Prognose. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei guter Prognose bei 90 %, bei intermediärer Prognose bei 75 % und bei schlechter Prognose bei 50 %. Beim Seminom existiert keine schlechte Prognosegruppe.

1.4.2 Therapie des Seminoms

Seminom Stadium I

Für die Therapieentscheidung im Stadium I (■ Tab. 1.10) ist die histologische Einteilung des Seminoms in Hoch- und Niedrigrisikogruppe wichtig. Hodentumore im Stadium I mit zusätzlichem Nachweis einer Rete-testis-Infiltration und einer Tumorgöße von über 4 cm Durchmesser gehören zur Hochrisikogruppe. Das 5-Jahres-Rezidivrisiko liegt hier bei 32 %. Dem gegenüber findet sich bei Seminomen in der Niedrigrisikogruppe (keine Rete-testis-Infiltration und Tumorgöße <4 cm) ein 5-Jahres-Rezidivrisiko von 12 %.

Das MRC (Medical Research Council) und die EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) führten von 1996–2001 eine

gemeinsame randomisierte Studie bei Hodentumorpapienten mit reinem Seminom im Stadium I durch. Insgesamt nahmen 1477 Seminompapienten aus 14 Ländern teil. In der Studie wurde im adjuvanten Ansatz die retroperitoneale Strahlentherapie mit der Chemotherapie mit einem Zyklus (entsprechend einer Infusionsgabe) Carboplatin der Dosierung AUC7 verglichen.

Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 4 Jahren konnte zwischen beiden Behandlungsarmen kein Unterschied hinsichtlich Rezidivrate und rezidivfreier Überlebenszeit beobachtet werden. Seminompapienten im Carboplatin-

■ Tab. 1.10 Therapie des Seminoms Stadium I

Prognosegruppe	Therapie
Hochrisiko	Radiatio 20 Gy (parakaval/para-aortal; 10x2 Gy) oder Chemotherapie 1 Zyklus Carboplatin (AUC7) Alternative: Surveillance
Niedrigrisiko	Surveillance Alternative: Radiatio 20 Gy (parakaval/para-aortal; 10x2 Gy) oder Chemotherapie 1 Zyklus Carboplatin (AUC7)

■ Tab. 1.9 IGCCCG-Klassifikation

Prognose	Nichtseminom	Seminom
Gut	Primärtumor im Hoden oder extragonadaler Tumor und Lymphknotenmetastasen und/oder Lungenmetastasen und Serummarker S0–S1	Jede Tumorprimärlokalisation Jeder Serummarker Lymphknotenmetastasen und/oder Lungenmetastasen
Intermediär	Primärtumor im Hoden oder extragonadaler Tumor und Lymphknotenmetastasen und/oder Lungenmetastasen und Serummarker S2	Jede Tumorprimärlokalisation Jeder Serummarker Nichtpulmonale Metastasen (Leber, Knochen, ZNS, Intestinum)
Schlecht	Primärtumor im Mediastinum und/oder Nichtpulmonale Metastasen (Leber, Knochen, ZNS, Intestinum) und/oder Serummarker S3	

Behandlungsarm zeigten insgesamt ein besseres Allgemeinbefinden und folglich einen geringeren Arbeitsausfall im Vergleich zur Gruppe mit adjuvanter Strahlentherapie.

Aktuelle Daten der ASCO aus dem Jahr 2008 bestätigen die zuvor erhobenen Ergebnisse. Die aktuelle mediane Nachbeobachtungszeit betrug 6,5 Jahre. Zwischen den beiden Behandlungsarmen konnte kein Unterschied in der rezidivfreien Überlebenszeit nachgewiesen werden (Fogarty et al. 2008).

Seminom Stadium II

Tab. 1.11 Therapie des Seminoms Stadium II

Stadium	Therapie
IIA	Radiatio 30 Gy (parakaval/paraaortal/ipsilateral iliaca)
IIB	Radiatio 36 Gy (parakaval/paraaortal/ipsilateral iliaca) oder Chemotherapie 3 Zyklen PEB, alternativ: 4 Zyklen EP
IIC	Chemotherapie 3 Zyklen PEB, alternativ: 4 Zyklen EP

PEB Cisplatin, Etoposid, Bleomycin; EP Etoposid und Cisplatin

Seminom Stadium III

Tab. 1.12 Therapie des Seminoms Stadium III

Prognosegruppe	
Gute Prognose	
<ul style="list-style-type: none"> – Jede Tumorprimärlokalisation – Jeder Serummarker – Lymphknotenmetastasen und/oder Lungenmetastasen 	<ul style="list-style-type: none"> – Chemotherapie 3 Zyklen PEB – alternativ: 4 Zyklen EP
Intermediäre Prognose	
<ul style="list-style-type: none"> – Jede Tumorprimärlokalisation – Jeder Serummarker – Nichtpulmonale Metastasen (Leber, Knochen, ZNS, Intestinum) 	<ul style="list-style-type: none"> – Chemotherapie 4 Zyklen PEB

PEB Cisplatin, Etoposid, Bleomycin; EP Etoposid und Cisplatin

1.4.3 Therapie des Nichtseminoms

Nichtseminom Stadium I

Für die Therapieentscheidung im Stadium I ist die histologische Einteilung des Nichtseminoms in eine Hoch- und Niedrigrisikogruppe wesentlich. Hodentumore im Stadium I mit zusätzlichem Nachweis einer Lymph- oder Gefäßinvasion gehören zur Hochrisikogruppe und haben ein Rezidivrisiko von 48 %. Bei Nichtseminomen in der Niedrigrisikogruppe (keine Lymph- oder Gefäßinvasion) liegt das Rezidivrisiko bei 14–22 %.

Tab. 1.13 Therapie des Nichtseminoms Stadium I

Prognosegruppe	Therapie
Hochrisiko	Chemotherapie 2 Zyklen PEB
	Alternative nur bei Kontraindikation: – Surveillance oder – NS-RLA
Niedrigrisiko	Surveillance
	Alternative nur bei Kontraindikation: – Chemotherapie 2 Zyklen PEB oder – NS-RLA

NS-RLA Nervschonende retroperitoneale Lymphadenektomie; PEB Cisplatin, Etoposid, Bleomycin

Nichtseminom Stadium II

Für die Therapieentscheidung (Tab. 1.14) im Stadium IIA ist der Nachweis von Hodentumormarkern im Serum sehr wichtig. Markerpositive Nichtseminome im Stadium IIA sollten in der Regel mit einer Chemotherapie von 3 Zyklen PEB behandelt werden. Hingegen können markernegative Nichtseminome im Stadium IIA nach zwei verschiedenen Therapieoptionen behandelt werden.

Tab. 1.14 Therapie des Nichtseminoms Stadium II

Stadium	Therapieoptionen		
IIA, markernegativ	1. sofortige NS-RLA		
	2. zunächst keine Therapie, dann Restaging nach 6 Wochen		
	Progression der LK-Größe + markernegativ ↓ NS-RLA	Unveränderte LK-Größe + markernegativ ↓ NS-RLA	Regression der LK-Größe + markernegativ ↓ Surveillance
	Progression der LK-Größe + Markeranstieg ↓ 3 Zyklen PEB		
IIA, markerpositiv	Chemotherapie: 3 Zyklen PEB		
IIB	Chemotherapie: 3 Zyklen PEB		
IIC	Chemotherapie: 3 Zyklen PEB		

LK Lymphknoten; NS-RLA Nervschonende Retroperitoneale Lymphadenektomie; PEB Cisplatin, Etoposid, Bleomycin

Nichtseminom Stadium III

Tab. 1.15 Therapie des Nichtseminoms Stadium III

Prognosegruppe	Chemotherapie
Gute Prognose	
Primärtumor im Hoden oder extra-gonadaler Tumor und Lymphknotenmetastasen und/oder Lungenmetastasen und Serummarker S0–S1	3 Zyklen PEB Alternativ: 4 Zyklen EP
Intermediäre Prognose	
Primärtumor im Hoden oder extra-gonadaler Tumor und Lymphknotenmetastasen und/oder Lungenmetastasen und Serummarker S2	4 Zyklen PEB
Schlechte Prognose	
Primärtumor im Mediastinum und/oder Nichtpulmonale Metastasen (Leber, Knochen, ZNS, Intestinum) und/oder Serummarker S3	4 Zyklen PEB Alternativ: 4 Zy- klen PEI (VIP)

PEB Cisplatin, Etoposid, Bleomycin; PEI Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid; VIP Vinblastin, Ifosfamid, Cisplatin

1.5 Harnblasentumore

1.5.1 Oberflächlicher Harnblasentumor – intravesikale Therapie

Rezidiv- und Progressionsrisiko

Zur Beurteilung des Rezidiv- und Progressionsrisikos wird der oberflächliche Harnblasentumor in drei Risikogruppen eingeteilt. Für eine Einschätzung des Harnblasentumors in eine Niedrig-, Intermediär- und Hochrisikogruppe hat die EORTC auf der Basis von Metaanalysen 6 Faktoren definiert:

- Anzahl der Blasentumore
- Tumorgöße
- Nachweis eines Rezidivtumors
- Tumorstadium
- Tumordifferenzierung
- Vorliegen eines CIS

Die Arbeitsgruppe um Sylvester (Babjuk 2008) und die EORTC-Gruppe haben einen Blasenkalkulator für oberflächliche Harnblasentumore entwickelt. Mit diesem klinisch einfach anwendbaren Algorithmus sollen für Patienten mit oberflächlichem Blasen-tumor ein individuelles Rezidiv- und Progressionsrisikoprofil vorhergesagt werden.

Tab. 1.16 Punktzahlgewichtung der einzelnen Risikofaktoren

Risikofaktor	Punktzahlgewichtung	
	Rezidivrisiko	Progressionsrisiko
Tumoranzahl		
1	0	0
2–7	3	3
≥8	6	3
Tumordurchmesser		
>3 cm	0	0
≥3 cm	3	3
Tumorrezidivrate		
Kein Rezidiv	0	0
≤1 Rezidiv/Jahr	2	2
≥1 Rezidiv/Jahr	4	2
CIS		
Nein	0	0
Ja	1	6
Tumorausbreitung		
Ta	0	0
T1	1	4
Tumordifferenzierung		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Gesamtpunktzahl	0–17	0–23

Tab. 1.17 Berechnung des Rezidiv- und Progressionsrisikos mittels Punktzahlgewichtung der einzelnen Risikofaktoren (Mod. nach EAU-Leitlinien 2008)

Risiko-score	Rezidivwahrscheinlichkeit		Risikogruppe Rezidiv
	nach Jahr 1	nach Jahr 5	
0	15	31	Niedrig
1–4	24	46	Intermediär
5–9	38	62	Intermediär
10–17	61	78	Hoch
Progressions-score	Progressionswahrscheinlichkeit		Risikogruppe Progression
	nach Jahr 1	nach Jahr 5	
0	0,2	0,8	Niedrig
2–6	1	6	Intermediär
7–13	5	17	Intermediär
14–23	17	45	Hoch

Adjuvante intravesikale Chemo- und Immuntherapie

Einmalige postoperative intravesikale Chemotherapie nach TUR-B

Nach den EAU-Leitlinien wird für alle Blasen-tumorpatienten nach TUR-B eine einmalige intravesikale Chemotherapie innerhalb von 24 Stunden postoperativ empfohlen, um das Rezidivrisiko zu senken. Bei fraglicher intra- oder extraperitonealer Blasenperforation ist eine intravesikale Chemotherapie kontraindiziert.

Fortführende postoperative intravesikale Chemo- oder Immuntherapie nach TUR-B

Eine postoperative Fortführung der intravesikalen Chemo- oder Immuntherapie ist vom jeweiligen Rezidiv- bzw. Progressionsrisiko des Patienten abhängig (Tab. 1.18).

Der EORTC-Blasenkalkulator ist auf <http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator> abrufbar. Eine Risikoprofilabschätzung kann aber mittels klassischer Tabellen (Tab. 1.16, Tab. 1.17) vorgenommen werden.

Tab. 1.18 Intravesikale Chemo- oder Immuntherapie nach TUR-B

Risikoprofil	Therapieform
Rezidivrate niedrig Progression niedrig	Keine Instillation
Rezidivrate intermediär oder hoch Progression intermediär	Intravesikale Chemotherapie (Wochenschema) für 6–12 Monate oder Intravesikale BCG-Therapie (6 Wochen Induktion plus Erhaltungstherapie für mindestens 12 Monate bis optimal 36 Monate)
Rezidivrate intermediär oder hoch Progression hoch	Intravesikale BCG-Therapie (6 Wochen Induktion plus Erhaltungstherapie für mindestens 12 Monate bis optimal 36 Monate)

Intravesikale Chemotherapie

Mitomycin, Epirubicin oder Doxorubicin können für die intravesikale Chemotherapie eingesetzt werden und haben eine äquieffektive Wirkung. Die Limitierung der intravesikalen zytostatischen Therapie liegt in der geringen Penetration der Zytostatika in die Blasenschleimhaut.

Therapieschema

Nach Empfehlung der EAU-Leitlinien sollte zur Therapieoptimierung vor intravesikaler Chemotherapie eine Urinalkalisierung mit Natriumhydrogencarbonat (z. B. bicaNorm®) erfolgen. Zur Harnalkalisierung werden am Abend vor der intravesikalen Chemotherapie, am Therapietag morgens und 30 min vor Instillationstherapie je-

weils 2 g Natriumhydrogencarbonat oral appliziert (Tab. 1.19).

Nebenwirkungen von Mitomycin

Tab. 1.20 Nebenwirkungsverteilung

Häufigkeit (%)	
1–10	<1
Blasenentzündung	Nekrotisierende Zystitis
Irritative Miktions-symptomatik (Dysurie, Pollakisurie, Nykturie)	Allergische (eosinophile) Zystitis
Hämaturie	Stenosen der ableitenden Harnwege
Allergische Hautreaktion (Exanthem, Kontaktdermatitis, Palmar-, Plantarerythem)	Blasenkapazitätsminderung

Intravesikale Immuntherapie mit Bacillus Calmette Guérin

Die wichtigsten Bacillus Calmette Guérin(BCG)-Stämme sind Connaught, Pasteur, RIVM, Tice und Moreau. BCG infiltriert die Harnblasenschleimhaut und führt zu einer Granulombildung mit Invasion von Granulozyten und T-Lymphozyten. Bei dieser Entzündungsreaktion werden nicht nur Mykobakterien, sondern auch Tumorzellen abgebaut. Dabei werden Tumorzellepitope freigesetzt, die vom Immunsystem als »fremde Epitope« erkannt werden. Es kommt zu einer Autoimmunisierung mit Antikörperbildung vom IgG- und IgA-Typ gegen die Blasetumorzellen. Als weiterer Wirkmechanismus wird die Bildung von BCG-aktivierten Killerzellen postuliert.

Tab. 1.19 Chemotherapie: Dosierungen und Anwendungszeiträume

Substanz	Dosis	Instillationsdauer (h)	Instillationsintervall
Mitomycin	40 mg/40 ml NaCl 0,9 %	2	8xwöchentlich, dann 10xmonatlich
Doxorubicin	50–80 mg/50 ml NaCl 0,9 %	2	8xwöchentlich, dann 10xmonatlich
Epirubicin	50–80 mg/50 ml NaCl 0,9 %	2	8xwöchentlich, dann 10xmonatlich

Kontrollzystoskopie oder TUR-Probebiopsie sollten in definierten Intervallen erfolgen

Therapieschema (BCG)

Tab. 1.21 Immuntherapie: Dosierungen und Anwendungszeiträume

Substanz	Dosis	Instillationsdauer (h)	Instillationsintervall
BCG Stamm-RIVM	2×10^8 bis 3×10^9 CFU in 50 ml NaCl 0,9 %	2	6×wöchentlich, dann 3×wöchentlich nach 3, 6, 12, 18, 24, 30 und 36 Monaten

Kontrollzystoskopie oder TUR-Probebiopsie sollten in definierten Intervallen erfolgen

Nebenwirkungen von BCG

Tab. 1.22 Nebenwirkungsverteilung

Häufigkeit (%)		
>10	1-10	<1
Übelkeit	Fieber >38°C	Miliare Pneumonie
Blasentzündung		Reiter-Syndrom (Konjunktivitis, Arthritis, Zystitis)
Erhöhte Miktionsfrequenz und Miktions-schmerzen		Hepatitis
Asymptomatische bakterielle Prostatitis		Hautveränderungen (Exantheme, Abszesse)
Fieber <38°C, grippeähnliche Symptome, Unwohlsein		Orchitis, Epididymitis, symptomatische granuloma-töse Prostatitis
		Sepsis

Tab. 1.23 Nebenwirkungsmanagement der BCG Therapie

Symptome	Therapieoptionen
Blasenirritation <48 h	Symptomatisch
Blasenirritation >48 h	Unterbrechung BCG-Behandlung, Urinkultur, Fluorochinolonbehandlung (falls kein kompletter Rückgang der Symptomatik nach 10 Tagen: tuberkulostatische Therapie mit Isoniazid für 3 Monate und Abbruch der BCG-Behandlung)
Bakterielle Harnwegsinfektion	Unterbrechung der BCG-Behandlung, Antibiose bis Normalisierung des Urinbefunds
Symptomatische Prostatitis, Epidi-dymitis oder Orchitis	Unterbrechung der BCG-Behandlung, ggf. tuberkulostatische Therapie mit Isoniazid und Rifampicin für 3–6 Monate und Abbruch der BCG-Behandlung
Fieber <38,5°C für <48 h	Symptomatisch, z. B. Paracetamol
Hautausschlag, Gelenkaffektion, Reiter-Syndrom	Unterbrechung der BCG-Behandlung, Antihistaminika bzw. nichtsteroidale Anti-phlogistika falls darunter keine Besserung: tuberkulostatische Therapie mit Isoniazid für 3 Monate und Abbruch der BCG-Behandlung
Systemische BCG-Reaktion ohne Zeichen eines septischen Schocks	Abbruch der BCG-Behandlung, tuberkulostatische Dreifachtherapie über 6 Monate durch Infektiologen
Systemische BCG-Reaktion mit Zei-chen eines septischen Schocks	Abbruch der BCG-Behandlung, Hochdosiskortisontherapie und sofortige tuberkulo-statische Dreifachtherapie durch Infektiologen

1.5.2 Fortgeschrittenes Harnblasenkarzinom

Therapieübersicht

Die mediane Überlebenszeit des unbehandelten metastasierten Urothelkarzinoms beträgt knapp 6 Monate. Obwohl zahlreiche Chemotherapiekombinationen in den vergangenen 40 Jahren geprüft wurden, konnte allenfalls in selektierten Untergruppen eine längerfristige Remission erreicht werden.

Neben der Indikation für das metastasierte inoperable Blasenkarzinom wurde die systemische Chemotherapie bereits vor 25 Jahren als adjuvante Therapie vor (neoadjuvant) bzw. nach (adjuvant) definitiver Therapie durch die radikale Zystektomie oder Strahlentherapie eingesetzt. Die 5-Jahres-Überlebensraten nach alleiniger radikaler Zystektomie beim wandüberschreitenden Harnblasenkarzinom (pT3–pT4) liegen für Patienten ohne Lymphknotenbefall zwischen 50 und 70 %. Bei Befall nur eines regionalen Lymphknotens sinkt die progressionsfreie 5-Jahres-Überlebensrate bereits auf unter 30 %. Sind mehrere Lymphknoten befallen, steigt die Wahrscheinlichkeit einer systemischen Tumorprogression bis auf 90 % an.

Chemotherapie des lokal fortgeschrittenen, operablen Blasenkarzinoms

Neoadjuvante Chemotherapie

Die Rolle der neoadjuvanten Chemotherapie beim muskelinvasiven Harnblasenkarzinom wurde im Rahmen einer erweiterten Metaanalyse untersucht. Basierend auf den individuellen Daten von 3005 Patienten aus 11 randomisierten kontrollierten Studien konnte eine signifikant höhere 5-Jahres-Überlebensrate von 50 % für die neoadjuvant vorbehandelte Gruppe gegenüber 45 % für die Patienten mit alleiniger Zystektomie bzw. Strahlentherapie gezeigt werden (HR=0,86; p=0,003). Für die Subgruppenanalyse der Studien mit Cisplatin-Monotherapie konnte dieser Überlebensvorteil bei 376 Patienten allerdings nicht bestätigt werden (ABC Meta-analysis Collaboration 2005a).

Adjuvante Chemotherapie

Insgesamt wurden 6 randomisierte prospektive, adjuvante Studien einer Metaanalyse des Medical Research Councils in England unterzogen. Die Er-

gebnisse basieren auf den individuellen Daten von 491 Patienten. Die gepoolte Analyse zeigt einen absoluten Überlebensvorteil nach 3 Jahren von knapp 9 % (50 % in der alleinigen zystektomierten Kontrollgruppe vs. 59 % in der adjuvanten Gruppe) und eine ebenso signifikante Risikoreduktion von 25 %. In der Subgruppenmetaanalyse bei lymphknotenpositiven Blasenkarzinomen scheint der klinische Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie noch erheblich über der gezeigten 9 %igen Überlebensverbesserung zu liegen (ABC Meta-analysis Collaboration 2005b).

Fazit: Sowohl die neoadjuvanten als auch die adjuvanten Studien wurden in der Metaanalyse aufgrund ihres unzulänglichen Studiendesigns und der mangelhaften statistischen Auswertungen kritisiert. Die aktuellen Studiendaten erlauben keine definitive Aussage, welche der beiden Chemotherapieformen einen tatsächlichen Nutzen für den Patienten bietet. Die aktuellen EAU-Leitlinien folgern aus den ABC-Metaanalyse, dass eine neoadjuvante Cisplatin-haltige Kombinationschemotherapie bei muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen in Betracht gezogen werden sollte (grade of recommendation: A).

Chemotherapie des metastasierten, inoperablen Blasenkarzinoms

Die mediane Überlebenszeit des unbehandelten metastasierten Urothelkarzinoms beträgt weniger als 6 Monate. Die Kombinationstherapie mit MVAC (Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin und Cisplatin) galt für über ein Jahrzehnt als Goldstandard in der systemischen Chemotherapie des Urothelkarzinoms. Die bislang einflussreichste Phase-III-Studie zur Behandlung des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms wurde Ende der 1990er-Jahre unter Beteiligung von weltweit 99 Zentren aus 19 Ländern durchgeführt.

In dieser prospektiven randomisierten Studie wurde die Kombination Gemcitabin/Cisplatin (GC) gegenüber MVAC bei 405 Patienten mit metastasiertem bzw. lokal fortgeschrittenem inoperablem Urothelkarzinom untersucht. Etwa 18 Monate nach Randomisierung des letzten Patienten ergab die Auswertung keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Gesamtüberlebenszeit (Median GC 13,8 und MVAC 14,8 Monate) bzw. hinsichtlich

der tumorprogressionsfreien Überlebenszeit (median 7,4 Monate für beide Therapiearme).

Obwohl die Fallzahl dieser Studie lediglich für den Nachweis einer Überlegenheit in der Überlebenszeit von GC gegenüber MVAC ausgelegt war, haben die nahezu deckungsgleichen Überlebenskurven von jeweils über 200 Patienten zu einer allgemeinen Akzeptanz der GC-Kombinationstherapie als neuen Standard geführt, was vor allem auf die geringere Nebenwirkungsrate der Zweifachtherapie gegenüber MVAC zurückzuführen ist.

Die häufigsten Nebenwirkungen in der Studie GC vs. MVAC waren erwartungsgemäß hämatologischer Natur mit Grad-III/IV-Anämie (MVAC 18 vs. GC 27 %) und Thrombopenie (MVAC 21 vs. GC 57 %). Demgegenüber traten unter der MVAC-Therapie signifikant häufiger Grad-III/IV-Neutropenien (GC 71 vs. MVAC 82 %) mit Episoden neutropenischer Sepsis (GC 1 vs. MVAC 12 %) bzw. fieberhafter Neutropenie (GC 2 vs. MVAC 14 %) auf. Die aktuellen Langzeitergebnisse zeigten eine 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 13 % für GC und 15 % für MVAC (Von der Maase et al. 2005).

Zweitlinientherapie

Vinflunin

Vinflunin ist ein bifluoriniertes Vincaalkaloid. Es blockiert die Tubulinaggregation im Spindelzellsystem, inhibiert die Mitose und induziert letztlich den programmierten Zelltod. Im Vergleich zu den klassischen Vincaalkaloiden Vinorelbine und Vincristine ist Vinflunin gut nierenverträglich und kann auch bei einer Kreatinin-Clearance von <60 ml/min eingesetzt werden. In der multizentrischen, offenen, kontrollierten, randomisierten Phase-III-Studie wurden 370 Cisplatin-vorbehandelte Blasen-tumorpatienten mit Vinflunin plus BSC (beste unterstützende Therapie) und 117 Patienten mit BSC im Verhältnis 2:1 randomisiert. Die empfohlene Dosierung beträgt 320 mg Vinflunin/m² KO als 20-minütige Infusion alle drei Wochen. Die Gruppe mit Vinflunin plus BSC zeigte eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 6,9 Monaten und die Placebogruppe mit BSC allein lag bei 4,6 Monaten [HR 95 %CI: 0,88 (0,69–1,12); p=0,28]. Die Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit von 2,3 Monaten im Verumarm war allerdings statistisch nicht signifikant. Retrospektiv erfüllten jedoch 13 Patienten

nicht die Einschlusskriterien, da sie unter Cisplatin keine klinische Progression aufwiesen. Eine erneute statistische Auswertung mit Ausschluss der 13 Blasen-tumorpatienten ergab nun eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 6,9 Monaten für die Vinflunin-plus-BSC-Gruppe und 4,3 Monate für die BSC-Gruppe allein. Die Differenz von 2,6 Monaten war nun statistisch signifikant [HR 95 %CI: 0,78 (0,61–0,99); p=0,04]. Zudem zeigte sich ein statistisch signifikanter Einfluss auf das progressionsfreie Überleben (»progression free survival«, PFS). Das mediane PFS betrug 3,0 Monate (Vinflunin plus BSC) gegenüber 1,5 Monaten (BSC) (p=0,0012). In der Patientgruppe mit Vinflunin plus BSC imponierten Grad-III/IV-hämatologische Toxizitäten mit 54,6 % Neutropenie, 17,3 % Anämie, 4,9 % Thrombozytopenie und 6,7 % febriler Neutropenie. Nicht-hämatologische Grad-III/IV-Toxizitäten waren das Fatigue-Syndrom (15,8 %) und die Obstipation (15,3 %). Auf dem ASCO-Kongress 2008 in Chicago wurde die Studie als palliative Zweitlinientherapie aufgrund der hohen Grad-III/IV-Toxizitäten kritisiert. Vinflunin erhielt im Herbst 2009 von der EMEA die offizielle Zulassung als Zweitlinientherapie zur Behandlung von Cisplatin-vorbehandelten, fortgeschrittenen oder metastasierten Blasen-tumorpatienten.

Paclitaxel und Gemcitabin

Die Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie konnte auf dem ASCO-Kongress im Jahr 2008 eine Phase-III-Studie (AUO AB 20/99) mit der Zweierkombination aus Gemcitabin und Paclitaxel als Zweitlinientherapie vorstellen. In der randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie wurden Cisplatin-vorbehandelte, metastasierte Urothelkarzinompatienten entweder mit Gemcitabin/Paclitaxel als temporäre Applikation mit 6 Zyklen oder als Erhaltungstherapie bis zur Tumorprogression behandelt. Die Randomisierung erfolgte entsprechend Schema A (3-Wochen-Schema: Gemcitabin 1000 mg/m² an den Tagen 1 und 8; Paclitaxel 175 mg/m² am Tag 1, Dauer 6 Zyklen) oder Schema B (2-Wochen-Schema: Gemcitabin 1250 mg/m² am Tag 1; Paclitaxel 120 mg/m² am Tag 2, Erhaltungstherapie bis zur Tumorprogression). Die Gesamtansprechrate der insgesamt 57 auswertbaren Blasen-tumorpatienten betrug in der Gruppe A

mit temporärer Applikation 34,5 % und in der Gruppe B mit Erhaltungstherapie 50 %. Die mediane progressionsfreie Zeit lag bei Patienten mit temporärer Applikation (Schema A) bei 3,7 Monaten und bei Patienten mit Erhaltungstherapie (Schema B) bei 3,5 Monaten (log-rank $p=0,55$). Die mediane tumorspezifische Überlebenszeit betrug 7,1 Monate für die Patientengruppe A und 8,0 Monate für die Patientengruppe B mit kontinuierlicher Chemotherapie (log-rank $p=0,36$). Die Unterschiede zwischen temporärer und kontinuierlicher Applikation bezüglich der medianen progressionsfreien und tumorspezifischen Überlebenszeit waren statistisch nicht signifikant, weshalb die kontinuierliche Erhaltungstherapie mit Gemcitabin/Paclitaxel zusammenfassend keinen zusätzlichen Gewinn zeitigt. In der Subgruppenanalyse konnten zwei Patientengruppen definiert werden, die insbesondere von der Zweitlinientherapie mit Gemcitabin/Paclitaxel profitieren:

- Patienten mit ausschließlich Lymphknotenmetastasen und
- Patienten, die in der Erstlinientherapie mit Cisplatin-haltiger Chemotherapie eine dauerhafte Gesamtansprechrate von mindestens 18 Monaten aufweisen.

Insgesamt bewerten die Autoren das Gemcitabin/Paclitaxel-3-Wochenschema (Gemcitabin 1000 mg/m² an den Tagen 1 und 8; Paclitaxel 175 mg/m² am Tag 1) als eine effektive Zweitlinientherapie bei mit Cisplatin vorbehandelten und metastasierten Blasenkarzinompatienten (Albers et al. 2008, Fechner et al. 2006).

Studien mit Pemetrexed

In einer aktuellen amerikanischen Multicenter-Phase-II-Studie wurde Pemetrexed (Alimta®) als Zweitlinientherapie bei 47 metastasierten Blasen-tumorpatienten untersucht. Die Gesamtansprechrate lag bei 27,7 %, dabei imponierten 10 Studienpatienten (21,3 %) mit einer partiellen und 3 Patienten (6,4 %) mit einer kompletten Remission. Die mediane Überlebenszeit betrug 9,6 Monate (95 % KI: 5,1–14,6 Monate; Sweeney et al. 2006). Pemetrexed hat von der EMEA keine Zulassung als Zweitlinientherapie zur Behandlung von Cisplatinvorbehandelten, fortgeschrittenen oder metastasierten Blasen-tumorpatienten.

Zusammenfassend zeigt **Tab. 1.24** eine Übersicht der wichtigsten Phase-I/II-Studien zur Second-line-Chemotherapie beim metastasierten Blasenkarzinom.

Tab. 1.24 Zweitlinien-Chemotherapeutika beim metastasierten Blasenkarzinom (Auswahl)

Therapie	Anzahl Patienten	Gesamtansprechrate (%)	Medianes Gesamtüberleben (Monate)	Publikation
Docetaxel/Ifosfamid	22	25	4	Krege 2001
Gemcitabin/Ifosfamid	23	22	4,8	Lin 2007
Gemcitabin/Paclitaxel	41	60	14,4	Sternberg 2001
Gemcitabin/Paclitaxel	27	44	13	Fechner 2006
Ifosfamid/Cisplatin/Gemcitabin	49	41	NR	Pagliario 2002
Methotrexat/Paclitaxel	20	32	5	Bellmunt 2002
Paclitaxel/Carboplatin	44	16	6	Vaishampayan 2005
Paclitaxel/Methotrexat/Cisplatin	25	40	NR	Tu 1995
Pemetrexed	47	27	9,6	Sweeney 2006
Vinflunin	148	15	8,2	Vaughn 2009

1.6 Peniskarzinom

1.6.1 Epidemiologie und Risikofaktoren

In Europa und in den Vereinigten Staaten liegt die Inzidenz bei weniger als 1 auf 100.000 Männer.

Tab. 1.25 Peniskarzinom: Risikofaktoren, Präkanzerosen und Pseudokanzerosen

Risikofaktoren	Präkanzerosen		Pseudokanzerosen
	obligat	fakultativ	
<ul style="list-style-type: none"> – Phimose – Mangelnde Hygiene – Chronische Balanitis – Assoziation mit HPV-Infektionen der Subtypen 16 und 18 (50 % aller Peniskarzinome) 	<ul style="list-style-type: none"> – Morbus Bowen – Erythroplasia de Queyrat – Leukoplakie 	<ul style="list-style-type: none"> – Balanitis xerotica obliterans – Hyperkeratose mit Verhornung 	Differenzialdiagnose: <ul style="list-style-type: none"> – Buschke-Löwenstein-Tumor

1.6.2 TNM-Klassifikation

Tab. 1.26 TNM-Klassifikation (UICC 2002)

Stadium	Beschreibung
pT	
pTx	Primärtumor kann nicht bestimmt werden
pT0	Kein Hinweis auf Primärtumor
pTis	Carcinoma in situ
pTa	Nichtinvasives verruköses Karzinom
pT1	Invasion subepitheliales Bindegewebe
pT2	Invasion Corpus spongiosum oder Corpus cavernosum
pT3	Invasion Urethra oder Prostata
pT4	Invasion umgebender Organe
pN	
pNx	Lymphknotenstatus kann nicht bestimmt werden
pN0	Keine Lymphknotenmetastasen
pN1	Inguinal eine Lymphknotenmetastase
pN2	Inguinal multiple oder bilaterale Lymphknotenmetastasen
pN3	Tiefe inguinale oder pelvine Lymphknotenmetastasen, unilateral oder bilateral
cM	
Mx	Metastasen können nicht bestimmt werden
M0	Keine Metastasen
M1	Fernmetastasen

Bemerkung: Bei der Erstdiagnose eines Peniskarzinoms zeigen sich in ca. 58 % (20–96 %) der Fälle klinisch palpable inguinale Lymphknoten. In über 50 % der Fälle handelt es sich jedoch um eine entzündliche Genese und keine Lymphknotenmetastasen.

1.6.3 Therapie des Peniskarzinoms

Tab. 1.27 Therapieoptionen nach den EAU-Leitlinien 2009

Stadium	Therapieoption
Primärtumor	
Intraepitheliale Neoplasie, Cis	Organerhaltende Therapie: – Lasertherapie, Kryotherapie, photodynamische Therapie, lokale Exzision, Imiquimod-5%-Creme (Aldara®), 5-Fluorouracil-Creme (Efudix®)
pTaG1–pT1G1	Organerhaltende Therapie: – Lasertherapie, lokale Exzision
pT1G2–3	Organerhaltende Therapie: – Lasertherapie, lokale Exzision, Glansekтомie – Radiotherapie in selektionierten Fällen: Tumorausdehnung <4 cm
pT2 (Glans)	– Komplette Glansekтомie
pT2 (Korpus)	– Partielle oder totale Penisamputation – Radiotherapie in selektionierten Fällen: Tumorausdehnung <4 cm
pT3	– Partielle oder totale Penisamputation
pT4	Palliativer Therapieansatz (Stadium häufig mit Metastasen assoziiert) – palliative Radiatio oder – neoadjuvante Chemotherapie plus Penisamputation
Lymphknotenstatus	
Keine inguinal palpablen Lymphknoten: pTis, pTaG1–pT1G1	Surveillance
Keine inguinal palpablen Lymphknoten: pT1G2	– pT1G2pV0/pL0: Surveillance – pT1G2pV1/pL1: modifizierte inguinale Lymphadenektomie – Alternativ auch DSNB mit Isosulfanblau oder ^{99m} Tc-Schwefelkolloid (Sensitivität 71 %; bei positivem Befund: bilaterale inguinale Lymphadenektomie)
Keine inguinal palpablen Lymphknoten: ≥pT1G3	Bilaterale inguinale Lymphadenektomie 1) LK-Status inguinal – negativ: keine weitere Lymphadenektomie – positiv (2 Lymphknoten): pelvine Lymphadenektomie 2) Histologisch Nachweis von ≥2 Lymphknotenmetastasen nach radikaler Lymphadenektomie: Empfehlung adjuvanter Chemotherapie
Inguinal palpable Lymphknoten	1) Bilaterale inguinale Lymphadenektomie (präoperativ ggf. Antibiose) 2) LK-Status inguinal – negativ: keine weitere Lymphadenektomie – positiv (2 Lymphknoten): pelvine Lymphadenektomie 3) Histologischer Nachweis von ≥2 Lymphknotenmetastasen nach radikaler Lymphadenektomie: Empfehlung adjuvanter Chemotherapie
Fixierte inguinal palpable Lymphknoten	1) Neoadjuvante Chemotherapie: kein Standard vorhanden Kleine Studien mit: – Cisplatin und 5-Fluorouracil – Bleomycin, Methotrexat, Cisplatin – Ifosfamid, Paclitaxel, Cisplatin – Vincristin, Methotrexat, Bleomycin – Paclitaxel, Cisplatin, 5-Fluorouracil 2) Bilaterale inguinale Lymphadenektomie

1.6.4 Chemotherapie des metastasierten Peniskarzinoms

Derzeit gibt es keine Standardtherapie des metastasierten Peniskarzinoms. In Zusammenarbeit mit der AUO ist eine Registerstudie zur Chemothera-

pie des Peniskarzinoms in Vorbereitung. Weitere Informationen sind unter www.urologie.uni-rosstock.de/Peniskarzinom/peniskarzinom.htm erhältlich. ■ Tab. 1.28 gibt eine Übersicht über die bisher eingesetzten Therapieschemata.

■ Tab. 1.28 Chemotherapieschemata für das metastasierte Peniskarzinom

Therapieschema und Publikation	Dosierung (mg/m ²)	Zyklus	Bemerkungen
Cisplatin 5-Fluorouracil (Shammas et al. 1992)	100 1000	Tag 1 Tage 2–5 Wiederholung nach 3 Wochen	Kleine Studienzahl mit wenig Patienten Ansprechrate mäßig Keine komplette Remission
Cisplatin Methotrexat Bleomycin (Dexeus et al. 1991)	20 200 10	Tage 2–6 Tage 1, 15, 22 Tage 2–6 Wiederholung nach 4 Wochen	Komplette Remissionen in mehreren Studien beschrieben Hohe toxisitätsbedingte Mortalität (12,5 %)
Vincristin Methotrexat Bleomycin (Pizzocaro et al. 1998)	1 30 15	Tag 1 Tag 3 Tage 1, 2 Wiederholung nach 1 Woche	Kleine Studienzahl Etwa 50 % partielle Ansprechraten Hohe Toxizitätsraten
Paclitaxel Cisplatin 5-Fluorouracil (Pizzocaro et al. 2008)	120 50 1000	Tag 1 Tage 1, 2 Tage 2–5	Gute Ansprechraten mit teilweise kompletter Remission Milde Toxizitäten

Literatur

Nierentumor

- Escudier B, Eisen T, Stadler WM et al.; TARGET Study Group (2007a) Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 356(2): 125–34. Erratum in: *N Engl J Med* 2007; 357(2): 203
- Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P et al.; AVOREN Trial investigators (2007b) Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 370(9605): 2103–2111
- Hudes G, Carducci M, Tomczak P et al.; Global ARCC Trial (2007) Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 356(22): 2271–2281
- Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA et al (2009) EAU guideline on renal cell carcinoma, European Association of Urology
- Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M (2007) Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 20(1): 289–296
- Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, Reuter V, Russo P, Marion S, Mazumdar M (2004) Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 22(3): 454–463
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM, Figlin RA (2007) Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 356(2): 115–124
- Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al.; RECORD-1 Study Group (2008) Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 372(9637): 449–456
- Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al (2008) Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monother-

rapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 20;26(33): 5422-5428

Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J et al (2010) Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 28(6): 1061-1068

Prostatakarzinom

Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tanock IF (2008) Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 26(2): 242-245

De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JH, Shen L, Matthews P, Sartor AO, for the TROPIC Investigators (2010) Cabazitaxel or mitoxantrone with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with docetaxel: Final results of a multinational phase III trial (TROPIC). *J Clin Oncol* 28:15s, suppl; abstr 4508.

De Bono JS, Attard G, Reid AH et al (2008) Anti-tumor activity of abiraterone acetate (AA), a YP17 inhibitor of androgen synthesis, in chemotherapy naïve and docetaxel pre-treated castration resistant prostate cancer (CRPC) *J Clin Oncol* 26 (May 20 suppl): Abstract 5005

Diehl IJ, Seegenschmiedt H (2006) Therapie von Skelettmastasen. In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (Hrsg.) Kompendium Internistische Onkologie, 4. Aufl. Heidelberg: Springer 994-1014

Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP, Zattoni F; European Association of Urology.(2008) EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 53(1): 68-80. Review

Hussain M, Wolf M, Marshall E, Crawford ED, Eisenberger M (1994) Effects of continued androgen-deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report. *J Clin Oncol* 12(9): 1868-1875

Manni A, Bartholomew M, Caplan R et al. (1988) Androgen priming and chemotherapy in advanced prostate cancer: evaluation of determinants of clinical outcome. *J Clin Oncol* 6(9): 1456-1466

Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH et al. (2004) Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 351(15): 1513-1520

Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Chen B; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group (2002) A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 94(19): 1458-1468

Taylor CD, Elson P, Trump DL (1993) Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 11(11): 2167-2172

Hodentumor

Fogarty PJ, Stenning SP, MRC TE19, EORTC 30982 trial collaborators (2008) Radiotherapy versus carboplatin for stage I seminoma: updated analysis of the MRC/EORTC randomized trial (ISRCTN27163214). *J Clin Oncol* 26 (May 20 suppl): Abstract 2

Krege S, Beyer J, Souchon R et al. (2008a) European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): part I. *Eur Urol* 53(3): 478-496

Krege S, Beyer J, Souchon R et al. (2008b) European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): part II. *Eur Urol* 53(3): 497-513

Blasentumor

Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration (2005a) Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol* 48(2): 202-205

Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration (2005b) Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. *Eur Urol* 48(2): 189-199

Albers P, Siener R, Park S, Fechner G, Steiner U, Lehmann J, Heimbach D, Heidenreich A, Fimmers R (2008) Randomized phase III trial 2nd line gemcitabine/paclitaxel chemotherapy in patients with advanced bladder cancer: Temporary versus maintenance treatment (German Association of Urologic Oncology (AUO) Trial AB 20/99) *J Clin Oncol* 26 (May 20 suppl): Abstract 5030

Au JL, Badalament RA, Wientjes MG et al (2001) Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 18; 93(8): 597-604

Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R et al (2008) EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 54(2): 303-314

Bellmunt J, Cos J, Clèries R, Pérez M, Ribas A, Eres N, Murio JE, Margarit C, Baselga J (2002) Feasibility trial of methotrexate-paclitaxel as a second line therapy in advanced urothelial cancer. *Cancer Invest* 20(5-6): 673-85

Böhle A, Durek C, Schäfer I et al (1998) Die BCG-aktivierte Killerzelle: Untersuchung spezifischer Erkennungs- und Tötungsmechanismen zur Charakterisierung des Wirkprinzips der intravesikalen Immuntherapie mit Bacillus Calmette Guérin. *Akt Urol* 29: 175-187

Fechner G, Siener R, Reimann M, Kobalz L, Albers P; German Association Of Urologic Oncology (Auo) Bladder Cancer

- Study Group (2006) Randomised phase II trial of gemcitabine and paclitaxel second-line chemotherapy in patients with transitional cell carcinoma (AUO Trial AB 20/99). *Int J Clin Pract* 60(1): 27–31
- Krege S (2006) Intravesikale Therapie. In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (Hrsg.) *Kompendium Internistische Onkologie*, 4. Aufl. Heidelberg: Springer 1069–1075
- Krege S, Rembrink V, Börgermann C, Otto T, Rübben H (2001) Docetaxel and ifosfamide as second line treatment for patients with advanced or metastatic urothelial cancer after failure of platinum chemotherapy: a phase 2 study. *J Urol* 165(1): 67–71
- Lin CC, Hsu CH, Huang CY, Keng HY, Tsai YC, Huang KH, Cheng AL, Pu YS (2007) Gemcitabine and ifosfamide as a second-line treatment for cisplatin-refractory metastatic urothelial carcinoma: a phase II study. *Anticancer Drugs* 18(4): 487–491
- Pagliari LC, Millikan RE, Tu SM, Williams D, Daliani D, Papandreou CN, Logothetis CJ (2002) Cisplatin, gemcitabine, and ifosfamide as weekly therapy: a feasibility and phase II study of salvage treatment for advanced transitional-cell carcinoma. *J Clin Oncol* 20(13): 2965–2970
- Sternberg CN (2001) Second-line treatment of advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *Curr Opin Urol* 11(5): 523–529; Review
- Sweeney CJ, Roth BJ, Kabbinnar FF, Vaughn DJ, Arning M, Curiel RE, Obasaju CK, Wang Y, Nicol SJ, Kaufman DS (2006) Phase II study of pemetrexed for second-line treatment of transitional cell cancer of the urothelium. *J Clin Oncol* 24(21): 3451–3457
- Tu SM, Hossan E, Amato R, Kilbourn R, Logothetis CJ (1995) Paclitaxel, cisplatin and methotrexate combination chemotherapy is active in the treatment of refractory urothelial malignancies. *J Urol* 154(5): 1719–1722
- Vaishampayan UN, Faulkner JR, Small EJ, Redman BG, Keiser WL, Petrylak DP, Crawford ED (2005) Phase II trial of carboplatin and paclitaxel in cisplatin-pretreated advanced transitional cell carcinoma: a Southwest Oncology Group study. *Cancer* 104(8): 1627–1632
- Vaughn DJ, Srinivas S, Stadler WM et al (2009) Vinflunine in platinum-pretreated patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: results of a large phase 2 study. *Cancer* 115(18): 4110–4117
- Von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, Zimmermann A, Arning M (2005) Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 23(21): 4602–4608
- Hegarty PK, Rees RW, Borley NC, Ralph DJ, Minhas S (2008) Contemporary management of penile cancer. *BJU Int* 102(8): 928–932. Epub 2008 Jun 6.
- Pagliari LC, Crook J (2009) Multimodality therapy in penile cancer: when and which treatments? *World J Urol* 27(2): 221–225. Epub 2008 Aug 6
- Pizzocaro G, Nicolai N, Milani A (2009) Taxanes in combination with cisplatin and fluorouracil for advanced penile cancer: preliminary results. *Eur Urol* 55(3): 546–551. Epub 2008 Jul 14
- Pizzocaro G, Piva L (1988) Adjuvant and neoadjuvant vincristine, bleomycin, and methotrexate for inguinal metastases from squamous cell carcinoma of the penis. *Acta Oncol* 27(6b): 823–824
- Protzel C, Hakenberg OW (2009) Chemotherapy in patients with penile carcinoma. *Urol Int* 82(1): 1–7. Epub 2009 Jan 20
- Protzel C, Ruppig S, Milerski S, Klebingat KJ, Hakenberg OW (2009) The current state of the art of chemotherapy of penile cancer: Results of a nationwide survey of German clinics. *Urologe A*. 2009 Sep 24
- Shammas FV, Ous S, Fossa SD (1992) Cisplatin and 5-fluorouracil in advanced cancer of the penis. *J Urol* 147(3): 630–632

Peniskarzinom

- Dexeus FH, Logothetis CJ, Sella A et al. (1991) Combination chemotherapy with methotrexate, bleomycin, and cisplatin for advanced squamous cell carcinoma of the male genital tract. *J Urol* 146: 1284–1287

Sektion II Antineoplastische Substanzen

Kapitel 2	Zytostatika – 29
Kapitel 3	Hormone – 39
Kapitel 4	Target-Therapeutika – 45
Kapitel 5	Target-Therapeutika beim Nierenzellkarzinom – 51

Zytostatika

- 2.1 Zellzyklus – 30**

- 2.2 Klassifikation der Zytostatika – 30**
 - 2.2.1 Alkylantien – 30
 - 2.2.2 Platinanaloga – 30
 - 2.2.3 Interkalantien – 30
 - 2.2.4 Antibiotika – 31
 - 2.2.5 Antimetabolite – 31
 - 2.2.6 Mitosehemmer – 31
 - 2.2.7 Topoisomerasehemmer – 31

- 2.3 Substanzprofile der Zytostatika – 31**
 - 2.3.1 Bleomycin – 31
 - 2.3.2 Carboplatin – 31
 - 2.3.3 Cisplatin – 32
 - 2.3.4 Docetaxel – 33
 - 2.3.5 Doxorubicin (=Adriamycin) – 33
 - 2.3.6 Estramustinphosphat – 34
 - 2.3.7 Etoposid – 34
 - 2.3.8 Fluorouracil – 35
 - 2.3.9 Gemcitabin – 35
 - 2.3.10 Ifosfamid – 35
 - 2.3.11 Methotrexat – 36
 - 2.3.12 Mitoxantron – 36
 - 2.3.13 Paclitaxel – 36
 - 2.3.14 Pemetrexed – 37
 - 2.3.15 Vinblastin – 37
 - 2.3.16 Vinflunin – 37

- Literatur – 38**

2.1 Zellzyklus

Der Zellzyklus ist in zwei Phasen gegliedert: Nach der Mitose (Kernteilung) geht die Zelle in die Interphase (Zwischenphase) über. Die Interphase wird in die G₁-, S- und G₂-Phase unterteilt.

G1-Phase (Postmitotische Phase): Im Anschluss an die Mitose beginnt die Zelle erneut zu wachsen; neue Zellbestandteile wie Zytoplasma und Zellorganellen werden ergänzt. Zusätzlich werden für die nachfolgende Synthesephase wichtige »Reduplikationswerkzeuge« wie Histone, DNA-Polymerasen und Desoxyribonukleotid-Triphosphate produziert.

S-Phase (Synthesephase): Reduplikation der DNA.

G2-Phase (Postsynthesephase): Die Zelle wird auf die Mitose vorbereitet. Im Gewebe lösen sich die Zellkontakte zu den Nachbarzellen auf, die Zelle rundet sich ab und vergrößert sich durch Flüssigkeitsaufnahme. Es werden verstärkt RNA-Moleküle und zellteilungsspezifische Proteine synthetisiert.

M-Phase (Mitosephase): In dieser Phase findet die Teilung der Chromosomen, des Zellkerns und der Zelle statt. Die Mitose ist in die Phasen Prophase, Prometaphase, Metaphase, Anaphase und Telophase unterteilt.

G0-Phase (Ruhephase): Ausgereifte, nicht mehr teilungsfähige Zellen, die eine bestimmte Aufgabe innerhalb des Zellverbands wahrnehmen, verbleiben in der G₁-Phase, die daraufhin als G₀-Phase bezeichnet wird. Zu diesen Zellen zählen beispielsweise Muskel- und Nervenzellen. Einige Zelltypen verbleiben nach ihrer Ausdifferenzierung für Wochen oder Monate in der G₀-Phase, können aber dann wieder in die G₁-Phase zurückkehren und sich teilen. Dazu gehören Hepatozyten und Lymphozyten.

2.2 Klassifikation der Zytostatika

2.2.1 Alkylantien

Zytostatika: Ifosfamid, Cyclophosphamid, Estramustin

- Übertragung von Alkylgruppen auf die DNA führt zu deren Vernetzung. Die DNA kann sich während der Zellteilung nicht korrekt verdoppeln. Die Wirkung beruht also auf einer Hemmung der DNA-Replikation.
- Störung der Zellzyklusphase G1

2.2.2 Platinanaloga

Zytostatika: Cisplatin, Carboplatin, Oxaliplatin, Satraplatin

- Platinanaloga verursachen ebenfalls Quervernetzungen der DNA durch kovalente Bindung des Platinatoms an zwei Nukleinbasen. Die DNA kann sich während der Zellteilung nicht korrekt verdoppeln. Die Wirkung beruht also auf einer Hemmung der DNA-Replikation.
- Störung der Zellzyklusphase G1

2.2.3 Interkalantien

Zytostatika: Mitoxantron, Anthrazykline (Doxorubicin = Adriamycin und Epirubicin)

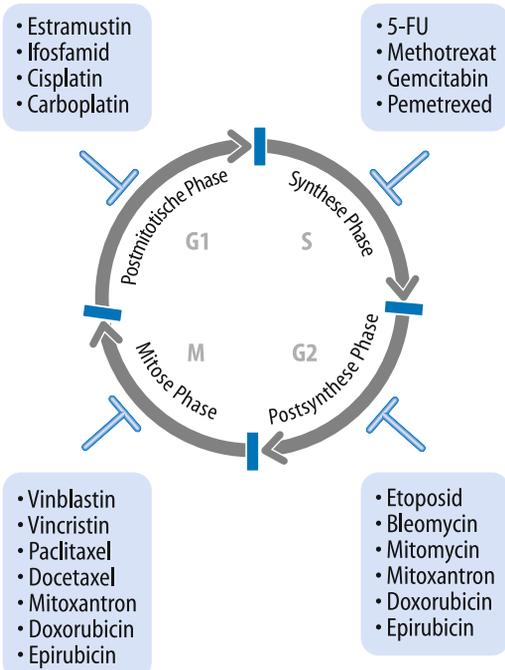


Abb. 2.1 Wirkung der Zytostatika auf den Zellzyklus. G1 postmitotische Phase, S Synthesephase, G2 postsynthetische Phase, M Mitosephase

2.3 · Substanzprofile der Zytostatika

- Interkalantien binden nicht kovalent zwischen den Basenpaaren der doppelsträngigen DNA und verhindern die Anbindung der Polymerasen, welche zu Replikation und Transkription der Erbsubstanz dienen.
- Störung der Zellzyklusphasen G1, G2 und M

2.2.4 Antibiotika

Zytostatika: Bleomycin, Mitomycin

- Isolierung der Substanzen teilweise aus Pilzen
- Die Wirkmechanismen sind unterschiedlich, meist DNA-Vernetzung durch Interkalation oder Alkylierung. Es handelt sich vorwiegend um Peptide, daher können bei der Anwendung allergische Reaktionen auftreten.
- Störung der Zellzyklusphasen G1, G2 und M

2.2.5 Antimetabolite

Folsäureantagonisten: Methotrexat, Pemetrexed

Pyrimidinanaloga: 5-Fluorouracil, Gemcitabin

Purinanaloga: Azathioprin

- Einbau von falschen Nukleotiden in DNA oder RNA
- Einbau von falschen Molekülen in den Stoffwechselkreislauf
- Zellen zeigen gegenüber der Kombination mit Antimetabolite und Strahlentherapie eine gesteigerte zytostatische Empfindlichkeit. 5-Fluorouracil ist aus diesem Grund die wichtigste Substanz in der Radiochemotherapie.
- Störung der Zellzyklusphase S

2.2.6 Mitosehemmer

Mikrotubulinhemmung: Vinblastin, Vincristin

Mikrotubulindestabilisation: Taxane (Paclitaxel, Docetaxel)

- Durch Hemmung oder Verstärkung der Polymerisation von Tubulin zu Mikrotubulin wird der Spindelapparat fehlerhaft konstruiert und die Mitose blockiert.
- Störung der Zellzyklusphase M

2.2.7 Topoisomerasehemmer

Topoisomerase-I-Hemmer: Topotecan

Topoisomerase-II-Hemmer: Etoposid

- Topoisomerasen I und II sind im Zellkern lokalisierte Enzyme, die gezielte und reversible Unterbrechungen im DNA-Strang herstellen und somit einen wichtigen Schritt für DNA-Replikation und -Transkription vorbereiten. Die Hemmung bewirkt irreguläre, nicht behebbare DNA-Brüche und spontane Vernetzungen.
- Störung der Zellzyklusphase G2

2.3 Substanzprofile der Zytostatika

2.3.1 Bleomycin

- Beispiele: Bleomycinum®, Bleomycin Hexal®
- Elimination: renal
 - Dosisreduktion auf 50 % bei Niereninsuffizienz mit Kreatinin-Clearance <25 ml/min/m²KO
- Besonderheiten:
 - Applikation intravenös, subkutan oder intramuskulär möglich

Tab. 2.1 Typische Nebenwirkungen von Bleomycin

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Lungenfibrose (Cave: Lebensdosis max. 350 mg)	Regelmäßige Lungenfunktions- und Röntgenthoraxkontrollen
Raynaud-Syndrom	
Hauterythem, Dermatitis	
Fieber und Schüttelfrost (»Bleomycin-Fieber«)	Präventive Gabe von 8 mg Dexamethason i.v.

2.3.2 Carboplatin

- Beispiele: Carboplat®, Ribocarbo®
- Elimination: renal
- Besonderheiten:
- Berechnung der Dosierung nach AUC
 - Bei hoher Dosierung ab etwa 800 mg/m²KO (entspricht AUC7 mit Kreatinin-Clearance

von 175 ml/min) sind Oto- und Nephrotoxizität mit denen von Cisplatin vergleichbar. Keine gleichzeitige Gabe mit nephrotoxischen Substanzen (Aminoglykoside) oder Schleifendiuretika (Lasix®). Reichliche Flüssigkeitssubstitution von 1000–2000 ml/24 h. Bei anamnestisch bestehender Hörminderung oder Gehörschäden ist eine Audiometrie vor Chemotherapiegabe erforderlich.

- Antiemetische Therapie mit Dexamethason und 5-HT3-Antagonisten
- Infusionszeit von Carboplatin: 1 h!
- Im Falle einer Carboplatinintoxikation kann als Antidot gegen die zytostatische Wirkung Natriumthiosulfat versucht werden.

Tab. 2.2 Typische Nebenwirkungen von Carboplatin

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Nausea und Emesis	Antiemetische Therapie: Dexamethason und 5-HT3-Antagonisten
Neurotoxizität und Ototoxizität	Regelmäßige Audiometrie-kontrollen
Nephrotoxizität	Ausreichende Flüssigkeits-substitution
Myelosuppression (Thrombozytopenie)	

2.3.3 Cisplatin

- Beispiele: Platinex®, Cisplatin medac®
- Elimination: renal. Dosierung an Kreatinin-Clearance anpassen. Richtwert: >60 ml/min/m²KO.
- Besonderheiten:
 - Ototoxizität:
 - Kumulative Ototoxizität.
 - Verstärkte Ototoxizität bei Strahlentherapie des Kopfes, Lärm oder Kombination mit Ifosfamid
 - Nephrotoxizität:
 - Kumulative Nephrotoxizität
 - Das erste Zeichen einer tubulointerstitiellen Nephropathie ist die Hypomagnesiämie. Daher sollte unter der Cisplatingabe

eine regelmäßige Magnesiumbestimmung im Serum erfolgen.

- Verstärkte Nephrotoxizität durch Aminoglykoside
- Wird bei einer Cisplatin-Behandlung eine forcierte Diurese mit Furosemid (Lasix®) angestrebt, so darf Furosemid nur in niedriger Dosis (z. B. 10 bis max. 20 mg i.v. bei normaler Nierenfunktion) und bei positiver Flüssigkeitsbilanz eingesetzt werden. Andernfalls kann eine kombinierte Gabe von Cisplatin und höher dosiertem Furosemid zu einer progredienten Tubulusschädigung der Nieren führen.
- Alternative Diuretika: 125–250 ml Mannitol 20 %
- Kardiotoxizität: in Kombination mit Etoposid und Bleomycin (PEB-Schema) kann Cisplatin kardiale Nebenwirkungen wie Arrhythmien, Myokardinfarkt und Asystolie auslösen.
- Sekundäre Leukämie: Cisplatin kann nach Überschreiten einer Kumulativdosis von 400 mg eine sekundäre Leukämie induzieren.
- Wirkungsverstärkung von Cisplatin durch Verapamil (Isoptin®), Metoclopramid (Paspertin®), Triflupromacin (Psyquil®) und Amphotericin B (Ampho-Moronal®).

Tab. 2.3 Typische Nebenwirkungen von Cisplatin

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Hochemetogenes Potenzial	Antiemetische Therapie: Dexamethason, 5-HT3-Antagonisten und NK1-Rezeptor-Antagonist
Nephrotoxizität	Ausreichende Flüssigkeits-substitution
Elektrolytentgleisungen mit Hypomagnesiämie	Elektrolytsubstitution inkl. Magnesium
Ototoxizität	Regelmäßige Audiometrie-kontrollen
Neurotoxizität	
Myelosuppression	
Alopezie	

2.3.4 Docetaxel

- Beispiel: Taxotere®
- Extrakt aus der europäischen Eibe (*Taxus baccata*)
- Elimination: 90 % hepatisch und 10 % renal
- Besonderheiten:
 - Metabolisierung über das Cytochrom-CYP3A4-Isoenzym (**Cave:** CYP3A4-Inhibitoren wie Ketokonazol und Erythromycin erhöhen die Plasmakonzentration von Docetaxel → Dosisreduktion von Docetaxel)
 - Verminderte hepatische Elimination von Docetaxel um 30 % bei Leberenzymerrhöhung mit GOT/GPT >1,5facher Normwert und AP >2,5facher Normwert

Docetaxel-Chemotherapie beim hormonresistenten Prostatakarzinom

- Prävention einer möglichen Hypersensitivitätsreaktion (Bronchospasmus und Blutdruckabfall) durch eine begleitende Dexamethason-Therapie (oral 2×8 mg) an den Tagen -1, 0, +1 der Docetaxel-Infusion.
- Bei hohen kumulativen Dosen (Docetaxel 3-Wochenschema mit 75 mg/m² KO) kann als Folge einer Membranpermeabilitätsstörung ein Flüssigkeitsretentionssyndrom mit peripherer Ödembildung, Pleura- und Perikarderguss auftreten. Die Flüssigkeitsretention kann durch eine begleitende Dexamethason-Therapie mit 1×8 mg an den Tagen 1–5 der Docetaxel-Infusion vermieden werden.
- Eine periphere Neurotoxizität mit Parästhesien und motorischen Störungen findet sich bei 30 % der Patienten.
- Dosislimitierend ist die Myelosuppression (insbesondere Neutropenie) bei dem 3-Wochenschema mit 75 mg/m²KO. Bei Hämatoxizitäten Grad III/IV ggf. Wechsel auf das Wochenschema mit Docetaxel 30 mg/m² KO oder Dosisreduktion auf 60 mg/m² KO im 3-Wochenschema.
- Infusionszeit: Docetaxel 75 mg/m²KO 60 min, Docetaxel 30 mg/m²KO 30 min
- Kontraindikationen: schwere Leberfunktionsstörungen

Tab. 2.4 Typische Nebenwirkungen von Docetaxel

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Hypersensitivitätsreaktionen (Blutdruckabfall, Bronchospasmus)	Begleitende Dexamethason-Therapie mit 2×8 mg oral an den Tagen -1, 0, +1 der Docetaxel-Infusion
Flüssigkeitsretentionsyndrom	Begleitende Dexamethason-Therapie mit 1×8 mg oral an den Tagen 2–5 der Docetaxel-Infusion
Nagelveränderungen und Onycholysen	Kühlung der Finger und Zehen während der Docetaxel-Infusion
Alopezie	Kältekappe
Mukositis	Mundspülung mit Dexpantenol, Benzocain-Lösung oder Salbeitee
Myelosuppression (Neutropenie)	
Neurotoxizität (palmar und plantar)	
Konjunktivitis und vermehrte Tränensekretion	
Makulopapulöse und/oder bullöse Hautreaktionen	
Radiation-Recall-Phänomen: Wiederauftreten ursprünglich strahlenbedingter Haut- und Schleimhautveränderungen	

2.3.5 Doxorubicin (=Adriamycin)

- Beispiel: Adriblastin®
- Elimination: hepatisch und biliär (**Cave:** bei eingeschränkter Leberfunktion oder Galleabflussbehinderung)
- Besonderheiten:
 - Doxorubicin bindet an Heparin → Ausfällungen und Wirkungsverlust beider Substanzen möglich
 - Doxorubicin hemmt die Thrombozytenaggregation

- Wirkungsverstärkung von Doxorubicin durch Verapamil (Isoptin®), Ranitidin (Zantac®), Diazepam (Valium®), Amphotericin B (Ampho-Moronal®) und Erythromycin

Tab. 2.5 Typische Nebenwirkungen von Doxorubicin

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Kardiotoxizität	Risiko ab kumulativer Dosis von 500 mg/m ² KO
Hochemetogenes Potenzial	Antiemetische Therapie: Dexamethason, 5-HT3-Antagonisten und NK1-Rezeptorantagonist
Alopezie	
Hepatotoxizität	
Dermatitis und Stomatitis	
Radiation-Recall-Phänomen: Wiederauftreten ursprünglich strahlenbedingter Haut- und Schleimhautveränderungen	

2.3.6 Estramustinphosphat

- Beispiel: Estracyt®
- Kombinationspräparat aus Östradiol und Stickstofflost
- Elimination: biliär und hepatisch. Vorsicht bei eingeschränkter Leberfunktion oder Galleabflussbehinderung.
 - Dosierung: Initiierungsdosis 3×280 mg/Tag für 4 Wochen, Erhaltungsdosis 3×140 mg/Tag bis max. 3×280 mg/Tag
- Besonderheiten:
 - Kalziumreiche Nahrung wie Milch und Milchprodukte sowie Kalziumpräparate hemmen die Resorption von Estramustinphosphat → 1 h vor und nach Estramustinphosphat keine Aufnahme von kalziumreicher Nahrung
 - Bei bekannten thromboembolischen Erkrankungen sollte die Indikation zur Estramustinphosphat-Therapie zurückhaltend gestellt werden.

Tab. 2.6 Typische Nebenwirkungen von Estramustinphosphat

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Emesis und Diarrhoe	Antiemetische Therapie: Dexamethason und 5-HT3-Antagonisten
Kardiovaskuläre Komplikationen mit Myokardinfarkt und Thromboembolie	Monitoring der Herzfunktion
Hypophosphatämie	Orale Substitution: 1–3 g Phosphat
Libido- und Potenzverlust	PDE-5-Inhibitoren, SKAT-Therapie, MUSE®
Gynäkomastie und Brustspannung	

2.3.7 Etoposid

- Beispiel: Vepesid®
- Elimination: renal, Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz
- Besonderheiten:
 - Kombination mit Cisplatin und Bleomycin führt zur erhöhten Kardiotoxizität (Myokardinfarkt, Arrhythmien, Asystolie)
 - Kombination mit Cisplatin kann eine erosive Gastroduodenitis induzieren. Prophylaxe mit Antazida oder Protonenpumpenhemmer
 - Wirkungsverstärkung von Etoposid durch Verapamil (Isoptin®)
 - Sekundäre Leukämie: Etoposid kann nach Überschreiten einer Kumulativdosis von 2000 mg/m² eine sekundäre Leukämie induzieren.

Tab. 2.7 Typische Nebenwirkungen von Etoposid

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Blutdruckabfall nach Etoposid-Infusion	Empfehlung: Infusionszeit 60 min
Nephrotoxizität	Ausreichende Flüssigkeitssubstitution
Neurotoxische Störungen	
Lebertoxizität	
Alopezie	

2.3.8 Fluorouracil

- Beispiel: 5-FU Cell®
- Elimination: renal
- Besonderheiten:
 - Verstärkte und letale Toxizität mit Folsäure
 - Wirkungsverstärkung durch Strahlentherapie (Strahlensensibilisierung)
 - Wirkungsverstärkung durch Cimetidin
 - Verminderte Aktivierung von 5-Fluorouracil unter Allopurinol; Prophylaxe der Stomatitis durch Mundspülungen mit Allopurinol und Kühlung der Mundschleimhaut mit Eis

Tab. 2.8 Typische Nebenwirkungen von Fluorouracil

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Kardiotoxizität	Monitoring der Herzfunktion
Diarrhoe	Therapie mit Loperamid und Octreotid
Dermatitis und Photosensibilisierung	
Ulzerationen und Blutungen der Magen- und Darmschleimhaut	
Lebertoxizität	
Zerebelläre Ataxie	

2.3.9 Gemcitabin

- Beispiel: Gemzar®
- Elimination: renal
- Besonderheiten:
 - Strahlensensibilisierung
 - Gabe von Gemcitabin bei einer renalen Kreatinin-Clearance von mindestens 30 ml/min

Tab. 2.9 Typische Nebenwirkungen von Gemcitabin

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Grippeähnliche Symptome mit Myalgie, Gliederschmerzen, Kopfschmerzen	Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika (z. B. Paracetamol)
Myelosuppression (Neutropenie und Thrombozytopenie)	
Periphere Ödeme	
Pulmonale Toxizität (ARDS)	

2.3.10 Ifosfamid

- Beispiel: Holoxan®
- Elimination: renal
- Besonderheiten:
 - Eine vorausgegangene oder gleichzeitige Gabe von Cisplatin oder Strahlentherapie können die Toxizität hinsichtlich der Funktion von Nieren, Hämatopoese und Zentralnervensystem verstärken.
 - Zur Prophylaxe einer hämorrhagischen Zystitis sollte Uromitexan (Mesna®) zur Ifosfamid-Infusion verabreicht werden. Zwei alternative Dosierungsschemata:
 1. Uromitexan 200 mg/m² oral unmittelbar vor der Ifosfamid-Gabe sowie 4 und 8 h nach Ifosfamid-Infusion
 2. Uromitexan 240 mg/m² in 100 ml NaCl 0,9 % als Kurzinfusion unmittelbar vor der Ifosfamid-Gabe sowie Uromitexan 480 mg/m² in 500 ml NaCl 0,9 % parallel mit der Ifosfamid-Infusion beginnen und insgesamt für 12 h fortführen
 - Nebenwirkungen von Uromitexan: Hypertonie und allergische Reaktion

Tab. 2.10 Typische Nebenwirkungen von Ifosfamid

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Hämorrhagische Zystitis	Antidot: Uromitexan (Mesna®)
Gastrointestinale Störungen (Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen)	Antiemetische Therapie: Dexamethason und 5-HT ₃ -Antagonisten
Nephrotoxizität	Vor jedem Zyklus 24-h-Sammelurin: Kontrolle auf α 1- und α 2-Mikroglobuline, Albumin und Glukose
Reversible Enzephalopathie (Verwirrtheit, Krampfanfälle, paranoide Halluzination)	Infusionszeit mind. 3 h Behandlung mit Diazepam i.v. oder Methylenblau 50 mg langsam i.v.
Neurotoxizität	
Lebertoxizität	
Myelosuppression	
Alopezie	

2.3.11 Methotrexat

- Beispiel: Metex®
- Elimination: renal
- Besonderheiten:
 - Applikation i.v., i.m. oder oral möglich
 - Wirkungsverstärkung durch nichtsteroidale Antiphlogistika, verschiedene Antibiotika (Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Tetrazykline, Penizilline), Insulin, Vitamin C, Theophyllin und Azetylsalizylsäure
 - Einschränkung der Nierenfunktion bei gleichzeitiger Gabe von Cisplatin oder Aminoglykosiden, daraus resultierend zeigt sich eine höhere Methotrexat-Toxizität
 - Wirkungsverstärkung durch Strahlentherapie
 - Erhöht renale Elimination von Methotrexat durch Alkalisierung des Urins

Tab. 2.11 Typische Nebenwirkungen von Methotrexat

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Pneumonitis und Lungenfibrose	Regelmäßige Lungenfunktions- und Röntgenthoraxkontrollen
Nephrotoxizität	Kontraindikation: Kreatinin ≥ 2 mg/dl
Hepatotoxizität	
Myelosuppression (Neutropenie, Thrombozytopenie)	
Diarrhoe, Ulzerationen der Magen- und Darmschleimhaut	
Stomatitis	
Toxische Hautreaktionen (Exantheme, Juckreiz, Photosensibilität)	

2.3.12 Mitoxantron

- Beispiel: Novantron®
- Elimination: hepatisch
- Besonderheiten:
 - Blaugrüne Verfärbung des Urins und Blaufärbung der Skleren
 - Mitoxantron hemmt die Thrombozytenaggregation

Tab. 2.12 Typische Nebenwirkungen von Mitoxantron

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Kardiotoxizität	Monitoring der Herzfunktion bei kumulativer Dosis ab 140 mg/m ² KO (EKG vor jedem Zyklus) Kumulative Höchstdosis ist 200 mg/m ² KO
Bradykardie unter Mitoxantron-Infusion	
Hepatotoxizität	

2.3.13 Paclitaxel

- Beispiel: Taxol®
- Extrakt aus der nordamerikanischen Eibe (Taxus brevifolia)
- Elimination: 90 % hepatisch, 10 % renal
- Besonderheiten:
 - Metabolisierung über das Cytochrom-CYP3A4-Isoenzym (**Cave:** CYP3A4-Inhibitoren wie Ketokonazol, Erythromycin, Verapamil oder Diltiazem erhöhen die Plasmakonzentration von Paclitaxel → Dosisreduktion von Paclitaxel)
 - Verstärkte Neuro- und Nephrotoxizität in Kombination oder in Sequenz mit Cisplatin
 - Applikation in PVC-freien Infusionsflaschen
 - Radiation-Recall-Phänomen (Wiederauftreten ursprünglich strahlentherapiebedingter Haut- und Schleimhautveränderungen)

Tab. 2.13 Typische Nebenwirkungen von Paclitaxel

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Hypersensitivitätsreaktion	Prämedikation mit Dexamethason, Clemastin und Cimetidin bzw. Ranitidin
Kardiotoxizität	Monitoring der Herzfunktion
Hypotoner Schock	Engmaschige Blutdruckkontrollen bei Paclitaxel-Infusion, Infusionszeit: 3 h
Neurotoxizität (Parästhesien)	Cave: bei Paclitaxel-Dosierung >250 mg/m ²
Arthralgie und Myalgie	
Hepatotoxizität	
Myelosuppression (Neutropenie)	

2.3.14 Pemetrexed

- Beispiel: Alimta®
- Elimination: renal; keine Gabe von Pemetrexed bei Kreatinin-Clearance <45 ml/min
- Besonderheiten:
 - für das Urothelkarzinom offiziell nicht zugelassen
 - strikte obligate Supplementierung mit Folsäure und Vitamin B₁₂ wichtig, da sonst vermehrte Todesfälle (>10 %)

■ Tab. 2.14 Typische Nebenwirkungen von Pemetrexed

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Myelosuppression (Neutropenie und Thrombozytopenie)	
Asthenie	
Gastrointestinale Störungen (Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen)	Antiemetische Therapie: Dexamethason und 5-HT ₃ -Antagonisten

2.3.15 Vinblastin

- Beispiel: Velbe®
- Elimination: 90 % biliär und 10 % renal
- Besonderheiten:
 - Radiation-Recall-Phänomen (Wiederauftreten ursprünglich strahlentherapiebedingter Haut- und Schleimhautveränderungen)

■ Tab. 2.15 Typische Nebenwirkungen von Vinblastin

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Ileussyndromatik	Spasmolytika und Prokinetika (Cave: keine OP)
Sensomotorische und autonome Neurotoxizität	
Myelosuppression (Neutropenie)	
Hepatotoxizität	
Dermatitis, Stomatitis	
Myokardischämie, Myokardinfarkt (Koronarspasmus)	

2.3.16 Vinflunin

- Beispiel: Javlor®
- Metabolisierung über das Cytochrom-CYP3A4-Isoenzym
- (Cave: CYP3A4-Inhibitoren wie Ketokonazol, Diltiazem, Verapamil, Erythromycin, Cimetidin, Aprepitant, Grapefruitsaft erhöhen die Plasmakonzentration von Vinflunin → Dosisreduktion von Vinflunin um eine Dosierungsstufe)
- Elimination: 75 % der Metaboliten über die Fäzes und 25 % renal
- Besonderheiten:
 - Standarddosierung von Vinflunin mit 320 mg/m² sollte bei Blasen-tumorpatienten mit vorheriger Strahlentherapie des Beckens auf eine Dosierung von 280 mg/m² reduziert werden. Falls unter der reduzierten Dosierung keine wesentlichen Hämato-toxizitäten nachweisbar sind, kann die Therapie mit der Standarddosierung fortgeführt werden.
 - Bei Leber- und Nierenfunktionsstörungen entsprechende Dosisreduktionen
 - Unter der Vinfluningabe kann eine Verlängerung der QT-Zeit auftreten mit erhöhtem Risiko für Herzrhythmusstörungen (Patient mit Myokardinfarkt, Angina pectoris oder QT-Zeit-verlängernder Medikation bedürfen einer besonders engmaschigen kardiologischen Kontrolle)

■ Tab. 2.16 Typische Nebenwirkungen von Vinflunin

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Obstipation	Spasmolytika und Prokinetika
Periphere sensorische Neuropathie	
Myelosuppression (Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie)	
Febrile Neutropenie	
Fatigue-Syndrom	
Anorexie	
Myalgie, Arthralgie	
Alopezie	

Literatur

- 2
- Efferth T, Osieka R (2006) Substanzklassen und Wirkmechanismen. In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (Hrsg.) Kompendium Internistische Onkologie, 4. Aufl. Heidelberg: Springer 1437-1454
- Schmid P, Possinger K, Peter HD (2006) Neue antineoplastische Substanzen und ihre klinischen Entwicklungen. In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (Hrsg.) Kompendium Internistische Onkologie, 4. Aufl. Heidelberg: Springer 1455-1537
- Keilholz U, Knoth H, Sauer H (2006) Substanzprofile: Zytostatika, Hormone, Zytokine. In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (Hrsg.) Kompendium Internistische Onkologie, 4. Aufl. Heidelberg: Springer 1547-1727

Hormone

3.1 Hormonklassifikation – 40

3.2 Substanzprofile – 40

3.2.1 LH-RH-Analoga – 40

3.2.2 LH-RH-Antagonisten – 41

3.2.3 Nichtsteroidale Antiandrogene – 42

3.2.4 Steroidale Antiandrogene – 42

3.2.5 Östrogene – 43

3.2.6 5- α -Reduktasehemmer – 43

3.2.7 Adrenale Androgeninhibitoren – 44

Literatur – 44

3.1 Hormonklassifikation

Tab. 3.1 Klassifikation der Hormone

Substanzklasse	Präparate
LH-RH-Analoga	<ul style="list-style-type: none"> – Buserelin (Profact®) – Goserelin (Zoladex®) – Leuprorelin (Eligard®, Enantone®, Trenantone®) – Histrelin (Vantas®) – Triptorelin (Decapeptyl®)
LH-RH-Antagonisten	<ul style="list-style-type: none"> – Abarelix (Plenaxis®) – Degarelix (Firmagon®)
Nichtsteroidale Antiandrogene	<ul style="list-style-type: none"> – Bicalutamid (Casodex®) – Flutamid (Fugerel®) – Nilutamid (Anandron®)*
Steroidale Antiandrogene	<ul style="list-style-type: none"> – Cyproteronacetat (Androcur®)
Östrogene	<ul style="list-style-type: none"> – Östradiol (Estraderm-TTS-Pflaster®, Presomen®)* – Diethylstilböstrol (DES)*
Kombinationspräparat aus Östradiol und Stickstofflost	<ul style="list-style-type: none"> – Estramustinphosphat (Estacyt®) (s. Kapitel 2.3.6)
5- α -Reduktasehemmer	<ul style="list-style-type: none"> – Finasterid (Proscar®)* – Dutasterid (Avodart®)*
Adrenale Androgeninhibitoren	<ul style="list-style-type: none"> – Aminoglutethimid (Orimeten®)* – Ketokonazol (Nizoral®)*

*Keine offizielle Zulassung zur Therapie des Prostatakarzinoms in Deutschland

3.2 Substanzprofile

3.2.1 LH-RH-Analoga

Tab. 3.2 Substanzprofil der LH-RH-Analoga (Buserelin, Goserelin, Leuprorelin, Histrelin, Triptorelin)

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Hitzewallungen (55–80 %)	Cyproteronacetat, Diethylstilböstrol, Venlafaxin, Clonidin
Müdigkeit	Körperliches Training
Gynäkomastie und Brustschmerzen (10–20 %)	Prophylaktische Radiotherapie (2x3 Gy), Mammektomie, Tamoxifen (experimenteller Ansatz)
Zunahme des Körperfetts, Abnahme der Muskelmasse	Körperliches Training
Anämie	Bluttransfusionen (Erythropoietin nur unter laufender Chemotherapie zugelassen)
Abnahme der Knochendichte	Körperliches Training, Bisphosphonate, Kalzium und Vitamin D
Erektile Dysfunktion	PDE-5-Inhibitoren, SKAT-Therapie, MUSE®
Depression	Antidepressiva, Psychoonkologie
Schlafstörungen	
Libidoverlust	
Kognitiver Abbau	

Pharmakologie

Gonadotropin-Releasinghormon(GnRH)-Agonisten führen zu einer Überstimulierung der LH-RH-Rezeptoren in der Hypophyse. Infolgedessen unterliegt die Hypophyse nicht mehr der physiologischen pulsartigen GnRH-Stimulation. Die Zahl der hypophysären GnRH-Rezeptoren nimmt ab. Es kommt zu einer zunehmenden Entleerung der Gonadotropine LH und FSH aus der Hypophyse mit entsprechend fehlender Stimulation der Leydig-Zwischenzellen im Hoden, was zu einer verminderten Produktion von Testosteron im Hoden und verminderter Testosteronausschüttung in die Peripherie führt (medikamentöse Kastration). Das Kastrationsniveau wird innerhalb von 2–4 Wochen erreicht; bei einer chirurgischen Kastration ist der Abfall des Testosteronserumspiegels <20 ng/dl innerhalb von 6–12 h erfolgt.

Etwa 10 % aller Patienten sprechen unzureichend auf die Behandlung mit LH-RH-Analoga an, daher sollte eine Kontrolle des Serumtestosteronwerts erfolgen (EAU-Leitlinien: Richtwert Testosteronserumspiegel <20 ng/dl). Zu Beginn der Behandlung ist infolge der initialen Stimulation der LH-RH-Rezeptoren in der Hypophyse ein transientser Testosteronanstieg zu beobachten (Flare-up-Phänomen). In den ersten 2–4 Behandlungswochen sollte eine gleichzeitige Therapie mit einem Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid) erfolgen.

3.2.2 LH-RH-Antagonisten

Pharmakologie

Die LH-RH-Antagonisten wirken als Gonadotropin-Releasing-Hormon(GnRH)-Antagonisten. Der Mechanismus beruht auf der kompetitiven Rezeptorblockade des LH-RH-Rezeptors in der Hypophyse; allerdings ruft der Wirkstoff keine Veränderung der Rezeptorexpression hervor. LH-RH-Antagonisten bewirken eine schnelle Senkung der Serumspiegel von LH und FSH mit entsprechender Senkung des Testosterons. In aktuellen Studien konnte mit LH-RH-Antagonisten die medikamentöse Kastration bei 95 % der Patienten nach 3 Tagen erreicht werden, ohne dass zu Be-

ginn der Behandlung ein Anstieg des Testosteronwerts zu verzeichnen war. Die Wirkung ist nach Therapieende reversibel.

Abarelix wurde unter dem Handelsnamen Plenaxis® im Februar 2008 für den deutschen Markt zugelassen. Abarelix (100 mg) wird monatlich als intramuskuläre Injektion verabreicht, im ersten Monat mit einer zusätzlichen Gabe am 15. Tag. Die Nebenwirkungen sind nahezu mit dem Toxizitätsprofil der LH-RH-Analoga vergleichbar. Nach der Injektion sind die Patienten für etwa eine halbe Stunde auf Anzeichen einer allergischen Reaktion vom Soforttyp zu beobachten. Zusätzlich kann Abarelix das QT-Intervall verlängern, daher ist auf eine strenge Indikation bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen zu achten.

Degarelix wurde unter dem Handelsnamen Firmagon® im Februar 2009 für den deutschen Markt zugelassen. Degarelix wird initial mit 240 mg als subkutane Injektion verabreicht; die Erhaltungsdosis beträgt 80 mg monatlich. Die Nebenwirkungen sind nahezu mit dem Toxizitätsprofil der LH-RH-Analoga vergleichbar. Im Gegensatz zu Abarelix sind jedoch keine allergischen Reaktionen vom Soforttyp beobachtet worden. Degarelix kann ebenfalls das QT-Intervall verlängern, daher ist auf eine strenge Indikation bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen zu achten.

Anwendungshinweise beim Einsatz von Abarelix und Degarelix

- Erhöhung der Transaminasen GOT und GPT
- Vorsicht bei schwerer Leber- und Nierenfunktionsstörung, es liegen keine Daten vor; Auftreten von Allgemeinsymptomen wie Schüttelfrost, Pyrexie, grippeähnliche Symptome, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Diarrhoe, Übelkeit und Muskelschmerzen möglich
- Wegen der Gefahr der QT-Intervall-Verlängerung sollte auf folgende Arzneimittel mit ebenfalls potenzieller QT-Intervall-Verlängerung geachtet werden:
 - Antiarrhythmika der Klasse IA: Quinidin, Disopyramid
 - Antiarrhythmika der Klasse III: Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid
 - Neuroleptika: Haloperidol, Bromperidol

3.2.3 Nichtsteroidale Antiandrogene

Tab. 3.3 Substanzprofil der nichtsteroidalen Antiandrogene (Bicalutamid, Flutamid, Nilutamid)

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Gynäkomastie (49–69 %) und Brustschmerzen (40–74 %)	Prophylaktische Radiotherapie (2×3 Gy), Mammektomie, Tamoxifen (experimenteller Ansatz)
Hitzewallungen (9–13 %)	Venlafaxin, Clonidin
Leberfunktionsstörung	
Diarrhoe	
Bicalutamid Dosierung: 50 mg/d (komplette Androgenblockade), 150 mg/d als Monotherapie	
Interstitielle Pneumonie	
Sehstörungen	
Ketokonazol und Cimetidin erhöhen die Plasmakonzentration von Bicalutamid	
Flutamid Dosierung: 3×250 mg/d (komplette Androgenblockade)	
Fulminante »Flutamid-Hepatitis« mit extensiver Leberzellnekrose	
Bernsteinfarbene oder grün-gelbe Verfärbung des Urins	

Pharmakologie

Nichtsteroidale Antiandrogene verdrängen Androgene testikulären und adrenalen Ursprungs kompetitiv am Androgenrezeptor der Prostatazellen. Durch die Blockierung der Androgenrezeptoren kann das Testosteron nicht mehr aktiv in die Prostatazellen aufgenommen werden. Durch die Androgenblockade bleibt der Serumspiegel von Testosteron im physiologischen Normbereich, zum Teil ist auch ein reaktiver Anstieg des Testosterons zu beobachten.

Unter der Monotherapie mit nichtsteroidalen Antiandrogenen bleiben Libido und Potenz in der Regel erhalten. Unter den nichtsteroidalen Antiandrogenen zeigt Bicalutamid das günstigere

Nebenwirkungsprofil hinsichtlich hormonunabhängiger Toxizitäten. Dazu gehört eine signifikant niedrigere Inzidenz von Diarrhoe und Leberfunktionsstörungen. Insbesondere konnte bei der Monotherapie mit Bicalutamid (150 mg/d) ein Erhalt der Knochendichte mit Trend zu einem leichten Anstieg nachgewiesen werden.

3.2.4 Steroidale Antiandrogene

Tab. 3.4 Substanzprofil der steroidalen Antiandrogene (Cyproteronacetat) (Beispieldosierung: Androcur® 2×50 bis 2×100 mg/d)

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Erektile Dysfunktion und Libidoverlust	PDE-5-Inhibitoren, SKAT-Therapie, MUSE®
Gynäkomastie, Spannungsgefühl der Brüste	Prophylaktische Radiotherapie (2×3 Gy), Mammektomie, Tamoxifen (experimenteller Ansatz)
Zunahme des Körperfetts, Abnahme der Muskelmasse	Körperliches Training
Müdigkeit	Körperliches Training
Depression	Antidepressiva, Psychoonkologie
Leberfunktionsschäden	
Verminderte Glukosetoleranz	
Thromboembolie	

Pharmakologie

Cyproteronacetat hat einen dualen Wirkmechanismus: Entsprechend der Pharmakologie der nichtsteroidalen Antiandrogene verdrängt Cyproteronacetat kompetitiv Androgene am Androgenrezeptor der Prostatazellen. Zusätzlich besitzen steroidale Antiandrogene eine antagonistotrope Wirkung: Durch eine negative Feedbackwirkung auf den Hypothalamus und die Hypophyse wird die Freisetzung von LH aus der Hypophyse gehemmt mit der Folge einer verminderten Testosteronproduktion. Dadurch werden kastrationsinduzierte Nebenwirkungen hervorgerufen.

3.2.5 Östrogene

Tab. 3.5 Substanzprofil der Östrogene (Östradiol, Diethylstilböstrol) [Beispieldosierungen: Estraderm-TTS-Pflaster® 100 mg (Wechsel alle 3 Tage), Presomen® 1×1–1×3 mg/d]

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Kardiovaskuläre Komplikationen: Herzinfarkt, Thromboembolien, Lebervenen- und Mesenterialthrombose	Parenterale Gabe, Antikoagulation
Erektile Dysfunktion und Libidoverlust	PDE-5-Inhibitoren, SK AT-Therapie, MUSE®
Hypertonie	Antihypertensive Therapie
Gynäkomastie, Spannungsgefühl der Brüste	Prophylaktische Radiotherapie (2×3 Gy), Mastektomie, Tamoxifen (experimenteller Ansatz)
Depression	Antidepressiva, Psychoonkologie
Periphere Ödeme	
Leberfunktionsschäden	
Verminderte Glukosetoleranz	

Pharmakologie

Östrogene besitzen eine antigonadotrope Wirkung durch negatives Feedback auf die LH/FSH-Sekretion der Hypophyse. Zusätzlich stimulieren Östrogene die Synthese des sexualhormonbindenden Globulins (SHGB), was zu einer verstärkten Testosteronbindung mit einhergehender Absenkung des freien, aktiven Testosterons führt. Ein weiterer Effekt der Östrogene beruht auf der direkten Suppression der Leydig-Zellfunktion im Hoden und damit verminderten Testosteronproduktion.

Als häufigste Östrogenentherapie wurde das orale Diethylstilböstrol eingesetzt, was allerdings eine hohe kardiovaskuläre Komplikationsrate aufweist. Der Plasmaspiegel von Diethylstilböstrol wird durch die gleichzeitige Gabe von Theophyllin, Metoprolol und Benzodiazepinen erhöht. Durch parenterale Östrogenentherapie (z. B. Östradiolpflaster)

können kardiovaskuläre Nebenwirkungen im Vergleich zur oralen Therapie substanziiell reduziert werden. Östrogenpflaster sind offiziell zur Behandlung des Prostatakarzinoms nicht zugelassen.

3.2.6 5- α -Reduktasehemmer

Tab. 3.6 Substanzprofil der 5- α -Reduktasehemmer (Finasterid, Dutasterid) (Beispieldosierungen: Proscar® 5 mg/d, Avodart® 0,5 mg/d)

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Erektile Dysfunktion, Libidoverlust, vermindertes Ejakulatvolumen	PDE-5-Inhibitoren, SKAT-Therapie, MUSE®
Gynäkomastie, Spannungsgefühl der Brüste	Prophylaktische Radiotherapie (2×3 Gy), Mastektomie, Tamoxifen (experimenteller Ansatz)
Überempfindlichkeit mit Hautreaktion	
Absenken des PSA-Werts um 50 %	

Pharmakologie

Der Wirkstoff Finasterid ist ein 5- α -Reduktasehemmer und wird primär zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie angewendet. Finasterid hemmt die Umwandlung von Testosteron in Dihydrotestosteron durch eine Blockade des Enzyms 5- α -Reduktase. Finasterid wird als Komponente der Triple-Hormontherapie und der minimalen Androgenblockade beim Prostatakarzinom eingesetzt.

5- α -Reduktasehemmer sind offiziell zur Behandlung des Prostatakarzinoms nicht zugelassen.

Die **Triple-Hormontherapie** (Leibovitz-Schema) mit LH-RH-Analoga, nichtsteroidalen Antiandrogenen und Finasterid gilt als experimenteller Behandlungsansatz. Es liegen aktuell keine validen Studienergebnisse zur Triple-Hormontherapie vor.

Bei der **minimalen Androgenblockade** werden nichtsteroidale Antiandrogene mit Finasterid kombiniert. Das Ziel der minimalen Androgenblockade ist den intraprostatatischen Androgenstimulus bei gleichzeitig physiologischen, normwertigen

Serumtestosteronwerten effektiv zu minimieren. Kastrationsinduzierte Nebenwirkungen können dadurch abgeschwächt oder vermieden werden. Bisher liegen vielversprechende, jedoch präliminare Studienergebnisse vor, weshalb die minimale Androgenblockade momentan als experimentelle Methode einzustufen ist.

3.2.7 Adrenale Androgeninhibitoren

Tab. 3.7 Substanzprofil der adrenalen Androgeninhibitoren (Ketokonazol) (Dosierungen: Ketokonazol 600 mg/d und Prednison 10 mg/d)

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Nebenniereninsuffizienz	Erhöhung der Hydrokortisondosis (z. B. Prednison 20–30 mg/d)
Lebertoxizität	Regelmäßige Leberwertkontrollen
Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit	
Müdigkeit, Schwäche	
Kopfschmerzen, Schwindel	
Hauttoxizität (klebrige Haut), Pruritus	
Gynäkomastie	

Pharmakologie

5–10 % des Serumtestosterons werden von der Nebenniere gebildet. Ketokonazol ist ein orales Antimykotikum und Antagonist der adrenalen Steroidsynthese. Es sollte mit Hydrokortison kombiniert werden, um die eingeschränkte Kortisonbildung zu substituieren. Experimentelle Studien zeigten zudem einen direkten zytotoxischen Effekt auf die Prostatakarzinomzellen. Ketokonazol zusammen mit Hydrokortison konnte in hoher Dosierung (1200 mg/d) bei Patienten mit kastrationsrefraktären Prostatakarzinomen ein signifikantes PSA-Ansprechen von über 60 % erzielen. Die Dauer des PSA-Ansprechens betrug im Mittel 3–4 Monate. Aktuelle Studien zeigen, dass auch eine niedrig

dosierte Ketokonazolgabe mit 600–800 mg/d in Kombination mit Hydrokortison eine entsprechend gute PSA-Ansprechrage ergibt.

Zur optimalen Resorption von Ketokonazol ist ein saurer pH-Wert der Magensäure wichtig. Auf Antazida, H₂-Blocker und Protonenpumpeninhibitoren sollte daher verzichtet werden. Ketokonazol sollte zwischen den Mahlzeiten eingenommen werden.

Literatur

- Keilholz U, Knoth H, Sauer H (2006) Substanzprofile: Zytostatika, Hormone, Zytokine. In: Schmoll HJ, Höffken K, Posinger K (Hrsg.) Kompendium Internistische Onkologie, 4. Aufl. Heidelberg: Springer 1547-1727
- Wolf JM (2005) Hormontherapie. In: Wolff JM (Hrsg.) Das hormonrefraktäre Prostatakarzinom, 2. Aufl. Bremen: UNI-MED Verlag 55-69

Target-Therapeutika

4.1 Wie können Zellen Botschaften lesen und beantworten? – 46

4.2 Klassifikation und Angriffspunkte – 46

Literatur – 50

4.1 Wie können Zellen Botschaften lesen und beantworten?

Zellen haben auf ihrer Oberfläche spezielle Rezeptoren, die mit extrazellulären Botenstoffen interagieren können. Zu den Botenstoffen gehören insbesondere Wachstumsfaktoren wie z. B. EGF, TGF- α , PDGF oder VEGF. Wachstumsfaktoren vermitteln als Botenstoffe ihre biologischen Effekte über spezifische Rezeptoren der Zielzelle.

Diese Wachstumsfaktorrezeptoren sind transmembrane Proteine. Sie besitzen eine extrazelluläre Domäne mit spezifischen Bindungsstellen für diverse Wachstumsfaktoren, einen transmembranen lipophilen Anteil und eine zyttoplasmatische Domäne, die direkt mit einer Tyrosinkinase gekoppelt ist. Daher werden diese Wachstumsfaktorrezeptoren auch als Tyrosinkinase-rezeptoren bezeichnet. Zu den wichtigsten Tyrosinkinase-rezeptoren gehören VEGFR, PDGFR, c-Kit und FLT3.

Wachstumsfaktoren binden als Liganden an den extrazellulären Anteil des Tyrosinkinase-rezeptors. Durch die Ligandenrezeptorbindung wird eine Dimerisierung von zwei Tyrosinkinase-rezeptoren ausgelöst. Gleichzeitig aktivieren die zytoplasmatischen Tyrosinkinasen eine Autophosphorylierung des eigenen Rezeptoranteils. Der nun phosphorylierte und aktivierte zytoplasmatische Tyrosinkinase-rezeptor bietet durch seine Konformationsänderung neue Bindungsmöglichkeiten für neue Proteinkomplexe (z. B. SOS-Proteinkomplex). Durch die neue Bindung der phosphorylierten Tyrosinkinase mit spezifischen Proteinkomplexen werden insbesondere zwei wichtige Signalkaskaden aktiviert. Dazu gehören der RAS/RAF/MEK/ERK-Signalweg und die PI3K/AKT/mTOR-Signalkaskade.

Beide Signalwege führen letztlich zu einer Überexpression von CDK4/Cyclin D im Zellkern. Der aktivierte CDK4/Cyclin-D-Komplex wirkt als Motor im Zellzyklus und triggert eine promotogene Aktivität zu Zellproliferation und Neoangiogenese. Eine schematische Darstellung über die Funktion der Tyrosinkinase-rezeptoren wurde in [Abb. 4.1](#) dargestellt.

Was sind Tyrosinkinasen?

Tyrosinkinasen sind eine Gruppe von Proteinen, deren Aufgabe die reversible Übertragung einer Phosphatgruppe (Phosphorylierung) auf die Aminosäure Tyrosin ist. Dadurch wird das phosphorylierte Protein aktiviert und kann durch seine Konformationsänderung weitere Proteine in der Signalkaskade aktivieren. Tyrosinkinasen sind häufig an Rezeptorsysteme gebunden.

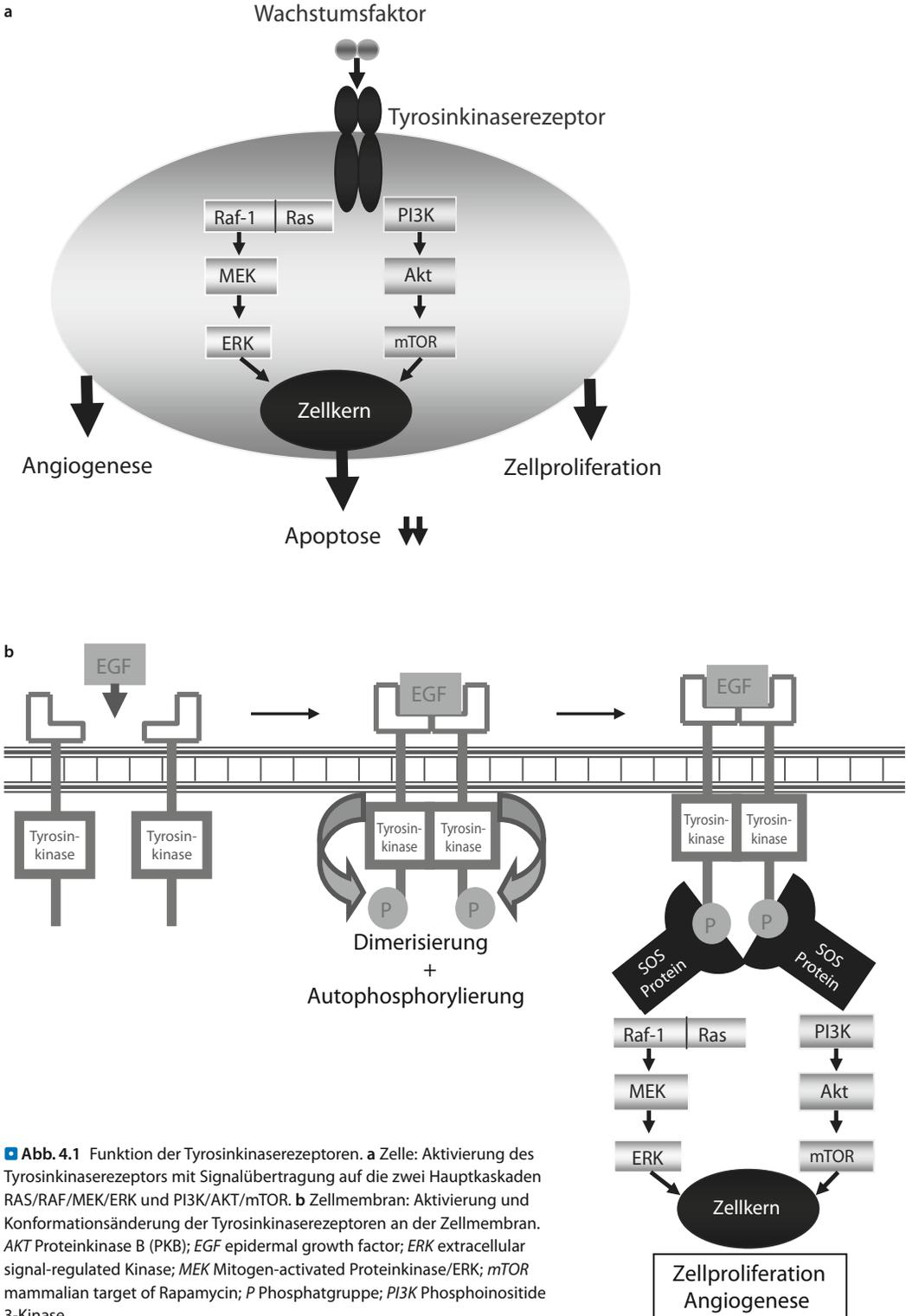
4.2 Klassifikation und Angriffspunkte

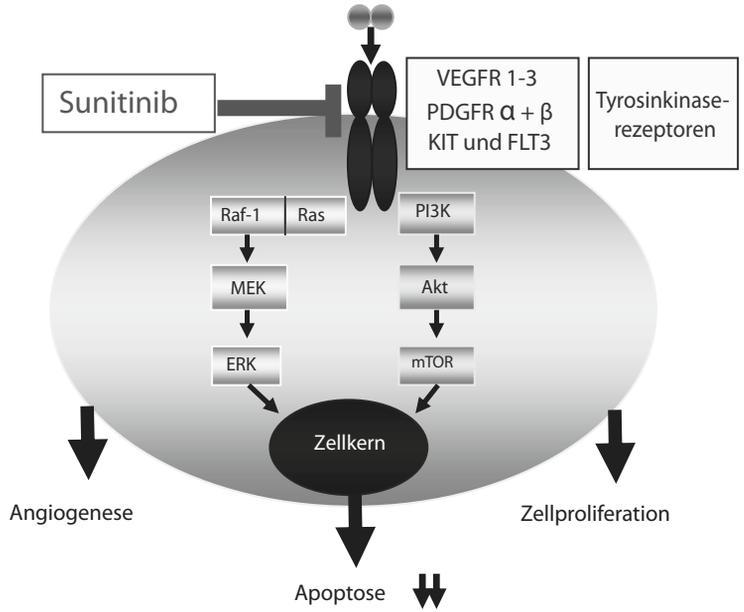
In den letzten Jahren wurden eine Reihe von neuen Substanzen (»small molecules«) bzw. humanen oder humanisierten Antikörpern entwickelt, die gezielt in die Signalkaskade von Tumorzellen bzw. im Rahmen der Tumorangiogenese auch in die Signalübertragung von Endothelien und Perizyten eingreifen können. Basis der Therapie ist die Unterbrechung der Phosphorylierungskaskade in der Zelle an den Kinasen, was zu einer Verhinderung der Signaltransduktion und letztlich zur Inhibierung von Zellproliferation und Angiogenese führt. Die Signaltransduktion im Nierenzellkarzinom kann durch Target-Therapeutika auf mehreren Ebenen blockiert werden. Es werden drei Hauptgruppen an Target-Therapeutika unterschieden ([Abb. 4.2](#), [Abb. 4.3](#), [Abb. 4.4](#), [Abb. 4.5](#), [Abb. 4.6](#)). Deren Angriffspunkte sind in [Tab. 4.1](#) zusammengestellt.

Tab. 4.1 Angriffspunkte der Target-Therapeutika

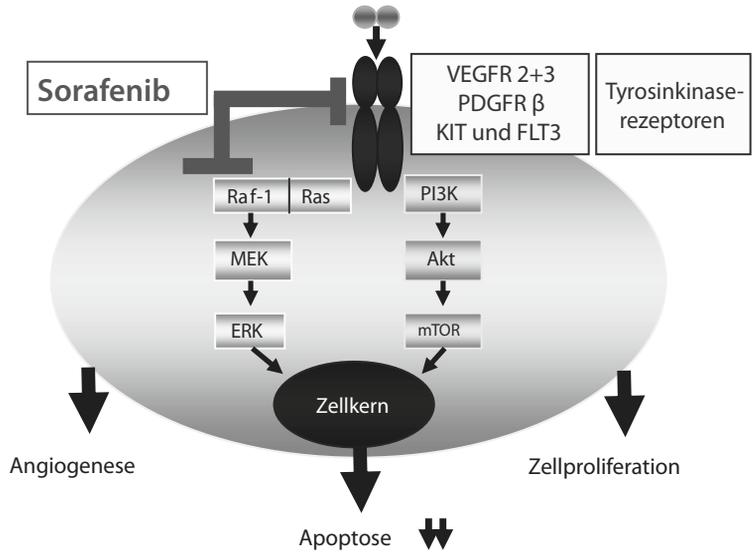
Substanzen	Angriffspunkte
Sunitinib	Tyrosinkinase-rezeptor: VEGFR 1–3, PDGFR α u. β , c-Kit, FLT3
Pazopanib	Tyrosinkinase-rezeptor: VEGFR 1–3, PDGFR α u. β , c-Kit
Sorafenib	Tyrosinkinase-rezeptor: VEGFR 2 u. 3, PDGFR β , c-Kit, FLT3 Signalweg: RAF
Bevacizumab	Wachstumsfaktor: VEGF
Temsirolimus	Signalweg: mTOR
Everolimus	Signalweg: mTOR

4.2 · Klassifikation und Angriffspunkte

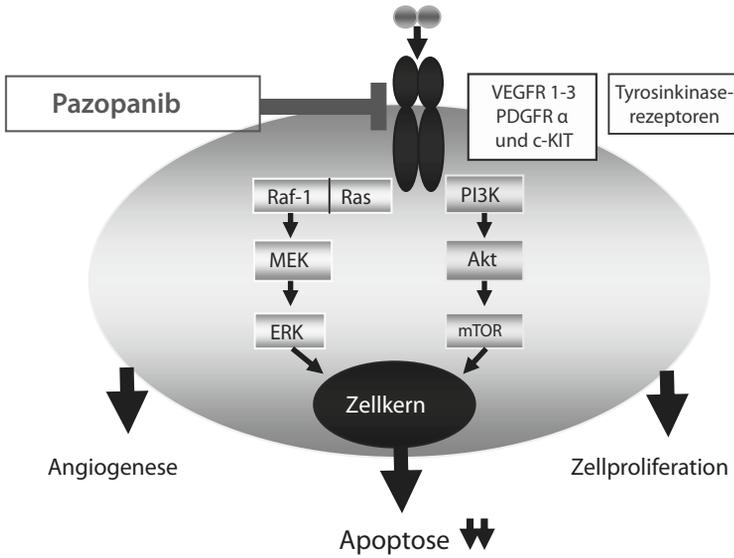




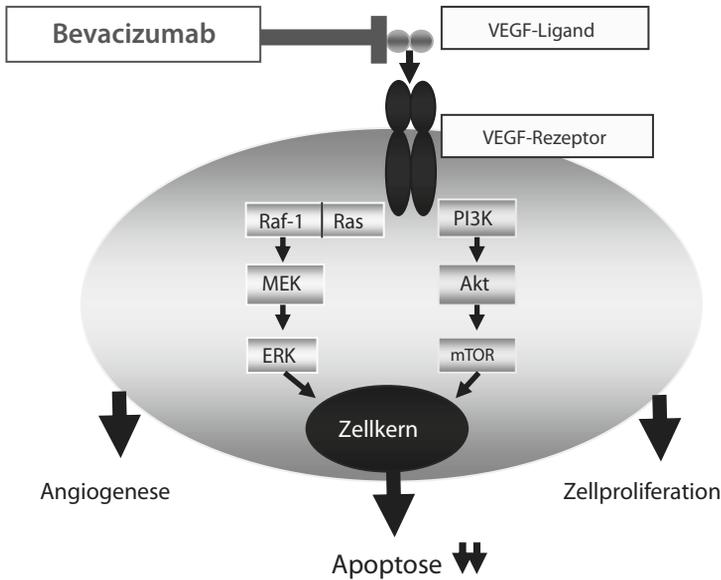
■ **Abb. 4.2** Angriffspunkt des Tyrosinkinase-rezeptor-Inhibitors Sunitinib. *AKT* Proteinkinase B (PKB); *ERK* extracellular signal-regulated Kinase; *MEK* Mitogen-activated Proteinkinase/ERK; *mTOR* mammalian target of Rapamycin; *PI3K* Phosphoinositide 3-kinase



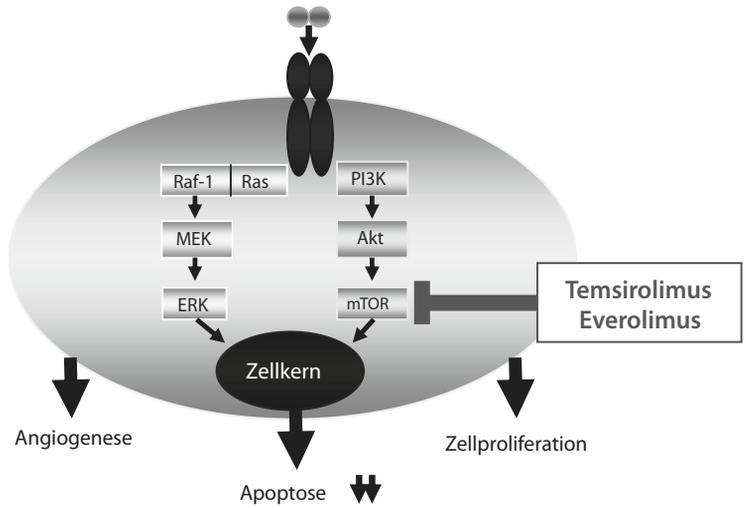
■ **Abb. 4.3** Angriffspunkt des Tyrosinkinase-rezeptorinhibitors Sorafenib



■ **Abb. 4.4** Angriffspunkt des Tyrosinkinase-rezeptorinhibitors Pazopanib



■ **Abb. 4.5** Angriffspunkt des VEGF-Antikörpers Bevacizumab



■ **Abb. 4.6** Angriffspunkt der mTor-Inhibitoren Temozolomid und Everolimus

Literatur

- Costa LJ, Drabkin HA (2007) Renal cell carcinoma: new developments in molecular biology and potential for targeted therapies. *Oncologist* (12): 1404–1415; Review
- Rini BI (2009) Metastatic renal cell carcinoma: many treatment options, one patient. *J Clin Oncol* 1;27(19): 3225-34
- Kirchner H, Heinzer H, Roigas J, Overkamp F (2008) Differenzialtherapie beim metastasierenden Nierenzellkarzinom. *Der Onkologe* 14: 191–197
- Müller-Tidow C, Krug U, Brunnberg U, Berdel WE, Serve H (2007) Tyrosinkinase als Ziele neuer onkologischer Therapien: Aussichten und Probleme. *Dtsch Arztebl* 104(19): A-1312-1319
- Rini BI, Campbell SC, Escudier B (2009) Renal cell carcinoma. *Lancet* 28;373(9669): 1119-1132
- Störkel S (2008) Pathologie des Nierenzellkarzinoms; Targeted Therapy: Wo moderne Medikamente ansetzen *URO-NEWS* 1: 49–54

Target-Therapeutika beim Nierenzellkarzinom

- 5.1 Sunitinib (Sutent®) – 52**
 - 5.1.1 Dosierung – 52
 - 5.1.2 Toxizitäten – 52
 - 5.1.3 Checkliste vor und während der Therapie mit Sunitinib – 53

- 5.2 Sorafenib (Nexavar®) – 54**
 - 5.2.1 Dosierung – 54
 - 5.2.2 Toxizitäten – 54
 - 5.2.3 Checkliste vor und während der Therapie mit Sorafenib – 55

- 5.3 Temsirolimus (Torisel®) – 56**
 - 5.3.1 Dosierung – 56
 - 5.3.2 Toxizitäten – 56
 - 5.3.3 Checkliste vor und während der Therapie mit Temsirolimus – 57

- 5.4 Everolimus (RAD001) – 58**
 - 5.4.1 Dosierung – 58
 - 5.4.2 Toxizitäten – 58
 - 5.4.3 Checkliste vor und während der Therapie mit Everolimus – 59

- 5.5 Bevacizumab (Avastin®) plus Interferon α -2a (Roferon A®) – 60**
 - 5.5.1 Dosierung – 60
 - 5.5.2 Toxizitäten – 60
 - 5.5.3 Checkliste vor und während der Therapie mit Bevacizumab plus Interferon α -2a – 61

- 5.6 Pazopanib (Votrient®) – 62**
 - 5.6.1 Dosierung – 62
 - 5.6.2 Toxizitäten – 62
 - 5.6.3 Checkliste vor und während der Therapie mit Pazopanib – 63

- 5.7 Sunitinib, Sorafenib, Temsirolimus und Everolimus:
Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln – 64**

- Literatur – 64**

5.1 Sunitinib (Sutent®)

5.1.1 Dosierung

Täglich 1×1 Tablette (50 mg) oral (Einnahme abends mit besserer Verträglichkeit) für 4 Wochen, gefolgt von 2 Wochen Pause.

5.1.2 Toxizitäten

Tab. 5.1 Toxizitäten von Sunitinib

Toxizitäten alle Grade >10 %	Toxizitäten alle Grade 1–10 %
Erkrankung von Blut und Lymphsystem	
Thrombozytopenie	Leukopenie
Anämie	Lymphopenie
Neutropenie	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Hypothyreose	Dehydratation
Anorexie	Erhöhung GOT, GPT
	Erhöhung Lipase- und Amylaseserumwerte
	Erhöhung Kreatininserumwerte
	Hypophosphatämie
Erkrankungen des Nervensystems	
Dysgeusie	Parästhesie
Kopfschmerzen	Periphere Neuropathie
	Schwindel
	Schlaflosigkeit
	Depression
Gefäßkrankungen	
Hypertonie	
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion ↓↓	
Erkrankungen der Atemwege	
Nasenbluten	Pleuraler Erguss
	Atemnot, Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Stomatitis, Mukositis	Dysphagie
Mundtrockenheit	Ulzerationen im Mundbereich
Übelkeit, Erbrechen	Zahnfleischbluten
Diarrhoe	Proktalgie, Rektalblutungen

5.1 · Sunitinib (Sutent®)

Tab. 5.1 Fortsetzung

Toxizitäten alle Grade >10 %	Toxizitäten alle Grade 1–10 %
Bauchschmerzen	
Obstipation	
Erkrankungen des Hautgewebes	
Palmar-plantares Erythrodyssästhesie-Syndrom	Hautrötung
Gelbfärbung/Verfärbung der Haut	Abschälung der Haut
Veränderung der Haarfarbe	Dermatitis
Haarausfall	Akne, Hyperkeratose
Hautauschlag	Hautjucken
Trockene Haut	Schädigung, Verfärbung der Nägel
Erkrankungen der Skelettmuskulatur	
Schmerzen in den Extremitäten	Myalgie, Arthralgie
Erkrankungen der Augen	
	Verstärkter Tränenfluss
	Lidödem
Sonstiges	
Periphere Ödeme	Schüttelfrost
Asthenie	Fieber
	Schmerzen

5.1.3 Checkliste vor und während der Therapie mit Sunitinib

Tab. 5.2 Checkliste Sunitinib

Vor Therapiebeginn	Während der Therapie
Labor	
<ul style="list-style-type: none"> – Differenzialblutbild – Kreatinin, K⁺, Na⁺, Ca²⁺, Phosphat – GOT, GPT, AP, Amylase, Lipase 	– Kontrolle wöchentlich 1. bis 4. Woche, danach alle 2 Wochen
Blutzucker	<ul style="list-style-type: none"> – Kontrolle wöchentlich 1. bis 4. Woche, danach alle 2 Wochen – Diabetiker: 1×pro Woche
Quick, PTT, INR	<ul style="list-style-type: none"> – Kontrolle wöchentlich 1. bis 4. Woche, danach alle 2 Wochen – Marcumar-Patienten: 1×pro Woche
T3, T4, TSH	– Kontrolle alle 12 Wochen
Herz-Kreislauf-System	
Blutdruckmessung	<ul style="list-style-type: none"> – Bekannter Hochdruck: 1×pro Tag – Kein Hochdruck: 1×pro Woche
EKG	– Kontrolle alle 12 Wochen
UKG (bei kardialen Risikopatienten)	– Kontrolle alle 12 Wochen

Besonderheiten zur Therapie mit Sunitinib

Eine ausgeprägte Hypophosphatämie kann zu Enzephalopathien, Herzversagen, Rhabdomyolyse, Nierenversagen, Hämolyse und Blutgerinnungsstörungen führen. Bei Hypophosphatämie sollte eine tägliche orale Substitution von 2,5–3,5 g Phosphat erfolgen.

Laut klinischen Studien entwickeln über 10 % aller Patienten unter der Sunitinib-Therapie eine Schilddrüsenunterfunktion. Ein Studienabbruch ist nicht indiziert; allerdings sollte die Schilddrüsenfunktion mit L-Thyroxin nach medizinischem Standard behandelt werden.

Unter der Therapie mit Sunitinib entwickeln bis zu 15 % aller Patienten eine verminderte

linksventrikuläre Ejektionsfraktion. Daher sollte bei kardialen Risikopatienten unbedingt vor und während der Sunitinib-Therapie eine UKG erfolgen.

5.2 Sorafenib (Nexavar®)

5.2.1 Dosierung

Täglich 2×2 Tabletten (200 mg) oral (kontinuierliche Gabe).

! Cave
Keine Einnahme mit fettreicher Mahlzeit.

5.2.2 Toxizitäten

Tab. 5.3 Toxizitäten von Sorafenib

Toxizitäten alle Grade >10 %	Toxizitäten alle Grade 1–10 %
Erkrankung von Blut und Lymphsystem	
Lymphopenie	Leukopenie, Neutropenie
	Anämie
	Thrombozytopenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Hypophosphatämie	Appetitlosigkeit
Erhöhung Lipase- und Amylaseserumwerte	Hypothyreose (<1 %)
	Erhöhung GOT, GPT
Erkrankungen des Nervensystems	
	Periphere Neuropathie
	Tinnitus
	Depression
	Kopfschmerzen
	Reversible posteriore Leukoenzephalopathie (<1 %)
Gefäßkrankungen	
Hypertonie	Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz (<1 %)
Blutungen (inkl. Magen-, Darm-, Atemwegs- und Hirnblutungen)	
▼	

■ **Tab. 5.3** Fortsetzung

Toxizitäten alle Grade >10 %	Toxizitäten alle Grade 1–10 %
Erkrankungen der Atemwege	
Dyspnoe	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Übelkeit, Erbrechen	Dysphagie
Diarrhoe	Stomatitis, Mukositis
Obstipation	Mundtrockenheit
Abdominalschmerzen	
Erkrankungen des Hautgewebes	
Hand-Fuß-Syndrom	Hautabschuppung
Trockene Haut	Akne
Erythem	Exfoliative Dermatitis
Alopezie	
Juckreiz	
Erkrankungen der Skelettmuskulatur	
Schmerzen in den Extremitäten	Myalgie
Arthralgie	
Sonstiges	
Müdigkeit	Asthenie
Schmerzen	Fieber

5.2.3 Checkliste vor und während der Therapie mit Sorafenib

■ **Tab. 5.4** Checkliste Sorafenib

Vor Therapiebeginn	Während der Therapie
Labor	
<ul style="list-style-type: none"> – Differenzialblutbild – Kreatinin, K⁺, Na⁺, Ca²⁺, Phosphat – GOT, GPT, AP, Amylase, Lipase 	<ul style="list-style-type: none"> – Kontrolle wöchentlich 1. bis 4. Woche, danach alle 2 Wochen
Quick, PTT, INR	<ul style="list-style-type: none"> – Kontrolle wöchentlich 1. bis 4. Woche, danach alle 2 Wochen – Marcumar-Patienten: 1×pro Woche
Herz-Kreislauf-System	
Blutdruckmessung	<ul style="list-style-type: none"> – Bekannter Hochdruck: 1×pro Tag – Kein Hochdruck: 1×pro Woche
EKG	<ul style="list-style-type: none"> – Kontrolle bei Kardiopathien

Besonderheiten zur Therapie mit Sorafenib

Eine ausgeprägte Hypophosphatämie kann zu Enzephalopathien, Herzversagen, Rhabdomyolyse, Nierenversagen, Hämolyse und Blutgerinnungsstörungen führen. Bei Hypophosphatämie sollte eine tägliche orale Substitution von 2,5–3,5 g Phosphat erfolgen.

5.3 Temsirolimus (Torisel®)

5.3.1 Dosierung

Kurzinfusion i.v. mit 25 mg Temsirolimus für 30–60 min, 1×pro Woche. 30 min vor Infusionsbeginn: i.v.-Gabe eines Antihistaminikums, z. B. 1 Ampulle (2 mg) Clemastin (Tavegil®) i.v.

5.3.2 Toxizitäten

Tab. 5.5 Toxizitäten von Temsirolimus

Toxizitäten alle Grade >10 %	Toxizitäten alle Grade 1–10 %
Infektionen	
Bakterielle und virale Infektionen	Pneumonie, Infektion der oberen Atemwege
Harnwegsinfektion	Konjunktivitis
Pharyngitis, Rhinitis	Follikulitis
Erkrankung von Blut und Lymphsystem	
Thrombozytopenie	Neutropenie
Anämie	Leukopenie
	Lymphopenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Hypokaliämie	Hypophosphatämie
Hyperglykämie	Erhöhung GOT, GPT
Hypercholesterinämie, Hyperlipidämie	
Anorexie	
Erkrankungen des Nervensystems	
Dysgeusie	Parästhesie
Schlaflosigkeit	Schwindel
	Angstzustände, Depression
Gefäßkrankungen	
	Venöse Thromboembolie
	Hypertonie
	Thrombophlebitis
Erkrankungen der Atemwege	
Pneumonie	Pleuraler Erguss
Atemnot, Husten	
Nasenbluten	



5.3 · Temsirolimus (Torisel®)

Tab. 5.5 Fortsetzung

Toxizitäten alle Grade >10 %	Toxizitäten alle Grade 1–10 %
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Bauchschmerzen	
Übelkeit, Erbrechen	
Diarrhoe	
Stomatitis, Mukositis	
Erkrankungen von Hautgewebe und Skelettmuskulatur	
Makulopapulöser Ausschlag	Exfoliative Dermatitis
Hautjucken	Myalgie
Trockene Haut, Akne	
Arthralgie	
Peripheres Ödem	
Erkrankungen von Nieren und Harnwegen	
Kreatininerhöhung	Nierenversagen
Sonstiges	
Fieber	Schüttelfrost
Schmerzen	Wundheilungsstörungen
Asthenie, Fatigue	Allergische Reaktion

5.3.3 Checkliste vor und während der Therapie mit Temsirolimus

Tab. 5.6 Checkliste Temsirolimus

Vor Therapiebeginn	Während der Therapie
Labor	
<ul style="list-style-type: none"> – Differenzialblutbild – Kreatinin, K⁺, Na⁺, Ca²⁺, Phosphat – GOT, GPT 	<ul style="list-style-type: none"> – Kontrolle wöchentlich 1. bis 4. Woche, danach alle 2 Wochen
Blutzucker	<ul style="list-style-type: none"> – Kontrolle wöchentlich 1. bis 4. Woche, danach alle 2 Wochen – Diabetiker: 1×pro Woche
Triglyzeride, Cholesterin	<ul style="list-style-type: none"> – Kontrolle wöchentlich 1. bis 4. Woche, danach alle 2 Wochen
Quick, PTT, INR	<ul style="list-style-type: none"> – Kontrolle alle 4 Wochen – Marcumar-Patienten: 1×pro Woche
T3, T4, TSH	<ul style="list-style-type: none"> – Kontrolle bei Schilddrüsenfunktionsstörung
Herz-Kreislauf-System	
Blutdruckmessung	<ul style="list-style-type: none"> – Bekannter Hochdruck: 1×pro Tag – Kein Hochdruck: 1×pro Woche
EKG	<ul style="list-style-type: none"> – Kontrolle bei Kardiopathien

Besonderheiten zur Therapie mit Temsirolimus

Bei Nachweis einer Hyperlipidämie unter der Temsirolimus-Therapie sollte als Lipidsenker Pravastatin (z. B. Mevalotin®, Pravasin®) eingesetzt werden. Andere Lipidsenker zeigen Wechselwirkungen mit CYP3A4 und können die Konzentration von Temsirolimus verändern.

Bei Nachweis einer Hyperglykämie unter der Temsirolimus-Therapie sollten möglichst keine Biguanide (z. B. Metformin) eingesetzt werden. Bi-

guanide sind CYP3A4-Inhibitoren und erhöhen die Temsirolimus-Konzentration.

5.4 Everolimus (RAD001)

5.4.1 Dosierung

Kontinuierliche Gabe: 10 mg oral, 1×1 Tablette/Tag.

! Cave

Keine Einnahme mit fettreicher Mahlzeit.

5.4.2 Toxizitäten

Tab. 5.7 Toxizitäten von Everolimus

Toxizitäten alle Grade >10 %	Toxizitäten alle Grade 1–10 %
Infektionen	
Bakterielle und virale Infektionen	
Erkrankung von Blut und Lymphsystem	
Thrombozytopenie	
Anämie	
Neutropenie	
Lymphopenie	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Hypophosphatämie	Dehydratation
Erhöhung GOT, GPT	Erhöhung Bilirubin
Hypercholesterinämie, Hyperlipidämie	
Hyperglykämie	
Appetitlosigkeit	
Erkrankungen des Nervensystems	
Dysgeusie	Schlaflosigkeit
	Kopfschmerzen
Herz- und Gefäßerkrankungen	
	Hypertonie
	Herzinsuffizienz (<1 %)
Erkrankungen der Atemwege	
Pneumonie	Bluthusten
Dyspnoe, Husten	
Nasenbluten	



5.4 · Everolimus (RAD001)

Tab. 5.7 Fortsetzung

Toxizitäten alle Grade >10 %	Toxizitäten alle Grade 1–10 %
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Stomatitis, Mukositis	Mundtrockenheit
Übelkeit, Erbrechen	Bauchschmerzen
Diarrhoe	Dysphagie
Erkrankungen des Hautgewebes	
Hautauschlag	Hand-Fuß-Syndrom
Hautjucken	Erythem
Trockene Haut	Exfoliation
	Nagelveränderungen
Erkrankungen von Nieren und Harnwegen	
Kreatininerhöhung	
Augenerkrankungen	
	Konjunktivitis
	Ödeme der Augenlider
Sonstiges	
Asthenie, Fatigue	Fieber
Peripheres Ödem	Wundheilungsstörungen
	Brustschmerzen

5.4.3 Checkliste vor und während der Therapie mit Everolimus

Tab. 5.8 Checkliste Everolimus

Vor Therapiebeginn	Während der Therapie
Labor	
<ul style="list-style-type: none"> – Differenzialblutbild – Kreatinin, K⁺, Na⁺, Ca²⁺, Phosphat – GOT, GPT, AP, Bilirubin 	– Kontrolle wöchentlich 1. bis 4. Woche, danach alle 2 Wochen
Blutzucker	<ul style="list-style-type: none"> – Kontrolle wöchentlich 1. bis 4. Woche, danach alle 2 Wochen – Diabetiker: 1×pro Woche
Triglyzeride, Cholesterin	– Kontrolle wöchentlich 1. bis 4. Woche, danach alle 2 Wochen
Quick, PTT, INR	<ul style="list-style-type: none"> – Kontrolle alle 4 Wochen – Marcumar-Patienten: 1×pro Woche
T3, T4, TSH	– Kontrolle bei Schilddrüsenfunktionsstörung
Herz-Kreislauf-System	
Blutdruckmessung	<ul style="list-style-type: none"> – Bekannter Hochdruck: 1×pro Tag – Kein Hochdruck: 1×pro Woche
EKG	– Kontrolle bei Kardiopathien

5.5 Bevacizumab (Avastin®) plus Interferon α -2a (Roferon A®)

5.5.1 Dosierung

- Bevacizumab (Avastin®): 10 mg/kgKG i.v. alle 2 Wochen (erste Infusion über 90 min, bei guter Verträglichkeit zweite Infusion auf 60 min verkürzen, dann dritte Infusion über 30 min)
- Interferon α -2a (Roferon A®): 9 MIU s.c. 3×pro Woche (Selbstinjektion)

5.5.2 Toxizitäten

Tab. 5.9 Toxizitäten von Bevacizumab

Toxizitäten alle Grade >10 %	Toxizitäten alle Grade 1–10 %
Infektionen	
	Bakterielle und virale Infektion
Erkrankung von Blut und Lymphsystem	
	Thrombozytopenie
	Anämie
	Neutropenie
	Lymphopenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Anorexie	Dehydratation
Erkrankungen des Nervensystems	
Periphere sensorische Neuropathie	Dysgeusie
	Somnolenz
	Kopfschmerzen
Herz- und Gefäßerkrankungen	
Hypertonie	Herzinsuffizienz
	Supraventrikuläre Tachykardie
	Arterielle und venöse Thromboembolie
	Blutungen
Erkrankungen der Atemwege	
Dyspnoe	Nasenbluten
	Lungenembolie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Diarrhoe	Abdominalschmerzen
	Stomatitis
▼	Obstipation

Tab. 5.9 Fortsetzung

Toxizitäten alle Grade >10 %	Toxizitäten alle Grade 1–10 %
	Magen-Darm Perforation
Erkrankungen des Hautgewebes	
	Hand-Fuß-Syndrom
	Exfoliative Dermatitis
	Trockene Haut
Erkrankungen von Nieren und Harnwegen	
Proteinurie	
Sonstiges	
Asthenie, Fatigue	Muskelschwäche, Myalgie, Arthralgie
	Fieber
	Grippeähnliche Symptome

5.5.3 Checkliste vor und während der Therapie mit Bevacizumab plus Interferon α -2a

Tab. 5.10 Checkliste Bevacizumab plus Interferon α -2a

Vor Therapiebeginn	Während der Therapie
Labor	
<ul style="list-style-type: none"> – Differenzialblutbild – Kreatinin, K⁺, Na⁺, Ca²⁺, Phosphat – GOT, GPT 	<ul style="list-style-type: none"> – Kontrolle wöchentlich 1. bis 4. Woche, danach alle 2 Wochen
Blutzucker	<ul style="list-style-type: none"> – Kontrolle wöchentlich 1. bis 4. Woche, danach alle 2 Wochen – Diabetiker: 1×pro Woche
Quick, PTT, INR	<ul style="list-style-type: none"> – Kontrolle wöchentlich 1. bis 4. Woche, danach alle 2 Wochen – Marcumar-Patienten: 1×pro Woche
Protein im Urin (Urin-Stix)	<ul style="list-style-type: none"> – Kontrolle alle 2 Wochen
T3, T4, TSH	<ul style="list-style-type: none"> – Kontrolle bei Schilddrüsenfunktionsstörung
Herz-Kreislauf-System	
Blutdruckmessung	<ul style="list-style-type: none"> – Bekannter Hochdruck: 1×pro Tag – Kein Hochdruck: 1×pro Woche
EKG	<ul style="list-style-type: none"> – Kontrolle alle 8–12 Wochen
UKG (bei Risikopatienten)	<ul style="list-style-type: none"> – Kontrolle bei kardialen Risikopatienten

Besonderheiten zur Therapie mit Bevacizumab plus Interferon α -2a

- Ein erhöhtes Risiko von schweren Blutungen unter Vollantikoagulation in Kombination mit Bevacizumab plus Interferon α -2a konnte in den bisherigen Studien nicht nachgewiesen werden.
- Eine leichte Proteinurie bedarf nur der regelmäßigen Kontrolle mittels Urinteststreifen. Bei Nachweis einer Proteinurie >2 g Protein/24 h muss die Therapie mit Bevacizumab pausiert werden. Das klinische Vollbild eines nephrotischen Syndroms zwingt zum dauerhaften Absetzen von Bevacizumab.
- Pausierung von Avastin bei Wundheilungsstörungen bis zur vollständigen Abheilung
- Dauerhaftes Absetzen von Avastin bei:
 - Magen-Darm-Perforation
 - Medikamentös nicht beherrschbarer arterieller Hypertonie oder rezidivierenden hypertensiven Krisen
 - Arteriellen thromboembolischen Ereignissen
 - Lungenembolien Grad IV
 - Venösen Thrombosen Grad IV
 - Wiederholten Blutungen Grad III, Auftreten von Blutungen Grad IV
 - Fisteln Grad IV

5

5.6 Pazopanib (Votrient®)

5.6.1 Dosierung

Kontinuierliche Gabe: 800 mg oral, 1x1 Tablette/Tag

5.6.2 Toxizitäten

Tab. 5.11 Toxizitäten von Pazopanib

Toxizitäten alle Grade >10 %	Toxizitäten alle Grade 1–10 %
Erkrankung von Blut und Lymphsystem	
Anämie	
Leukopenie	
Lymphopenie	
Thrombozytopenie	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Hyponatriämie	
Hypokalzämie	
Hypophosphatämie	
Hypomagnesiämie	
Hyperglykämie	
Erhöhung GOT, GPT und Bilirubin	

5.6 · Pazopanib (Votrient®)

Tab. 5.11 Fortsetzung

Toxizitäten alle Grade >10 %	Toxizitäten alle Grade 1–10 %
Erkrankungen des Nervensystems	
Kopfschmerzen	
Gefäßkrankungen	
Hypertonie	3 % arterielle thromboembolische Komplikationen (Herzinfarkt und Apoplex)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Übelkeit, Erbrechen	
Diarrhoe	
Anorexia	
Erkrankungen des Hautgewebes	
Veränderung der Haarfarbe	
Sonstiges	
Asthenie	
Fatigue	
Abdominalschmerzen	

5.6.3 Checkliste vor und während der Therapie mit Pazopanib

Tab. 5.12 Checkliste Pazopanib

Vor Therapiebeginn	Während der Therapie
Labor	
<ul style="list-style-type: none"> – Differenzialblutbild – Kreatinin, K⁺, Na⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, Phosphat – GOT, GPT, Bilirubin 	– Kontrolle wöchentlich 1. bis 4. Woche, danach alle 2 Wochen
Blutzucker	<ul style="list-style-type: none"> – Kontrolle wöchentlich 1. bis 4. Woche, danach alle 2 Wochen – Diabetiker: 1x pro Woche
Quick, PTT, INR	<ul style="list-style-type: none"> – Kontrolle wöchentlich 1. bis 4. Woche, danach alle 2 Wochen – Marcumar-Patienten: 1x pro Woche
Herz-Kreislauf-System	
Blutdruckmessung	<ul style="list-style-type: none"> – Bekannter Hochdruck: 1x pro Tag – Kein Hochdruck: 1x pro Woche
EKG	– Kontrolle alle 8–12 Wochen

5.7 Sunitinib, Sorafenib, Temozolomid und Everolimus: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Eine Anzahl von Medikamenten wirken als Enzyminduktoren oder Enzymhemmer von Cytochrom-P3A4 (CYP3A4) und können bei gleichzeitiger Therapie mit Sunitinib, Sorafenib, Temozolomid oder Everolimus deren Plasmakonzentration entsprechend erhöhen bzw. verringern.

Die Medikamente in **Tab. 5.13** sind **CYP3A4-Inhibitoren** und führen zu einer **Erhöhung der Plasmakonzentration** von Sunitinib, Sorafenib, Temozolomid oder Everolimus. Eine Dosisreduktion der jeweiligen Target-Therapeutika sollte angestrebt werden (z. B. Reduktion der Sunitinib-Tagesdosis um 12,5 auf 37,5 mg).

Tab. 5.13 Zur Erhöhung der Plasmakonzentration von Sunitinib, Sorafenib, Temozolomid oder Everolimus führende CYP3A4-Inhibitoren

Medikament	Beispiel
Proteaseinhibitoren	Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir
Antimykotika	Ketokonazol, Itrakonazol, Vorikonazol
Kalziumkanalblocker	Diltiazem, Verapamil
Makrolidantibiotika	Erythromycin, Clarithromycin
Histamin-H ₂ -Blocker	Cimetidin
Antiemetika	Aprepitant
Grapefruitsaft	

Tab. 5.14 Zur Verminderung der Plasmakonzentration von Sunitinib, Sorafenib, Temozolomid oder Everolimus führende CYP3A4-Induktoren

Medikament	Beispiel
Antiepileptika	Carbamazepin, Phenytoin
Barbiturate	Phenobarbital
Antibiotika	Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin
Kortikoide	Dexamethason, Johanniskraut

! Cave

Marcumar® ist ein CYP3A4-Substrat. Durch kompetitive Interaktion kann das Blutungsrisiko erhöht sein. Bei gleichzeitiger Therapie mit Marcumar® und Sunitinib, Sorafenib, Temozolomid oder Everolimus sind engmaschige Gerinnungskontrollen erforderlich.

Die Medikamente in **Tab. 5.14** sind **CYP3A4-Induktoren** und führen zu einer **Verminderung der Plasmakonzentration** von Sunitinib, Sorafenib, Temozolomid oder Everolimus. Eine Dosissteigerung der jeweiligen Target-Therapeutika sollte angestrebt werden (z. B. Erhöhung der Sunitinib-Tagesdosis um 12,5 auf 62,5 mg).

Literatur

- Bellmunt J, Szczylik C, Feingold J, Strahs A, Berkenblit A (2008) Temozolomid safety profile and management of toxic effects in patients with advanced renal cell carcinoma and poor prognostic features. *Ann Oncol* 19(8): 1387–92. Epub 2008 Apr 2
- Bhojani N, Jeldres C, Patard JJ, Perrotte P, Suardi N, Hutterer G, Patenaude F, Oudard S, Karakiewicz PI (2008) Toxicities associated with the administration of sorafenib, sunitinib, and temsirolimus and their management in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 53(5): 917–30. Epub 2007 Nov 26; Review
- Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P et al.; AVOREN Trial investigators (2007) Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 370(9605): 2103–11
- Escudier B, Eisen T, Stadler WM et al.; TARGET Study Group (2007) Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 356(2): 125–34. Erratum in: *N Engl J Med* 2007; 357(2): 203
- Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J et al.; Global ARCC Trial (2007) Temozolomid, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 356(22): 2271–81
- Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al.; RECORD-1 Study Group (2008) Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 372(9637): 449–56. Epub 2008 Jul 22
- Motzer RJ, Bukowski RM (2006) Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 24(35): 5601–8; Review
- Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J et al (2010) Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 25.

Sektion III Nebenwirkungen und Komplikationen

- | | |
|------------|--|
| Kapitel 6 | Paravasate – 67 |
| Kapitel 7 | Prophylaxe und Therapie von Infektionen bei Neutropenie – 73 |
| Kapitel 8 | Therapie und Prophylaxe der Neutropenie mit koloniestimulierenden Faktoren (CSF) – 81 |
| Kapitel 9 | Behandlung der therapie- und tumorbedingten Anämie – 85 |
| Kapitel 10 | Supportivtherapie bei Emesis – 89 |
| Kapitel 11 | Supportivtherapie bei Diarrhoe – 95 |
| Kapitel 12 | Supportivtherapie bei Stomatitis und Mukositis – 99 |
| Kapitel 13 | Supportivtherapie bei Hautveränderungen unter Thyrosinkinase- und mTOR-Inhibitoren – 103 |
| Kapitel 14 | Supportivtherapie von Knochenmetastasen – 107 |
| Kapitel 15 | Medikamentöse Schmerztherapie in der Onkologie – 111 |

Paravasate

- 6.1 Definition – 68
- 6.2 Gewebenekrosepotenzial – 68
- 6.3 Klinischer Verlauf – 68
- 6.4 Präventionsmaßnahmen – 68
- 6.5 Allgemeine Notfallmaßnahmen – 68
- 6.6 Spezielle Notfallmaßnahmen – 69
 - 6.6.1 Trockene Wärme – 69
 - 6.6.2 Trockene Kühlung – 69
 - 6.6.3 Antidot nach Paravasatbildung – 69
- 6.7 Paravasat-Notfallkoffer – 70
- 6.8 Spezifische Therapiemaßnahmen – 70
- Literatur – 72

6.1 Definition

Ein Paravasat liegt vor, wenn ein Zytostatikum aus einem Gefäß in das umgebende Gewebe ausgetreten ist oder versehentlich direkt in das Gewebe injiziert wurde.

6.2 Gewebenekrospotenzial

Einteilung der Zytostatika nach ihrem Gewebenekrospotenzial:

- Nekrotisierende Substanzen (Vesicans)
- Gewebereizende Substanzen (Irritants)
- Nicht gewebeschädigende Substanzen

■ Tab. 6.1 gibt eine Übersicht über das Gewebenekrospotenzial ausgewählter urologischer Zytostatika.

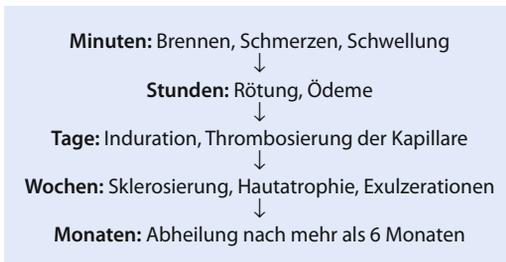
■ Tab. 6.1 Nekrospotenzial ausgewählter Zytostatika

Nekrotisierende Substanzen (Vesicans)	Gewebereizende Substanzen (Irritants)	Nicht gewebeschädigende Substanzen
<ul style="list-style-type: none"> – Cisplatin >0,4 mg/ml – Doxorubicin – Epirubicin – Vinblastin – Paclitaxel – Mitoxantron – Mitomycin C 	<ul style="list-style-type: none"> – Cisplatin <0,4 mg/ml – Carboplatin – Docetaxel – Etoposid – Gemcitabin – Ifosfamid – Oxaliplatin 	<ul style="list-style-type: none"> – Bleomycin – Methotrexat – Pemetrexed

6.3 Klinischer Verlauf

! Cave

Das Ausmaß des Paravasats wird häufig unterschätzt. Eine Abschätzung der Paravasatausbreitung sollte mittels MRT erfolgen!



■ Abb. 6.1 Klinischer Verlauf eines Paravasates

6.4 Präventionsmaßnahmen

- Aufklärung des Patienten über die Paravasatwirkung von Zytostatika
- Sicherer Gefäßzugang:
 - Wo: dicke Vene am Unterarm
 - Wo nicht: Handrücken, Handgelenk, Ellenbeuge
 - Wie nicht: keine Mehrfachpunktionen
- Sicherung des venösen Zugangs mit Pflaster
- Lagekontrolle: zunächst Aspiration von Blut, gefolgt von einer Kurzinfusion mit NaCl 0,9 % (100 ml)
- Applikation: keine Injektion gegen Widerstand
- Nach Abschluss der Chemotherapie immer Spülung der Vene mit NaCl 0,9 %

6.5 Allgemeine Notfallmaßnahmen

- Stoppen der Infusion
- Diskonnektion der Infusion, zunächst aber i.v.-Zugang belassen
- Absaugen des Paravasats über den i.v.-Zugang
- Entfernung des i.v.-Zugangs unter Aspiration
- Große Paravasatbildungen oder Gewebläsionen müssen von allen Seiten aspiriert werden. Bei jeder Aspiration muss eine neue Nadel verwendet werden (1-ml-Spritze mit 26-G-Kanüle).
- Ruhigstellung und Hochlagerung der Extremität
- Entsprechend des Zytostatikums sollte trockene Wärme bzw. Kälte angewendet werden (► Abschn. 6.6.1, ► Abschn. 6.6.2).
- Entsprechend des Zytostatikums Gabe eines Antidots (► Abschn. 6.6.3)
- Dokumentation der Paravasation (Paravasatvolumen und Fotos)
- Bei gewebenekrotisierenden Substanzen (Vesicans): Konsultation eines Chirurgen innerhalb von 72 h nach Paravasation
- Nachkontrolle und Dokumentation bis zur vollständigen Abheilung

6.6 Spezielle Notfallmaßnahmen

6.6.1 Trockene Wärme

- **Prinzip:** Durch die Vasodilatation wird eine erhöhte Blutzirkulation gefördert, was zu einem schnelleren Abtransport des Zytostatikums aus dem Gewebe führt.
- **Indikation:** Vinblastin und Vincristin
- **Applikation:** Anwendung der trockenen Wärme mit Cold-Hot-Packs 4- bis 6-mal täglich für 30 min. Cold-Hot-Packs müssen ohne Druck auf das Nekroseareal aufgelegt werden. Keine feuchte Wärme anwenden. Die geschädigte Haut darf nicht abgedeckt werden, also kein Verband.

6.6.2 Trockene Kühlung

- **Prinzip:** Durch die Vasokonstriktion wird die Diffusion des Zytostatikums in das umliegende Gewebe verlangsamt, zusätzlich wird eine verminderte intrazelluläre Aufnahme des Zytostatikums erreicht.
- **Indikation:** Cisplatin, Doxorubicin, Epirubicin, Mitoxantron
- **Applikation:** Die erste Anwendung der trockenen Kälte mit Cold-Hot-Packs sollte mindestens 1 h betragen. Anschließend Wiederholung der trockenen Kühlung 8- bis 10-mal täglich für 15 min. Cold-Hot-Packs müssen ohne Druck auf das Nekroseareal aufgelegt werden. Keine feuchte Kühlung (Eiswürfel) anwenden. Die geschädigte Haut darf nicht abgedeckt werden, also kein Verband.

6.6.3 Antidot nach Paravasatbildung

Dexrazoxane (Savene®)

- **Prinzip:** Dexrazoxane hemmt als intrazellulärer Eisenchelatbildner die Entstehung von freien Radikalen. Ursprünglich wurde Dexrazoxane als Kardioprotektivum entwickelt. Mittlerweile hat Dexrazoxane die offizielle Zulassung von der EMEA als Antidot bei Doxorubicin- und Epirubicin-Paravasaten erhalten.

- **Indikation:** Doxorubicin, Epirubicin
- **Dosierung** (Venenzugang am Arm ohne Paravasat):
 - Tag 1 und 2: Dexrazoxane 1000 mg/m² über 2 h Infusionszeit. Die erste Gabe sollte innerhalb von 6 h nach Paravasatbildung erfolgen.
 - Tag 3: Dexrazoxane 500 mg/m² über 2 h Infusionszeit
- **Nebenwirkungen:** Nausea, Vomitus, Diarrhoe, Mukositis, Myelosuppression, Hyperkaliämie

Dimethylsulfoxid (DMSO)

- **Cave:** DMSO 99 % ohne offizielle Zulassung
- **Prinzip:** DMSO 99 % verfügt über eine sehr gute Hautpermeabilität (kutane Applikation) und besitzt ein hohes Lösungsvermögen für Pharmaka.
- **Indikation:** Cisplatin, Doxorubicin, Epirubicin, Mitoxantron
- **Applikation:** DMSO-Lösung (99 %) mit einem sterilen Kugeltupfer ohne Druck auf die Haut auftragen und an der Luft abtrocknen lassen. Wiederholung der DMSO-Applikation alle 6–8 h für eine Woche. Die geschädigte Haut darf nicht abgedeckt werden, also kein Verband.

Bei zusätzlicher trockener Kältetherapie sollte ein zeitliches Intervall von 30–60 min zwischen der DMSO- und der Kälteapplikation liegen.

Hyaluronidase (Hylase®)

- **Prinzip:** Hyaluronidase führt zu einer erhöhten Strukturauflösung von Binde- und Stützgewebe, dadurch wird eine verbesserte systemische Aufnahme des Paravasats aus dem interstitiellen Bindegewebe ermöglicht.
- **Indikation:** Paclitaxel ohne trockene Wärme, Vinblastin und Vincristin mit trockener Wärme
- **Applikation:** Hyaluronidase 1500 U auf 10 ml Aqua dest. verdünnen und um das Paravasatgebiet sternförmig (**Cave:** nicht direkt in das Paravasat) injizieren. Empfehlung einer zusätzlichen Analgesie (z. B. Lidocain), da die Hyaluronidaseumspritzung sehr schmerzhaft sein kann.

! Cave

Keine Antidote in der Paravasatbehandlung sind:

- Steroide
- Natriumthiosulfat
- Natriumbikarbonat

6.7 Paravasat-Notfallkoffer

- Anleitung: Vorgehen bei Paravasaten
- Dokumentationsbogen Paravasate (■ Abb. 6.2; www.paravasate.at)
- Einmalspritzen, 5 St. mit jeweils 1 ml, 2 ml, 5 ml, und 10 ml
- Einmalkanülen, 10 St. (18 G, 26 G)
- Sterile Handschuhe, 4 Paar
- Sterile Kompressen, Kugeltupfer
- Cold-Hot-Packs, 4 St. (2 im Kühlschrank)
- NaCl 0,9 % und Aqua dest., 5×10 ml
- Lidocain 1 %, 1 Ampulle (für subkutane Applikation bei Anwendung von Hyaluronidase)
- Antidot:
 - DMSO 99 %, 100-ml-Flasche
 - Hyaluronidase (Lagerung im Kühlschrank)
 - Dexrazoxane (Savene®); **Cave:** Medikament sehr teuer, nur sinnvoll, wenn Doxorubicin oder Epirubicin verwendet werden

6.8 Spezifische Therapiemaßnahmen

■ Tab. 6.2 Spezifischen Therapiemaßnahmen bei Paravasatbildung

Substanz	Therapie
Bleomycin	– Gabe i.m. und s.c. problemlos möglich
Carboplatin	– Keine spezifischen Maßnahmen
Cisplatin	– 99 % DMSO 4- bis 6-mal täglich für 1–2 Wochen lokal mit Tupfer ohne Druck auftragen und an der Luft trocknen lassen – Sofort trockene Kälte (Cool-Pack) für >1 h, dann mehrfach täglich >15 min
Docetaxel	– Keine spezifischen Maßnahmen

■ Tab. 6.2 Fortsetzung

Substanz	Therapie
Doxorubicin	– 99 % DMSO 4- bis 6-mal täglich für 1–2 Wochen lokal mit Tupfer ohne Druck auftragen und an der Luft trocknen lassen – Sofort trockene Kälte (Cold-Hot-Pack) für >1 h, dann mehrfach täglich >15 min – Dexrazoxane (Savene®) 1000 mg/m ² an den Tagen 1 und 2, 500 mg/m ² an Tag 3 über jeweils 2 h Infusionszeit
Epirubicin	– 99 % DMSO 4- bis 6-mal täglich für 1–2 Wochen lokal mit Tupfer ohne Druck auftragen und an der Luft trocknen lassen – Sofort trockene Kälte (Cool-Pack) für >1 h, dann mehrfach täglich >15 min – Dexrazoxane (Savene®) 1000 mg/m ² an den Tagen 1 und 2, 500 mg/m ² an Tag 3 für jeweils 2 h Infusionszeit
Etoposid	– Keine spezifischen Maßnahmen – Keine Kühlung wegen der Gefahr der Auskristallisation
Gemcitabin	– Keine spezifischen Maßnahmen
Ifosamid	– Keine spezifischen Maßnahmen
Methotrexat	– Keine spezifischen Maßnahmen – Kann intramuskulär problemlos verabreicht werden
Mitoxantron	– 99 % DMSO 4- bis 6-mal täglich für 1–2 Wochen lokal mit Tupfer ohne Druck auftragen und an der Luft trocknen lassen – Sofort trockene Kälte (Cool-Pack) für >1 h, dann mehrfach täglich >15 min
Paclitaxel	– Hyaluronidase 1500 U auf 10 ml Aqua ad inject um das Paravasat, nicht direkt in das Paravasat – Zusätzliche Analgesie (z. B. Lidocain), da Umspritzung schmerzhaft – Keine Wärme-, keine Kälteapplikation
Pemetrexed	– Keine spezifischen Maßnahmen
Vinblastin Vincristin	– Hyaluronidase 1500 U auf 10 ml Aqua ad inject um das Paravasat herum, nicht direkt in das Paravasat – Zusätzliche Analgesie (z. B. Lidocain), da Umspritzung schmerzhaft – Trockene Wärme mit Cold-Hot Packs 4- bis 6-mal täglich für 30 min – Keine feuchte Wärme, kein Druck, Haut nicht abdecken

Dokumentationsbogen Zytostatikaparavasate

<Patientenaufkleber>

Applizierte(s) Zytostatika(um): _____

Art der Applikation: i.v. i.a. Bolus
 Infusion Infusionspumpe

Ungefähres Volumen (ml): _____ Durchmesser der Kanüle: _____

Kanülenart: Butterfly Veflon Sonstige _____

Kanülenfixierung mit: _____

Punktionsstelle am Arm: rechts links

Unterarm andere _____
 Handgelenk
 Ellenbeuge
 Handrücken

Anderer Venenzugang: Portkathetersystem ZVK



Symptomatik:

Brennen
 Stechender Schmerz
 Schwellung Größe:
 Rötung Größe:
 Verhärtung Größe:
 Blasenbildung Größe:
 Nekrose Größe:

War eine mehrmalige Punktion an der gleichen Extremität notwendig?

Ja Nein

Behandlung (Arzneimittel, Art und Menge; Vorgehensweise bitte genau angeben):

Behandelnder Arzt:

Datum:

Literatur

Jordan K (2006) Prävention und Therapie von Paravasaten. In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (Hrsg.) Kompendium Internistische Onkologie, 4. Aufl. Heidelberg: Springer 2248-2266

www.extravasation.org.uk

www.paravasate.at

www.onkosupport.de

Prophylaxe und Therapie von Infektionen bei Neutropenie

7.1 Definition und Einteilung – 74

7.2 Asymptomatische Neutropenie – 74

7.2.1 Umkehrisolierung – 74

7.2.2 Infektionsprophylaxe – 74

7.3 Febrile Neutropenie – 74

7.3.1 Definition – 74

7.3.2 Wichtige Grundsätze – 74

7.3.3 Diagnostik – 75

7.3.4 Häufigstes Erregerspektrum – 75

7.3.5 Klassifikation – 75

7.3.6 Therapie – 76

Literatur – 78

7.1 Definition und Einteilung

Eine Neutropenie besteht bei

- Nachweis von neutrophilen Granulozyten (segment- und stabkernige) $<500/\mu\text{l}$
- Nachweis von neutrophilen Granulozyten $<1000/\mu\text{l}$ mit erwartetem Abfall unter $<500/\mu\text{l}$ innerhalb der nächsten 2 Tage

Das Risiko einer Infektion nimmt unterhalb von $1000/\mu\text{l}$ neutrophilen Granulozyten signifikant zu.

Die Neutropenie wird eingeteilt in:

- Asymptomatische Neutropenie
- Febrile Neutropenie
 - Mit Keimnachweis
 - Ohne Keimnachweis (FUO)

7.2 Asymptomatische Neutropenie

Nach den Leitlinien der American Society of Clinical Oncology (2006) wird die prophylaktische Gabe von granulozyten- bzw. makrophagenkolo-niestimulierenden Faktoren wie G-CSF oder GM-CSF **nicht** empfohlen.

7.2.1 Umkehrisolierung

- Einzelzimmer mit Schleuse und Sanitäreinheit
- Keine Blumen oder Pflanzen
- Pflegepersonal, Ärzte, Angehörige mit Mundschutz und Kittel
- Desinfektion von Händen und Stethoskop
- Keine »wehenden« Arztkittel
- Kontrolle von Blasenkatheter und Venenzugängen auf Infektion und Sauberkeit
- Antibakterielle Nasensalbe: Mupirocin-Kalzium (Turixin®) 3-mal/Tag
- Weiche Zahnbürste (Mikroverletzungen), Zahnprothesen nur zu den Mahlzeiten tragen
- Regelmäßige Mundspülung: Chlorhexidin-Lösung 4-mal/Tag
- Keine Salate, Rohkost, Schimmelkäse, Speiseeis, Trockenkräuter
- Die Zubereitung der Mahlzeiten sollte derjenigen für deutsche Urlauber in Indien entsprechen: »Cook it, peel it, boil it or forget it!«

- Rektale Manipulationen (Temperaturmessung, Klistiere, Darmrohre) vermeiden

7.2.2 Infektionsprophylaxe

- Antibakterielle Substanzen:
 - Ciprofloxacin (500 mg): 2×1 Tablette/Tag oder
 - Cotrimoxazol forte (Trimethoprim 160 mg und Sulfamethoxazol 800 mg): 3×1 Tablette/Tag
- Antimykotische Substanzen:
 - Amphotericin B (100 mg/ml): 4×6 ml/Tag p.o. oder
 - Fluconazol (100 mg): 2×1 Tablette/Tag bis max. 2×2 Tabletten/Tag p.o.

7.3 Febrile Neutropenie

7.3.1 Definition

Neutropenie mit neutrophilen
Granulozyten $<500/\mu\text{l}$
oder
Neutropenie mit neutrophilen
Granulozyten $<1000/\mu\text{l}$ mit
erwartetem Abfall auf $<500/\mu\text{l}$ in den
folgenden 2 Tagen

plus

Temperatur einmalig $\geq 38,3^\circ\text{C}$
oder
Temperatur $\geq 38,0^\circ\text{C}$ für mind. 1 h oder 2-mal
in 12 h

7.3.2 Wichtige Grundsätze

Bei neutropenischen Patienten ist Fieber oft das einzige Zeichen einer Infektion. Nur bei 50 % aller Patienten gelingt der Keimnachweis. Febrile Patienten müssen innerhalb von 2 h nach Auftreten des Fiebers mit Antibiotika behandelt werden. Die

7.3 · Febrile Neutropenie

Letalität einer zu spät behandelten, sich zur Sepsis entwickelnden Infektion liegt bei 70–100 %. Die antibiotische Therapie muss unmittelbar nach Auftreten des Fiebers und sofort nach Abnahme der erforderlichen Blutkulturen begonnen werden – vor jeder weiteren Diagnostik.

! Cave

Ein septischer Schock oder eine Infektion durch *Clostridium septicum* können ohne Fieber verlaufen.

7.3.3 Diagnostik

Basisdiagnostik:

- Klinisch körperliche Untersuchung mit Schwerpunkt auf Atemwege und Schleimhautveränderungen
- Kreislaufkontrolle: Blutdruck, Puls, Atemfrequenz
- Kontrolle zentraler und peripherer Venenkatheter
- Labor: Differenzialblutbild, Elektrolyte, Kreatinin, Leberwerte, Gerinnung, CRP
- Bei Hinweis auf Sepsis: Laktatspiegelbestimmung
- Blutkulturen (aerob/anaerob) mit zwei separaten venösen Blutkulturen innerhalb von 30–60 min. Bei liegendem Zentralkatheter zwei weitere Blutproben aus dem Katheter
- Wundabstrich
- Urinkultur
- Stuhlkultur bei Verdacht auf Enteritis, Diarrhoe
- Röntgenthorax

Zusätzliche Diagnostik bei persistierendem Fieber:

- Lunge:
 - Dünnschicht-CT bei negativem Röntgenthorax (Pilzinfiltrate)
 - Gegebenenfalls Bronchoskopie plus Lavage
 - Gegebenenfalls bei Pleuraergüssen: mikrobiologische Kultur des Pleurapunktes
- Herz:
 - Echokardiographie (Herzklappenbesiedlung)

- Abdomen:
 - Sonographie (Pilzherde Leber und Milz)
 - Ggf. CT-Abdomen (Pilzherde in Leber und Milz)
- Kopf/ZNS:
 - CT oder MRT der Nasennebenhöhlen
 - Spiegelung des Augenhintergrunds (Pilzherde)
 - Bei neurologischer Symptomatik: CT/MRT des Schädels sowie Liquorpunktion

➤ **Auch wenn der verursachende Keim nachgewiesen wurde, darf das Wirkspektrum der Therapie nicht auf diesen Erreger eingengt werden, sondern muss, auch bei angepasster Therapie, weiterhin breit bleiben (Hughes et al. 2002).**

7.3.4 Häufigstes Erregerspektrum

- Grampositive Bakterien:
 - Koagulase-negative Staphylokokken
 - *Staphylococcus aureus*
 - *Enterococcus faecalis*
 - Streptokokken
 - Corynebakterien
- Gramnegative Bakterien:
 - *Escherichia coli*
 - Klebsiella
 - *Pseudomonas aeruginosa*
- Anaerobier:
 - *Clostridium difficile*
- Pilze:
 - *Candida*

7.3.5 Klassifikation

- Niedrigrisikopatient:
 - Erwartete Neutropenedauer ≤5 Tage, keine Risikofaktoren
- Standardrisikopatient:
 - Erwartete Neutropenedauer ≤5 Tage plus Risikofaktor oder
 - Erwartete Neutropenedauer 6–9 Tage
- Hochrisikopatient:
 - Erwartete Neutropenedauer ≥10 Tage

Risikofaktoren nach MASCC

- Hypotonie (Systole <90 mmHg)
- Dehydratation
- Ateminsuffizienz, COPD
- Alter >60 Jahre
- Konsumierende Tumorerkrankung
- Durch neutropenes Fieber eingeschränkter Allgemeinzustand
- Frühere Pilzinfektion

7.3.6 Therapie

Febrile Neutropenie mit Niedrigrisiko

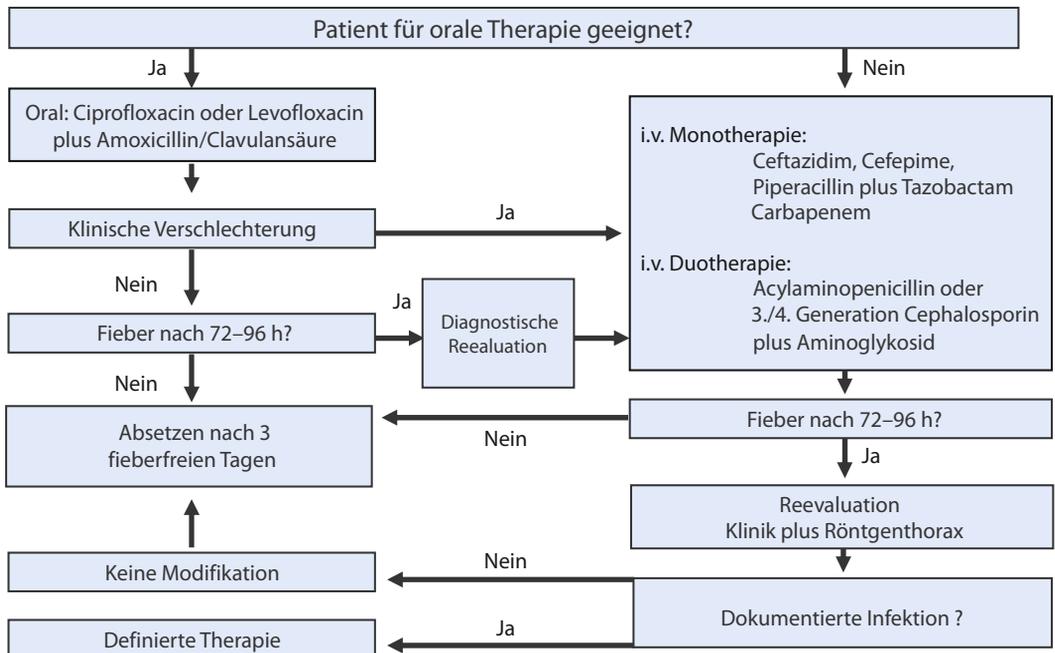
Primär orale antibiotische Therapie (■ Abb. 7.1).

Standardtherapie

Ciprofloxacin (z. B. Ciprobay®) 2×750 mg/Tag p.o.
oder
 Levofloxacin (z. B. Tavanic®) 1×500 mg/Tag p.o.
 plus
 Amoxicillin-Clavulansäure (z. B. Augmentan®)
 2×1000 mg/Tag p.o.

Bei Penicillinallergie

Ciprofloxacin (z. B. Ciprobay®) 2×750 mg/Tag p.o.
 plus
 Clindamycin (z. B. Clindahexal®) 3×600 mg/Tag p.o.
oder
 Cefalexin (z. B. Oracef®) 2×1000 mg/Tag p.o.



■ Abb. 7.1 Therapie febriler Neutropenie mit Niedrigrisiko

Febrile Neutropenie mit Standardrisiko

Primär intravenöse antibiotische Therapie
(■ Abb. 7.2).

Standardtherapie

Piperacillin plus Tazobactam (z. B. Tazobac®
4/0,5 g) 3- bis 4-mal/Tag i.v.
oder
Imipenem (z. B. Zienam®) 3×1 g/Tag i.v.

Duotherapie

Mezlocillin (z.B. Baypen®) 3×5 g/Tag i.v.
plus
Gentamicin (z. B. Refobacin®) 3–5 mg/kgKG/Tag
i.v.

Febrile Neutropenie mit Hochrisiko

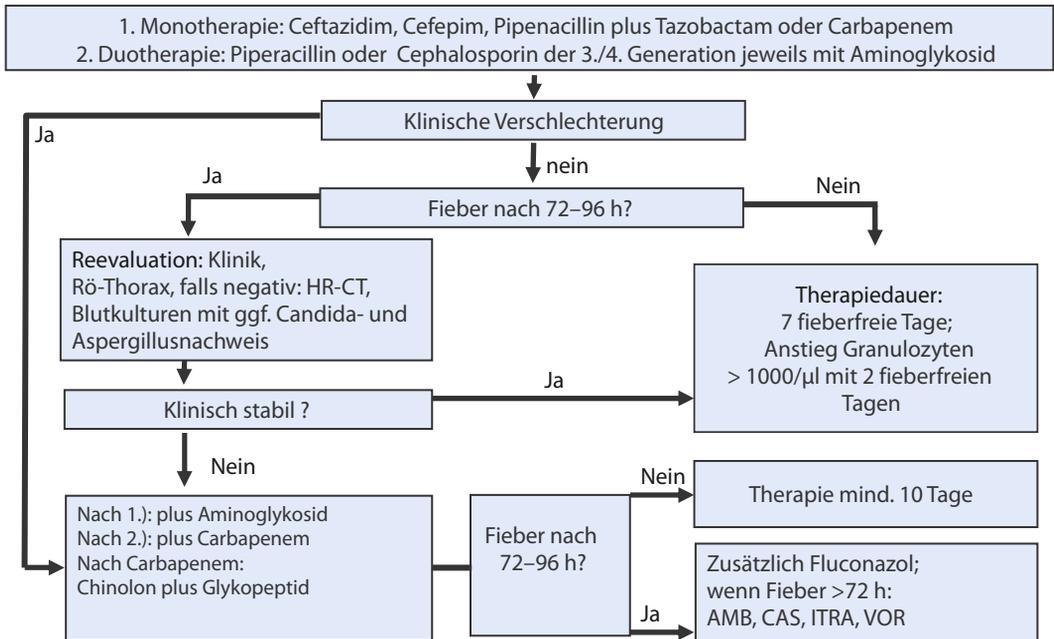
Primär intravenöse antibiotische Therapie
(■ Abb. 7.3).

Standardtherapie

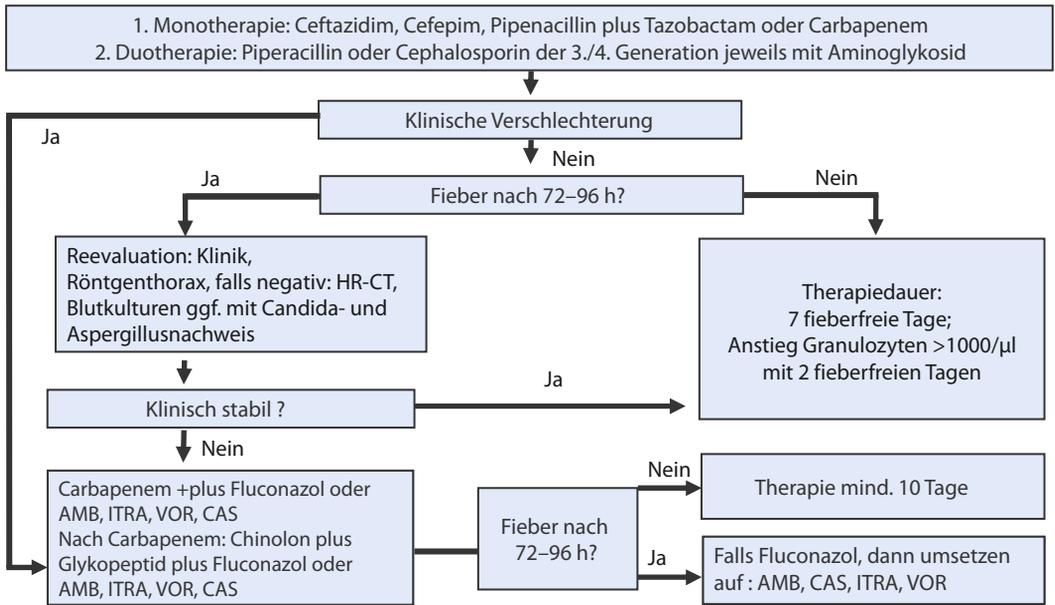
Piperacillin plus Tazobactam (z. B. Tazobac®
4/0,5 g) 3- bis 4-mal/Tag i.v.
oder
Imipenem (z. B. Zienam®) 3×1g/Tag i.v.

Duotherapie

Mezlocillin (z. B. Baypen®) 3×5 g/Tag i.v.
plus
Gentamicin (z. B. Refobacin®) 3–5 mg/kgKG/Tag
i.v.



■ **Abb. 7.2** Therapie febriler Neutropenie mit Standardrisiko. AMB Amphotericin B, CAS Caspofungin, HR-CT High-Resolution-Computertomographie, ITRA Itraconazol, VOR Voriconazol



■ **Abb. 7.3** Therapie febriler Neutropenie mit Hochrisiko. AMB Amphotericin B, CAS Caspofungin, HR-CT High-Resolution-Computertomographie, ITRA Itraconazol, VOR Voriconazol

Antimykotika bei febriler Neutropenie mit Standard- oder Hochrisiko

- Standardtherapie:
 - Amphotericin B 0,6–1,0 mg/kgKG/Tag i.v. (vorher Testdosis von 5–10 mg i.v. über 120 min)
 - Fluconazol (z. B. Diflucan®) Initialdosis 1×800 mg/Tag i.v., Erhaltungsdosis 400–800 mg/Tag i.v
- Alternativen:
 - Itraconazol:
 - 2×200 mg i.v. an den Tagen 1 und 2
 - 1×200 mg i.v. an den Tagen 3–5
 - Orale Medikation ab Tag 6 mit 2×200 mg/Tag p.o.
 - Voriconazol:
 - 2×6 mg/kgKG/Tag i.v. an Tag 1
 - 2×4 mg/kgKG/Tag i.v. ab Tag 2
 - Caspofungin:
 - 1×70 mg/Tag i.v. an Tag 1
 - 1×50 mg/Tag i.v. ab Tag 2 (Patient >80 kg: 70 mg)

Literatur

Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP et al. (2002) 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 34: 730-751

Kern WV, Beyer J, Böhme A et al. (2000) Infektionsprophylaxe bei neutropenischen Patienten – Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie. *Dtsch Med Wochenschr* 125: 1582-1588

Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB et al. (2000) The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Journal of Clinical Oncology* 18: 3038-3051

Link H (2006) Therapie mit den hämatopoetischen Wachstumsfaktoren G-CSF und GM-CSF. In: Schmol HJ, Höffken K, Possinger K (Hrsg.) *Kompendium Internistische Onkologie*, 4. Aufl. Heidelberg: Springer

Link H, Bohme A, Cornely OA et al. (2003) Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients – guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmaßnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). *Ann Hematol* 82: 105-117

- Link H, Maschmeyer G (2006) Therapie und Prophylaxe von Infektionen bei Neutropenie. In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (Hrsg.) Kompendium Internistische Onkologie, 4. Aufl. Heidelberg: Springer 2088-2131
- Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH et al. (2006) 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 24(19): 3187–3205

Therapie und Prophylaxe der Neutropenie mit koloniestimulierenden Faktoren (CSF)

- 8.1 Einsatz bei Neutropenie – 82**
 - 8.1.1 Asymptomatische Neutropenie – 82
 - 8.1.2 Febrile Neutropenie – 82

- 8.2 Einsatz bei Chemotherapie – 82**
 - 8.2.1 Primärprophylaxe – 82
 - 8.2.2 Sekundärprophylaxe – 82

- 8.3 Chemotherapieassoziierte Risiken der febrilen Neutropenie – 83**

- 8.4 Algorithmus der Primärprophylaxe mit CSF – 83**

- 8.5 Koloniestimulierende Faktoren und Dosierung – 84**

- 8.6 Nebenwirkungen – 84**

- 8.7 Therapiedauer mit G-CSF (Filgrastim, Lenograstim) – 84**

- Literatur – 84**

8.1 Einsatz bei Neutropenie

8.1.1 Asymptomatische Neutropenie

Nach den Leitlinien der American Society of Clinical Oncology (2006) wird die prophylaktische Gabe von Granulozyten- bzw. Makrophagenkolonie-stimulierenden Faktoren wie G-CSF oder GM-CSF nicht empfohlen.

8.1.2 Febrile Neutropenie

Als zusätzliche Therapie zu Antibiotika verbessern die CSF den Infektionsverlauf der febrilen Neutropenie nicht wesentlich. Daher sollte die Behandlung mit CSF bei Patienten mit febriler Neutropenie nur dann erwogen werden, wenn zusätzlich der Nachweis von mindestens einem Risikofaktor vorliegt, der zu einer komplikationsträchtigen Infektion oder Sepsis führen kann. Zu diesen Risikofaktoren gehören:

- Erwartete Neutropeniedauer von >10 Tagen
- Neutrophile Granulozyten <100/μl
- Chemotherapiezyklusintervalle <4 Wochen
- Gabe von stark myelotoxischen Zytostatika
- Gabe von Zytostatika mit hoher Schleimhauttoxizität
- Rezidivtherapie
- Alter >60 Jahre
- Reduzierter Allgemeinzustand (Karnowsky-Index ↓)
- Konsumierende Tumorerkrankung mit großer Tumormasse
- Komorbiditäten: Diabetes mellitus, Adipositas, kardiovaskuläre Erkrankungen
- Funktionseinschränkungen von Nieren und Leber
- Pneumonie, COPD
- Hypotonie
- Frühere Pilz- und Bakterieninfektion

8.2 Einsatz bei Chemotherapie

8.2.1 Primärprophylaxe

Der Einsatz von G-CSF oder GM-CSF direkt zum ersten Zyklus wird empfohlen, wenn das chemotherapieassoziierte Risiko febriler Neutropenie bei mehr als 20 % liegt. Als Beispiel sei die Behandlung von Hodentumorpatienten mit Ifosfamid-haltigen Kombinationen (PEI) genannt.

Wenn das chemotherapieassoziierte Risiko der febrilen Neutropenie bei 10–20 % liegt und zusätzlich ein Risikofaktor nachweisbar ist, kann ebenfalls der Einsatz von G-CSF oder GM-CSF empfohlen werden. Als Beispiel sei die Behandlung von Hodentumorpatienten nach dem PEB-Schema genannt mit zusätzlichem Vorliegen eines Risikofaktors, wie beispielsweise schlechter Ernährungszustand oder hohes Alter >65 Jahre. Zu diesen Risikofaktoren gehören:

- Alter > 65 Jahre
- Fortgeschrittene Tumorerkrankung
- Fieberhafte Neutropenie in der Anamnese
- Offene Wunden/aktive Infektionen
- Reduzierter Allgemeinzustand
- Schlechter Ernährungszustand
- Ernste Begleiterkrankungen
- Hämoglobin <12 g/dl

8.2.2 Sekundärprophylaxe

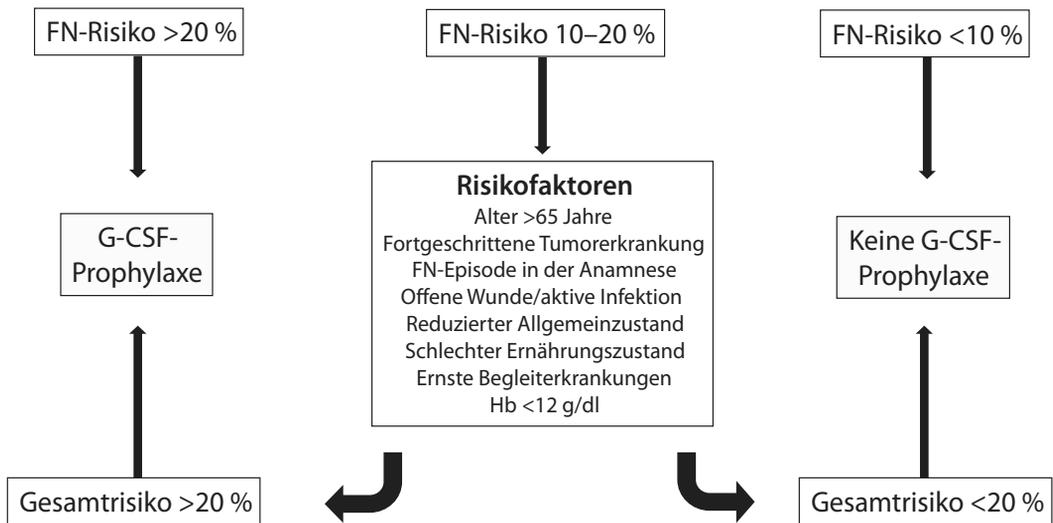
Einsatz von G-CSF bzw. GM-CSF nach erfolgtem Zyklus, wenn bereits nach dem ersten Chemotherapiezyklus eine Neutropeniedauer (<500 neutrophile Granulozyten/μl) von länger als 5 Tagen vorlag, die zu einer Verzögerung der termingerechten Chemotherapiezyklen führte und damit zugleich eine Einschränkung der Gesamtüberlebenszeit induziert. Als Beispiel sei die Behandlung von Hodentumorpatienten mit der PEB-Kombination genannt.

8.3 Chemotherapieassoziierte Risiken der febrilen Neutropenie

■ **Tab. 8.1** Chemotherapieassoziierte Risiken der febrilen Neutropenie

Erkrankung	Niedriges Risiko <10 %	Moderates Risiko 10–20 %	Hohes Risiko >20 %
Hodentumor	– Carboplatin Mono	– PEB	– PEI/TIP/VIP
Harnblasentumor	– Gemcitabin/Cisplatin – Gemcitabin/Carboplatin – Gemcitabin/Taxol – Vinflunine – Alimta	– MVAC/MVEC	
Prostatakarzinom	– Docetaxel Mono – Mitoxantron Mono		

8.4 Algorithmus der Primärprophylaxe mit CSF



■ **Abb. 8.1** Algorithmus der Primärprophylaxe mit CSF

8.5 Koloniestimulierende Faktoren und Dosierung

- Filgrastim (Neupogen®) s.c. oder i.v.:
 - Beginn 24–72 h nach dem Ende des Chemotherapiezyklus mit der Dosierung 5 µg/kgKG täglich
 - 1 Ampulle Neupogen® 30 (300 µg)/Tag bei KG <60 kg
 - 1 Ampulle Neupogen® 48 (480 µg)/Tag bei KG >60 kg
 - Tägliche Wiederholung der Neupogen®-Gabe möglich
- Lenograstim (Granocyte®) s.c. oder i.v.:
 - Beginn 24–72 h nach Ende des Chemotherapiezyklus mit der Dosierung 150 µg/m²KO täglich
 - Tägliche Wiederholung der Granocyte®-Gabe möglich
- Pegyliertes (PEG)-Filgrastim (Neulasta®) s.c.:
 - Beginn 24–72 h nach Ende des Chemotherapiezyklus mit einheitlicher Dosierung von 6 mg
 - Einmalige Gabe von Neulasta® nach jedem Chemotherapiezyklus

➤ **Keine Stimulation mit CSF während der Zytostatikainfusion!**

8.6 Nebenwirkungen

- Muskelschmerzen
- Knochen- und Gelenkschmerzen

8.7 Therapiedauer mit G-CSF (Filgrastim, Lenograstim)

- Keine Infektion: Therapie mit G-CSF beenden, wenn neutrophile Granulozyten >500/µl für 2 Tage
- Infektion: Therapie mit G-CSF beenden, wenn neutrophile Granulozyten >1500/µl für 2 Tage

Literatur

- Link H (2006) Therapie mit den hämatopoetischen Wachstumsfaktoren G-CSF und GM-CSF. In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (Hrsg.) Kompendium Internistische Onkologie, 4. Aufl. Heidelberg: Springer 2025-2035
- Link H, Maschmeyer G (2006) Therapie und Prophylaxe von Infektionen bei Neutropenie. In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (Hrsg.) Kompendium Internistische Onkologie, 4. Aufl. Heidelberg: Springer 2088-2131
- Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH et al. (2006) 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. J Clin Oncol 1;24(19): 3187–1205

Behandlung der therapie- und tumorbedingten Anämie

9.1 Häufigkeit – 86

9.2 Differenzialdiagnostik – 86

9.3 Basislabordiagnostik – 86

9.4 Erythropoesestimulierende Agentien bei Tumoranämie – 86

9.4.1 Wichtige Informationen zum Einsatz von ESA – 86

9.4.2 Europäische Richtlinien der EORTC – 87

9.4.3 Applikation – 87

9.4.4 Dosierung – 88

9.5 Eisensubstituion – 88

9.5.1 Applikation – 88

9.5.2 Dosierung – 88

Literatur – 88

9.1 Häufigkeit

In einer multizentrischen europäischen Beobachtungsstudie (ECAS) mit über 15.000 Tumorpatienten wurden Prävalenz, Inzidenz und Therapieformen der tumorbedingten Anämie mit einem Hämoglobinwert von unter 10 g/dl untersucht. Deren Inzidenz betrug 53,7 %.

In der Beobachtungsstudie erhielten nur 39 % aller Tumorpatienten mit nachweisbarer Anämie eine gezielte Therapie. Davon wurden in 14,9 % der anämischen Tumorpatienten Bluttransfusionen durchgeführt, die Substitution von Eisen erfolgte in 6,5 % und die Gabe des Wachstumshormons der Erythropoese, Erythropoetin, wurde in 17,4 % aller Fälle eingesetzt (Ludwig et al. 2004).

9.2 Differenzialdiagnostik

- Blutverlust durch urogenitale oder gastrointestinale Blutungen
- Vitamin-B12- und Folsäuremangel durch Mangelernährung
- Eisenmangel durch chronische Blutungen oder Mangelernährung
- Toxizitäten des Knochenmarks infolge von Chemo- oder Strahlentherapie
- Nierenfunktionsstörung
- Hämolyse

9.3 Basislabordiagnostik

- Blutbild mit MCV, MCH, quantitative Retikulozytenzahl
- Differenzialblutbild
- Routinelabor mit Leber- und Nierenfunktionsparametern:
 - Bilirubin
 - Transaminasen
 - Albumin
 - Quick
 - Kreatinin
 - Harnstoff
- Eisenstatus:
 - Serumeisen
 - Ferritin

Tab. 9.1 Differenzialdiagnostik Anämie bei chronischer Tumorerkrankung – Eisenmangelanämie

Parameter	Abweichungen vom Normalwert	
	ACT	Eisenmangel
Erythrozyten	Normochrom, normozytär	Hypochrom, mikrozytär
Retikulozytenzahl	Normal oder vermindert	Erhöht
Eisen	Vermindert	Vermindert
Transferrin	Vermindert bis normal	Erhöht
Transferrinsättigung	Vermindert	Vermindert
Ferritin	Normal bis erhöht	Vermindert
CRP	Erhöht	Normal

- Transferrin(sättigung)
- Vitamin-B12 und Folsäure
- Entzündungsparameter:
 - CRP

Ausgewählte Laborparameter ermöglichen eine Differenzierung der Anämie bei chronischer Tumorerkrankung von jener bei Eisenmangel (Tab. 9.1).

9.4 Erythropoesestimulierende Agentien bei Tumoranämie

9.4.1 Wichtige Informationen zum Einsatz von ESA

Entsprechend FDA und EMEA ist ESA offiziell nur für die Behandlung der symptomatischen Anämie bei Tumorpatienten mit nichtmyeloischen malignen Erkrankungen zugelassen, die eine Chemotherapie erhalten. Tumorpatienten mit Anämie ohne zytostatische Therapie sind per se nicht zugelassen. Die FDA publizierte am 9. März 2007 einen Warnhinweis, dass lebensbedrohliche Ereignisse bei mit ESA behandelten Tumoranämiepatienten auftraten. Metaanalysen mit Auswertung von Ori-

9.4 · Erythropoeseestimulierende Agentien bei Tumoranämie

ginaldaten aus 12 Studien und unter Beachtung der zugelassenen Indikation von ESA ergaben, dass die Mortalität in der ESA-Gruppe verglichen mit der in der Kontrollgruppe nicht erhöht ist. Allerdings ist das Risiko thromboembolischer Erkrankungen mit ESA 1,6fach erhöht. Die Leitlinien wurden in den Jahren 2007 und 2008 entsprechend aktualisiert und angepasst (Bokemeyer et al. 2007; Aapro et al. 2008; Rizzo et al. 2008).

9.4.2 Europäische Richtlinien der EORTC

- Die primären Ziele sollen die Verbesserung der Lebensqualität und die Vermeidung von Transfusionen sein.
- ESA ist bei Patienten mit Tumoranämie ohne Chemo- oder Radiochemotherapie nicht zugelassen.
- Tumorpatienten mit normalen Hb-Werten, die eine Chemo- oder Radiochemotherapie erhalten, sollten nicht prophylaktisch mit ESA behandelt werden.
- Tumorpatienten mit einem Hämoglobinwert von 9–11 g/dl, die eine Chemo- oder Radiochemotherapie erhalten, sollen in Abhängig-

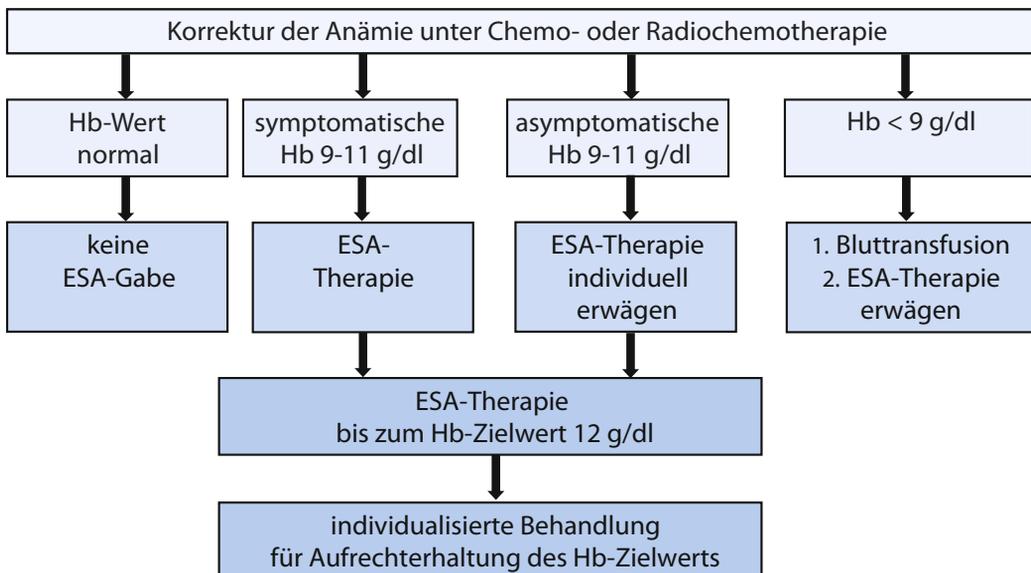
keit von den Anämiesymptomen mit ESA behandelt werden.

- Tumorpatienten mit einem Hb-Wert unter 9 g/dl sollten zunächst eine Bluttransfusion erhalten. Eine zusätzliche Gabe von ESA ist von der klinischen Symptomatik abhängig.
- Der Hb-Zielwert von 12 g/dl sollte nicht überschritten werden.
- Das Risiko thromboembolischer Komplikationen ist mit der ESA-Behandlung 1,6fach erhöht.
- Eine zusätzliche intravenöse Eisensubstitution ist bei Patienten mit absolutem oder funktionellem Eisenmangel indiziert. Eine orale Eisensubstitution ist unwirksam.

■ Abb. 9.1 zeigt schematisch das Vorgehen bei Tumoranämie.

9.4.3 Applikation

Erythropoetin und Darbeoetin sollten subkutan appliziert werden, da bei dieser Applikationsform günstigere pharmakokinetische Verhältnisse und damit eine bessere biologische Wirkung als bei intravenöser Anwendung erreicht werden können.



■ Abb. 9.1 Algorithmus der EORTC zur Anämiebehandlung von Tumorpatienten mit Chemo- oder Radiochemotherapie

9.4.4 Dosierung

Tab. 9.2 Dosierung von ESA

Erythropoetisches Protein	Präparat	Dosierung
Darbepoetin- α	Aranesp®	2,25 $\mu\text{g}/\text{kgKG}$ pro Woche oder 500 μg alle 3 Wochen
Erythropoetin- α	Erypo®	40.000 Einheiten pro Woche
Erythropoetin- β	NeoRe-cormon®	30.000 Einheiten pro Woche

9.5 Eisensubstituion

9.5.1 Applikation

Aktuelle Studien zeigen, dass die Wirksamkeit der ESA signifikant gesteigert werden kann, wenn eine zusätzliche intravenöse Eisensubstitution erfolgt, auch wenn primär kein absoluter Eisenmangel vorliegt. Die neuen Leitlinien von EORTC und ASCO empfehlen keine orale Eisentherapie ihrer Unwirksamkeit wegen (Auerbach et al. 2008; Bastit et al. 2008; Henry et al. 2007; Pedrazzoli et al 2008; Rizzo et al. 2008).

9.5.2 Dosierung

- Eisen-Dextran 400 mg i.v. alle 3 Wochen für insgesamt 12 Wochen
 - Testdosis erforderlich
 - Infusionsdauer 360 min
- Eisen-Gluconat 125 mg i.v. pro Woche für insgesamt 6 Wochen
 - keine Testdosis
 - Infusionsdauer 30 min

Literatur

- Aapro M, Scherhag A, Burger HU (2008) Effect of treatment with epoetin-beta on survival, tumour progression and thromboembolic events in patients with cancer: an updated meta-analysis of 12 randomised controlled studies including 2301 patients. *Br J Cancer*;99(1): 14-22. Epub 2008 Jun 10
- Auerbach M (2008) Should intravenous iron be the standard of care in oncology? *J Clin Oncol*. 26: 1579-1581
- Bastit L, Vandebroek A, Altintas S et al. (2008) Randomized, multicenter, controlled trial comparing the efficacy and safety of darbepoetin alpha administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol*. 1;26(10): 1611-1618
- Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A et al. (2007) EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer* 43(2): 258-270
- Hedenus M, Birgegård G, Näsman P (2007) Addition of intravenous iron to epoetin beta increases hemoglobin response and decreases epoetin dose requirement in anemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized multicenter study. *Leukemia* 21(4): 627-632
- Henry DH, Dahl NV, Auerbach M et al. (2007) Intravenous ferric gluconate significantly improves response to epoetin alfa versus oral iron or no iron in anemic patients with cancer receiving chemotherapy. *Oncologist* 12(2): 231-242
- Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegård G, Bokemeyer C, Gascón P, Kosmidis P, Krzakowski M, Nortier J, Olmi P, Schneider M, Schrijvers D (2004) The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 40(15): 2293-2306
- Ludwig H, Pohl G (2006) Pathogenese und Therapie der therapie- und tumorbedingten Anämie. In: Schmoll HJ, Höfken K, Possinger K (Hrsg.) *Kompendium Internistische Onkologie*, 4. Aufl. Heidelberg: Springer 2011-2024
- Pedrazzoli P, Farris A, Del Prete S et al. (2008) Randomized trial of intravenous iron supplementation in patients with chemotherapy-related anemia without iron deficiency treated with darbepoetin alpha. *J Clin Oncol* 1;26(10): 1619-1625
- Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerly KL et al. (2008) Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Blood* 1;111(1): 25-41

Supportivtherapie bei Emesis

10.1 Klassifikation und Pathophysiologie der chemotherapieinduzierten Emesis – 90

- 10.1.1 Akut auftretende Übelkeit und Erbrechen – 90
- 10.1.2 Verzögert auftretende Übelkeit und Erbrechen – 91
- 10.1.3 Antizipatorische Übelkeit und Erbrechen – 91

10.2 Emetogenes Potenzial der Zytostatika – 91

10.3 Antiemetische Therapie – 91

10.4 Serotonin(5-HT₃)-Rezeptorantagonisten – 92

- 10.4.1 Dosierung – 92
- 10.4.2 Nebenwirkungen – 92

10.5 Dexamethason – 92

- 10.5.1 Dosierung – 92
- 10.5.2 Nebenwirkungen – 92

10.6 Neurokinin-1-Rezeptorantagonist – 92

- 10.6.1 Dosierung – 92
- 10.6.2 Nebenwirkungen – 92

10.7 Antiemetische Therapie mit hochemetogener Substanz (Cisplatin) – 92

10.8 Cannabinoide als alternative Antiemetika – 93

- 10.8.1 Dosierung – 93
- 10.8.2 Nebenwirkungen – 93

Literatur – 93

10.1 Klassifikation und Pathophysiologie der chemotherapieinduzierten Emesis

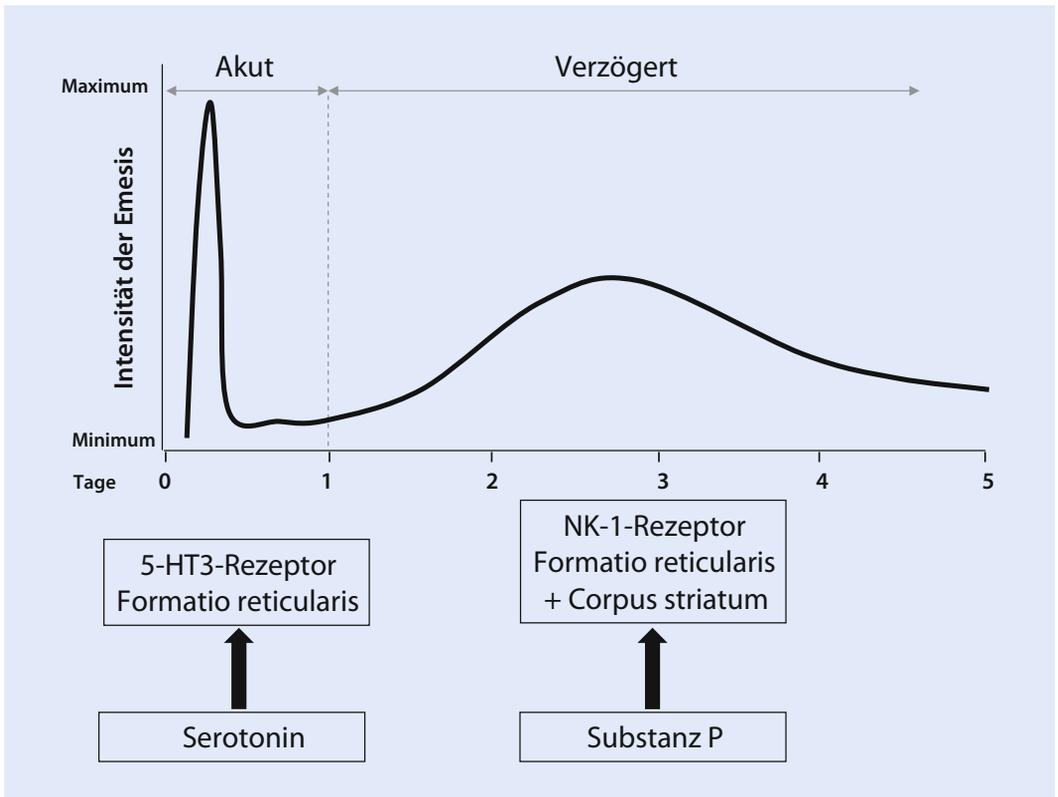
Die Einteilung von chemotherapieinduzierter Übelkeit und Erbrechen richtet sich nach dem zeitlichen Ablauf (akuter oder verzögerter Typ) (■ Abb. 10.1).

10.1.1 Akut auftretende Übelkeit und Erbrechen

- Auftreten innerhalb 24 h nach Chemotherapie
- Vermittlung überwiegend durch Serotoninfreisetzung aus enterochromaffinen Zellen des Magen-Darm-Trakts
- Serotonin aktiviert 5-HT₃(5-Hydroxytryptamin-3)-Rezeptoren (■ Abb. 10.2)



■ Abb. 10.2 Wirkmechanismus von akut auftretenden Übelkeit und Erbrechen



■ Abb. 10.1 Biphasisches Muster des Cisplatin-induzierten Erbrechens

10.1.2 Verzögert auftretende Übelkeit und Erbrechen

- 24 h bis 5 Tage nach Chemotherapie
- Vermittlung überwiegend durch Substanz P
- Substanz P aktiviert Neurokinin(NK)-1-Rezeptoren im Brechzentrum der Formatio reticularis und Corpus striatum
- Multifaktorielle Ursachen:
 - gestörte gastrointestinale Motilität
 - Dysbalance der Nebennierenfunktion
 - Hirnödem durch Störung der Blut-Hirn-Schranke

10.1.3 Antizipatorische Übelkeit und Erbrechen

- Auftreten erst nach abgeschlossener Chemotherapie
- Folge klassischer Konditionierung

10.2 Emetogenes Potenzial der Zytostatika

Zytostatika werden nach ihrem emetogenen Potenzial in vier Risikogruppen eingeteilt (■ Tab. 10.1).

■ Tab. 10.1 Emetogenes Potenzial der Zytostatika		
Risikogruppe	Emetogenes Potenzial	Zytostatika
Hoch	>90 %	Cisplatin
Moderat	30–90 %	Carboplatin, Doxorubicin, Epirubicin, Ifosfamid
Niedrig	10–30 %	Docetaxel, Etoposid, Gemcitabin, Mitoxantron, Methotrexat, Paclitaxel, Pemetrexid, Vinflunin
Minimal	<10 %	Bleomycin, Vinblastin

10.3 Antiemetische Therapie

Grundsätzlich gilt für die antiemetische Therapie (■ Tab. 10.2):

- Prophylaxe vor Therapie
- Antiemetikagabe in der Regel 30 min vor Chemotherapie
- Mitgabe von Antiemetika zur Therapie der verzögerten Emesis bei ambulanten Patienten erforderlich (Patientenantiemetikaplan)
- Vergleichbare Effektivität verschiedener 5-HT₃-Antagonisten
- Identische Effektivität unabhängig von der Applikationsform (intravenös oder oral) der 5-HT₃-Antagonisten
- Kombination der 5-HT₃-Antagonisten mit Dexamethason vor der Chemotherapie stets notwendig

■ Tab. 10.2 Antiemetische Therapie

Akute Emesis (<24 h)	Verzögerte Emesis (>24 h)
Zytostatika mit hoher Emetogenität (>90 %)	
<ul style="list-style-type: none"> – 5-HT₃-Antagonist plus – Dexamethason plus – NK-1-Rezeptorantagonist 	<ul style="list-style-type: none"> – Dexamethason (Tage 2–4) plus – NK-1-Rezeptorantagonist (Tage 2–3)
Zytostatika mit moderater Emetogenität (30–90 %)	
Anthrazykline: z. B. Epirubicin plus Doxorubicin	
<ul style="list-style-type: none"> – 5-HT₃-Antagonist plus – Dexamethason plus – NK-1-Rezeptorantagonist 	<ul style="list-style-type: none"> – NK-1-Rezeptorantagonist (Tage 2–3)
Nichtanthrazykline: z. B. Carboplatin und Ifosfamid	
<ul style="list-style-type: none"> – 5-HT₃-Antagonist plus – Dexamethason 	<ul style="list-style-type: none"> – 5-HT₃-Antagonist oder – Dexamethason
Zytostatika mit niedriger Emetogenität (10–30 %)	
<ul style="list-style-type: none"> – Dexamethason 	<ul style="list-style-type: none"> – Keine Behandlung
Zytostatika mit minimaler Emetogenität (<10 %)	
<ul style="list-style-type: none"> – Keine Behandlung 	<ul style="list-style-type: none"> – Keine Behandlung

10.4 Serotonin(5-HT₃)-Rezeptorantagonisten

10.4.1 Dosierung

■ **Tab. 10.3** Dosierung von Serotonin(5-HT₃)-Rezeptorantagonisten

Substanz	Applikation	Dosis
Ondansetron (Zofran®)	i.v.	8 mg oder 0,15 mg/kgKG
	oral	2×8 mg
Granisetron (Kevatril®)	i.v.	1 mg oder 0,01 mg/kgKG
	oral	2 mg
	transdermal	Wechsel alle 3–5 Tage
Dolasetron (Anemet®)	i.v.	100 mg oder 1,8 mg/kgKG
	oral	100 mg
Tropisetron (Navoban®)	i.v.	5 mg
	oral	5 mg
Palonsetron (Aloxi®)	i.v.	0,25 mg
	oral	0,5 mg

10.4.2 Nebenwirkungen

- Kopfschmerzen, Flush
- Obstipation
- Sedation
- EKG mit QT-Verlängerung

10.5 Dexamethason

10.5.1 Dosierung

■ **Tab. 10.4** Dosierung von Dexamethason

Emesispotenzial	Akute Emesis (<24 h)	Verzögerte Emesis (>24 h)
Hoch	1×20 mg (1×12 mg mit NK-1-Rezeptorantagonist)	2×8 mg/Tag für 3–4 Tage (1×8 mg mit NK-1-Rezeptorantagonist)
Moderat	1×8 mg	2×4 mg/Tag für 2–3 Tage
Niedrig	1×8 mg	

10.5.2 Nebenwirkungen

- Kopfschmerzen, Flush
- Blutzuckerentgleisung
- Hypertonie
- Gewichtszunahme

10.6 Neurokinin-1-Rezeptorantagonist

10.6.1 Dosierung

■ **Tab. 10.5** Dosierung von NK-1 Rezeptorantagonist

Substanz	Akute Emesis (<24 h)	Verzögerte Emesis (>24 h)
Aprepitant (Emend®)	125 mg oral am Tag 1	80 mg oral an den Tagen 2 und 3
Fosaprepitant (Ivemed®)	115 mg i.v. am Tag 1	Aprepitant 80 mg oral an den Tagen 2 und 3
Casopitant (Zunrisa®)	150 mg oral am Tag 1	50 mg oral an den Tagen 2 und 3
	90 mg i.v. am Tag 1	50 mg oral an den Tagen 2 und 3

10.6.2 Nebenwirkungen

- Appetitlosigkeit
- Obstipation, Diarrhoe
- Singultus
- Kopfschmerzen

10.7 Antiemetische Therapie mit hochemetogener Substanz (Cisplatin)

Tag 1:

- 60 min vor Cisplatin-Chemotherapie:
 - Aprepitant (Emend®) 125 mg oral
- 30 min vor Cisplatin-Chemotherapie:
 - Granisetron (Kevatril®) 1 mg i.v.
 - Dexamethason (Fortecortin®) 12 mg i.v.
 - Bei Bedarf: Wiederholung mit 8 mg Dexamethason (Fortecortin®)

Tage 2 und 3:

- Vormittag:
 - Aprepitant (Emend®) 80 mg oral
 - Dexamethason (Fortecortin®) 8 mg i.v.
 - Bei Bedarf: Wiederholung mit 8 mg Dexamethason (Fortecortin®)

- radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann Oncol* 17(1): 20–28. Epub 2005 Nov 28
- Jordan K, Casper J, Aapro MS, Schmoll HJ (2006) Richtlinien zur antiemetischen Therapie. In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (Hrsg.) *Kompodium Internistische Onkologie*, 4. Aufl. Heidelberg: Springer 2131-2161

10.8 Cannabinoide als alternative Antiemetika

Seit 1985 ist Dronabinol (synthetisch gewonnenes Tetrahydrocannabinol) in den USA zugelassen. In Deutschland besteht keine offizielle Zulassung, Dronabinol ist jedoch über internationale Apotheken beziehbar. Dronabinol kann bei Patienten eingesetzt werden, die auf eine Standardantiemetikatherapie nicht angesprochen haben. Als positiver Nebeneffekt gilt die Appetitsteigerung.

10.8.1 Dosierung

- 1–3 h vor Chemotherapie: 5–10 mg/m²KO oral
- Wiederholte Gaben alle 2–4 h bis max. 6-mal/Tag

10.8.2 Nebenwirkungen

- Sedierung
- Trockener Mund
- Orthostatische Hypotension, Ataxie
- Euphorie/Dysphorie

Literatur

- American Society of Clinical Oncology, Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, Feyer P, Clark-Snow R, Koeller JM, Morrow GR, Chinnery LW, Chesney MJ, Gralla RJ, Grunberg SM (2006) American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol* 24(18): 2932–47. Epub 2006 May 22. Erratum in: *J Clin Oncol* 2006; 24(33): 5341–5342
- Roila F, Hesketh PJ, Herrstedt J; Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (2006) Prevention of chemotherapy- and

Supportivtherapie bei Diarrhoe

- 11.1 Diarrhoeinduzierende antineoplastische Substanzen – 96
- 11.2 Basisdiagnostik der chemotherapieinduzierten Diarrhoe – 96
- 11.3 Therapie der chemotherapieinduzierten Diarrhoe – 96
- Literatur – 97

11.1 Diarrhoeinduzierende antineoplastische Substanzen

Diarrhoen treten in der Onkologie meist als Folge einer Behandlung mit Antimetaboliten (5-Fluorouracil, Methotrexat), Anthrazyklinen (Doxorubicin), Topoisomerase-I-Inhibitoren (Irinotecan) sowie bei abdomineller und pelviner Strahlentherapie auf. Die Behandlung von Nierenzellkarzinompatienten mit Target-Therapeutika wie Sunitinib, Sorafenib, Temozolomid und Bevacizumab zeigten in Phase-III-Studien, dass in 20–53 % aller Fälle eine unregelmäßige, intermittierende Diarrhoe (Grad I-IV) nachweisbar war.

- Stuhlbeimengungen (z. B. Blut)
- Klinik:
 - Fieber
 - Sepsis
 - intestinale Obstruktion
 - Hydratationszustand
- Labor:
 - Blutbild
 - Elektrolyte
 - Kreatinin
 - CRP
 - Stuhlbakteriologie
 - Hämoccult-Test

11.2 Basisdiagnostik der chemotherapieinduzierten Diarrhoe

- Anamnese:
 - Änderung des Stuhlverhaltens
 - Evaluierung der Begleitmedikation
- Stuhlinnspektion:
 - Stuhlkonsistenz

11.3 Therapie der chemotherapieinduzierten Diarrhoe

Bei chemo- und strahlentherapieinduzierter Diarrhoe sollte keine antibiotische Therapie eingeleitet werden. In Einzelfällen kann bei Verdacht auf eine bakterielle Superinfektion eine empirische antibiotische Therapie durchgeführt werden. Ciprofloxacin (z. B. Ciprobay®)

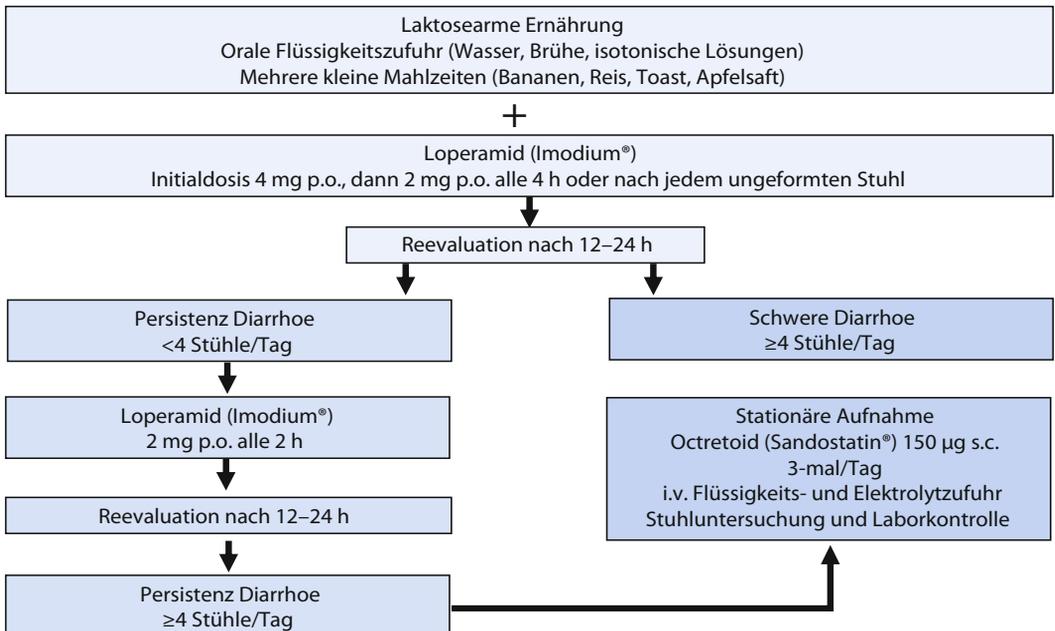


Abb. 11.1 Therapie der chemotherapieinduzierten Diarrhoe

oder Trimethoprim-Sulfamethoxazol (z. B. Bactrim forte®) sind als empirische Antibiosen bei bakteriellen Durchfallerkrankungen geeignet. Eine unkritische Anwendung von Antibiotika kann bei Tumorpatienten unter zytostatischer Therapie zu einer lebensbedrohlichen pseudomembranösen Kolitis mit dem Erreger *Clostridium difficile* führen. In diesem Fall muss eine rasche Therapie mit Metronidazol oder Vancomycin Enterocaps erfolgen.

Octreotid ist ein synthetisches Analogon des Peptidhormons Somatostatin (Sandostatin®) und hemmt die gastrointestinale Motilität. Zudem fördert es die Resorption von Wasser und Elektrolyten aus dem Darmlumen und hemmt die Sekretion von Chlorid. Die subkutane Gabe von Octreotid ist nach aktuellen Studien im randomisierten Vergleich signifikant wirkungsvoller bei der Diarrhoekontrolle als die orale Gabe von Placebo oder Loperamid. Nach der aktuellen Studienlage ist Octreotid das Medikament der Wahl bei schwerer sekretorischer chemotherapieinduzierter Diarrhoe. Allerdings hat Octreotid für die Indikation der chemo- und strahlentherapieinduzierten Diarrhoe keine offizielle Zulassung der EMA. Die früher empfohlene orale Therapie mit Tinctura opii ist heute weitgehend durch die Behandlung mit dem synthetischen Phenylpiperidinderivat Loperamid (Imodium®) abgelöst worden. Loperamid hat im Vergleich zu Tinctura opii keine unerwünschten Nebenwirkungen am zentralen Nervensystem. ■ Abb. 11.1 gibt einen schematischen Überblick über das Therapieregime.

Literatur

- Benson AB 3rd, Ajani JA, Catalano RB et al (2004) Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. *J Clin Oncol* 15; 22(14): 2918-2926
- Maroun JA, Anthony LB, Blais N et al (2007) Prevention and management of chemotherapy-induced diarrhea in patients with colorectal cancer: a consensus statement by the Canadian Working Group on Chemotherapy-Induced Diarrhea. *Curr Oncol* 14(1): 13-20
- Schöffski P (2006) Prävention und Therapie von Organtoxizitäten im Gastrointestinaltrakt. In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (Hrsg.) *Kompodium Internistische Onkologie*, 4. Aufl. Heidelberg: Springer 2218-2243

Supportivtherapie bei Stomatitis und Mukositis

- 12.1 Klassifikation der Stomatitis und Mukositis – 100
- 12.2 Orale Keimbeseidung – 100
- 12.3 Risikofaktoren – 100
- 12.4 Prophylaxe – 100
- 12.5 Topische Therapie – 100
- Literatur – 101

12.1 Klassifikation der Stomatitis und Mukositis

- **Direkte Schleimhauttoxizität:** Zytostatika bzw. ionisierende Strahlen zerstören direkt die Schleimhautphysiologie. 5–10 Tage nach Beginn der Chemotherapie bzw. 3–5 Wochen nach konventionell fraktionierter Strahlentherapie tritt eine Schleimhautschädigung auf.
- **Indirekte Schleimhauttoxizität:** In der Phase der Neutropenie nach Chemo- oder Strahlentherapie kann durch opportunistische virale, mykotische oder bakterielle Superinfektionen eine indirekte Mukotoxizität auftreten.
- **Stomatitis durch Target-Therapeutika:** Im Vergleich zu den Zytostatika bzw. ionisierenden Strahlen, findet sich bei den Target-Therapeutika oft eine rein funktionelle Stomatitis, d. h. ohne sichtbare Veränderung der Mukosa und ohne klinisch nachweisbare Ulzerationen.

■ Tab. 12.1 stellt die stomatotoxischen antineoplastischen Substanzen zusammen.

■ **Tab. 12.1** Stomatotoxische antineoplastische Substanzen

Zytostatika	Target-Therapeutika	Immunmodulatoren
<ul style="list-style-type: none"> – Cisplatin – Docetaxel – Doxorubicin – Etoposid – 5-Fluorouracil – Methotrexat – Paclitaxel – Vinblastin 	<ul style="list-style-type: none"> – Sunitinib – Sorafenib – Temozolomid – Everolimus 	<ul style="list-style-type: none"> – Interferon α-2a – Interleukin-2

12.2 Orale Keimbesiedelung

- Besiedelung der Mundschleimhaut bei Tumorpatienten überwiegend mit grampositiven Kokken und Candida (**Cave:** Soor-Ösophagitis)
- Zytostatische Therapie mit Antimetaboliten, insbesondere 5-Fluorouracil und Methotrexat, kann zu einer foudroyant verlaufenden Sonderform der akut nekrotisierenden ulzerösen Gingivitis führen.

- Reaktivierungsrate einer latenten Herpesinfektion unter Chemotherapie: 50–90 %

12.3 Risikofaktoren

- Unzureichende Mundhygiene und Zahnstatus
- Alkohol- und Nikotinkonsum
- Mangel an Folsäure und Vitamin B12
- Stark gewürzte, saure, sehr kalte oder sehr heiße Speisen
- Diabetes mellitus

12.4 Prophylaxe

- Zahnsanierung vor Therapiebeginn
- Meidung von Nikotin, Alkohol, Fruchtsäuren, sehr heißen oder sehr kalten Speisen
- Regelmäßige Mundspülungen
 - Chlorhexidin kontrovers diskutiert (unangenehme Geschmacksbeeinflussung und Brennen bei der Anwendung)
 - kein Kamillentee wegen einer möglichen Verstärkung der Xerostomie
 - Salbeitee empfohlen

12.5 Topische Therapie

- Lokalanästhetikum:
 - Benzocainlösung (Subcutin N®): 1 Esslöffel (15 ml) 4-mal täglich Mundspülung
- Antiphlogistikum:
 - Salbeitee: 3-mal täglich Mundspülung
 - Dexpanthenollösung (Bepanthen®): 3-mal täglich Mundspülung
- Antimykotische Prophylaxe:
 - Amphotericin B (Ampho Moronal Susp®): 3- bis 4-mal täglich mit 1–2 Pipetten nach der Mahlzeit
 - Soor-Suspension: 4-mal täglich Mundspülung mit
 - Nystatin (Biofanal®) Suspension 60 ml plus
 - Lidocain (Xylocain®) viskös 2 % 30 ml plus
 - Maaloxan® Suspension 210 ml

- PTA-Lösung: 4-mal täglich Mundspülung mit
 - Polymyxin B 2,0 mg plus
 - Tobramycin 1,8 mg plus
 - Amphotericin B 10 mg

Literatur

- Hartmann JT, Dörr W, Steingraber M, Grötz KA (2008) Leitlinienempfehlung des Arbeitskreises Supportive Maßnahmen in der Onkologie (ASO) der Deutschen Krebsgesellschaft: Schleimhauttoxizität. Im Fokus Onkologie 2008; 3: 51-53. www.onkosupport.de
- Schöffski P (2006) Prävention und Therapie von Organtoxizitäten im Gastrointestinaltrakt. In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (Hrsg.) Kompendium Internistische Onkologie, 4. Aufl. Heidelberg: Springer 2218-2243

Supportivtherapie bei Hautveränderungen unter Thyrosinkinase- und mTOR-Inhibitoren

13.1 Hautveränderungen – 104

13.2 Supportivtherapie – 104

13.2.1 Gesichtserythem – 104

13.2.2 Exanthem – 104

13.2.3 Subunguale Blutungen – 104

13.2.4 Hand-Fuß-Syndrom – 104

Literatur – 105

13.1 Hautveränderungen

Thyrosinkinaseinhibitoren (Sunitinib, Sorafenib) und mTOR-Inhibitoren (Temsirolimus, Everolimus) führen zu spezifischen Hautveränderungen, die von den klassischen zytostatikainduzierten Dermatosen zu unterscheiden sind. Der genaue Pathomechanismus ist bisher unbekannt. In der Regel treten die Hautveränderungen in den ersten 3–8 Therapiewochen auf. Abheilen bzw. Abklingen der Hautveränderungen ist unter der Supportivtherapie innerhalb von 6–8 Wochen zu erwarten. Bei ausgeprägten dermatologischen Toxizitäten sollte neben der Supportivtherapie eine Dosisreduktion der Target-Therapeutika erfolgen. Die Target-Therapeutika sollten nicht zu voreilig abgesetzt werden! Mit Beginn der Target-Therapie ist eine gleichzeitige Supportivbehandlung der Haut empfehlenswert.

Folgende Hautveränderungen zeigen sich typischerweise unter der Behandlung mit Thyrosinkinase- und mTOR-Inhibitoren:

- Gesichtserythem
- »Rash« am Körperstamm und an den Extremitäten (vergleichbar mit einem allergischen Arzneimittelexanthem)
- Makulopapulöse oder vesikulöse Exantheme an Körperstamm und Extremitäten
- Subunguale Blutungen
- Hand-Fuß-Syndrom
- Gelbfärbung der Haut und Gelbgraufärbung der Haare

13.2 Supportivtherapie

13.2.1 Gesichtserythem

Ein Gesichtserythem besteht bei Nachweis einer flächenhaften Hautrötung, die 1–2 Wochen nach Einleitung der Target-Therapie auftritt.

- Stadienverlauf:
 - Rötung
 - Juckreiz
 - Hautschuppung
 - Abheilung
- Prophylaxe:
 - keine starke Sonnenexposition
 - kein heißes Duschen

- Therapie:
 - feuchte, kühle Umschläge
 - bei starker Missempfindung oder Juckreiz:
 - harnstoffhaltige Salben: Optiderm® oder Eucerin®, Ureacreme 5 %
 - topische Steroide (Ecural®-Fettcreme)

13.2.2 Exanthem

Unterscheidung von papulösen, makulopapulösen und vesikulösen Exanthenen.

- Prophylaxe:
 - keine starke Sonnenexposition
 - pH-neutrale und parfümfreie Seife
- Therapie:
 - rückfettende Salben (Linola®, Lipolotio®, Panthenol®)
 - alternativ Harnstoffpräparate (Eucerin®, Ureacreme 5 %)
 - bei Superinfektion: tetrazyklinhaltige Antibiotikasalbe
 - bei ausgeprägtem Exanthem mit Juckreiz:
 - systemische Glukokortikoidtherapie (Prednison oral 25 mg/Tag für 2 Tage, dann ausschleichende Therapie bis zum 14. Tag)
 - leichte Sedierung mit Tabletten (Aerius®, Atarax®) oder Tropfen (Atosil®)

13.2.3 Subunguale Blutungen

- Prophylaxe:
 - Nägel kurz halten
- Therapie:
 - Pflege mit Nagelbalsam (Onyx® oder Preval®)

13.2.4 Hand-Fuß-Syndrom

- Dosisreduktion von Thyrosinkinaseinhibitoren (■ Tab. 13.1)
- Prophylaxe:
 - Druck auf Hände und Füße reduzieren: keine engen Schuhe, keine Ringe
 - Haut trocken tupfen, nicht reiben
 - längere Wassereexposition vermeiden

Tab. 13.1 Dosisreduktion von Thyrosinkinaseinhibitoren bei Hand-Fuß-Syndrom

Toxizität	Therapie
Grad I	– Keine Dosisänderung
Grad II	– Dosisreduktion für 4 Wochen: Sorafenib 2×200 mg, Sunitinib 1×37,5 mg – Keine Besserung: Therapiepause für mind. 7 Tage
Grad III	– Therapiepause für mind. 7 Tage, anschließend erneuter Versuch mit reduzierter Dosis

- kühlende Hand- und Fußbäder
- Füße und Hände nachts hochlagern

– Therapie:

- bei trockener Haut: Besodexan® oder Eucerin® Ureasalbe 10 %
- Hautpflege mit Oliven- oder Mandelöl
- Nachtpflege: Melkfett und Stoffhandschuhe
- topische Kortikoidtherapie: Salbe (Nersona® oder Dermoxin®)
- Ultima ratio:
 - systemische Glukokortikoidtherapie (Prednison oral 25 mg/Tag für 2 Tage, dann ausschleichende Therapie bis zum 14. Tag)
 - Antihistaminika: Tavegil® 2×1 Tablette

Literatur

- Bhojani N, Jeldres C, Patard JJ, Perrotte P, Suardi N, Hutterer G, Patenaude F, Oudard S, Karakiewicz PI (2008) Toxicities associated with the administration of sorafenib, sunitinib, and temsirolimus and their management in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 53(5): 917–930. Epub 2007 Nov 26; Review
- Hauschild A, Volkenandt M (Nexavar® beim Nierenzellkarzinom – ein Leitfaden: Kutane Nebenwirkungen und Behandlungsvorschläge. (Zugang Internet: <http://amlstudien.uni-muenster.de>)
- Stahler M, Haseke N, Schöppler G, Stadler T, Heinemann G, Stief CG (2006) Managing the side effects of angiogenic inhibitors in metastatic renal cell carcinoma. *Urologe* 45(10): 1333–1344; Review
- Tsai KY, Yang CH, Kuo TT, Hong HS, Chang JW (2006) Hand-foot syndrome and seborrheic dermatitis-like rash induced by sunitinib in a patient with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 24(36): 5786–5788

Supportivtherapie von Knochenmetastasen

14.1 Palliativtherapie – 108

14.2 Bisphosphonate: Zoledronsäure – 108

14.2.1 Pharmakologie – 108

14.2.2 Wirkmechanismus – 108

14.2.3 Einsatz bei ossär metastasierten Prostatakarzinomen – 108

14.3 RANK-Ligand Inhibitoren – 109

14.4 Hyperkalziämie – 109

Literatur – 110

14.1 Palliativtherapie

Zur Palliativtherapie von Knochenmetastasen stehen folgende Optionen zur Verfügung:

- Lokale perkutane Radiatio:
 - Indikation bei Persistenz lokalisierter Knochenschmerzen unter analgetischer Therapie
 - erhöhte Frakturgefahr
 - drohender Querschnitt
- Radionuklide:
 - bei multiplen Knochenmetastasen mit unzureichender Schmerzkontrolle
 - zugelassene Radionuklide sind ⁸⁹Strontium, ¹⁵³Samarium und ¹⁸⁶Rhenium
- Bisphosphonate:
 - ergänzender Einsatz zur Schmerztherapie bei Knochenmetastasen von CRPC-Patienten
 - Prävention von skelettalen Komplikationen bei Knochenmetastasen, häufig in Kombination von Vitamin D und Kalzium
 - Einsatz bei tumorinduzierter Hyperkalziämie
- Neue Substanzen:
 - RANK-Ligand Inhibitoren

14.2 Bisphosphonate: Zoledronsäure

14.2.1 Pharmakologie

Bisphosphonate sind Analoga des anorganischen Pyrophosphats. Sie weisen eine hohe Affinität zur Mineralsubstanz des Knochens auf. Bisphosphonate können Komplexe mit zweiwertigen Kationen wie Ca²⁺ eingehen und zeigen daher eine hohe Bindungsfähigkeit zum Knochengewebe. Das Grundgerüst der Bisphosphonate sind zwei Phosphatgruppen, die an ein zentrales Kohlenstoffatom gebunden sind.

14.2.2 Wirkmechanismus

Folgende zwei Wirkungsmechanismen werden postuliert:

- Zoledronsäure lagert sich an den Kalziumatomen der Knochenoberfläche an, insbesondere

in Regionen mit einem erhöhten Knochenumsatz. Die Knochenfragmente inklusive der Zoledronsäureanlagerungen werden dann von Osteoklasten phagozytiert. Nach der intrazellulären Aufnahme der Bisphosphonate kommt es in den Osteoklasten zu einer Störung des zellulären Mevalonatstoffwechsels. Dessen Hemmung führt zur verminderten Biosynthese von Cholesterin und dessen Folgeprodukten sowie zu einer Störung der posttranslationalen Modifizierung verschiedener Proteine. Durch die Unterbindung des Mevalonatstoffwechsels wird insbesondere die posttranslationale Modifikation GTP-bindender Proteine gestört. Eine Funktionsminderung dieser wichtigen Signalproteine bedingt einen Funktionsverlust der Osteoklasten und induziert letztendlich die Apoptose im Osteoklasten.

- Zoledronsäure hemmt die Tumorzellproliferation und besitzt eine direkte antineoplastische Wirkung auf Prostatakarzinomzellen.

14.2.3 Einsatz bei ossär metastasierten Prostatakarzinomen

In der weltweit größten, multizentrischen randomisierten Phase-III-Studie mit 643 hormonrefraktären und ossär metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinomen wurde die Wirkung von Zoledronsäure auf die Häufigkeit von unerwünschten Knochenereignissen wie Frakturen und Begleitschmerzen untersucht. Ossär metastasierte CRPC wurden entweder mit 4 mg Zoledronsäure oder Placebo für 15 Monate behandelt. Nach 24 Monaten hatten Patienten mit der Zoledronsäuretherapie im Vergleich zur Placebogruppe signifikant weniger unerwünschte Knochenereignisse (44 vs. 33 %; p=0,021). Die Häufigkeit von Knochenfrakturen war in der Zoledronsäuregruppe signifikant niedriger als in der Vergleichsgruppe (13,1 vs. 22,1 %; p=0,015). Zoledronsäure zeigte eine effektive analgetische Wirkung bei Patienten mit Knochenschmerzen. Ebenso verging bis zum ersten Knochenereignis in der Verumgruppe deutlich mehr Zeit als in der Placebogruppe, was sich letztlich auch in der Lebensqualität widerspiegelte (Saad et al. 2002).

Nach den aktuellen EAU-Leitlinien wird Zoledronsäure (Zometa®) bei allen symptomatischen und ossär metastasierten CRPC empfohlen. Die Dosierung von Zoledronsäure muss bei eingeschränkter Nierenfunktion angepasst werden (Kreatinin-Clearance >60 ml/min: 100%-Dosis 4,0 mg; Kreatinin-Clearance <30 ml/min: keine Zoledronsäure).

Patienten müssen über folgende Nebenwirkungen bei der Zoledronsäuretherapie aufgeklärt werden:

- Hypophosphatämie (meist nicht behandlungsbedürftig)
- Hypokalziämie
- Nierenfunktionsstörung
- Anämie
- Grippeähnliche Symptome (Fieber, Müdigkeit, Schüttelfrost, Krankheitsgefühl)
- Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit
- Konjunktivitis
- Kieferosteonekrose (vorher Zahnstatus überprüfen lassen)

14.3 RANK-Ligand Inhibitoren

Die regelmäßige Erneuerung der Knochenmatrix beruht auf einer komplexen Interaktion zwischen den Osteoblasten und Osteoklasten. Die Osteoblasten synthetisieren das Protein Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand und übertragen das Signalprotein direkt auf die unausgereiften Osteoklasten. RANKL bindet an die Präosteoklasten über einen spezifischen Oberflächenrezeptor RANKL. Es wandelt die Vorläuferzellen in reife Osteoklasten um und aktiviert diese zu einer verstärkten Knochenresorption. RANKL stellt demzufolge den primären Mediator von Knochenabbau dar und zeigt insbesondere bei Knochenmetastasen eine erhöhte osteolytische Aktivität. Um die physiologische Balance zwischen der osteolytischen und osteoblastischen Aktivität aufrecht zu erhalten, sezernieren die Osteoblasten ein weiteres Protein – das Osteoprotegerin. Es ist ein löslicher Rezeptor und bindet direkt an RANKL. Damit wirkt OPG als Gegengewicht zur RANKL-induzierten Osteoklastenfunktion. Die Identifizierung des RANK/RANKL/OPG-Pfads ermöglichte die

Entwicklung eines klinisch einsetzbaren RANKL-Inhibitors (Denosumab). Es ist ein humaner monoklonaler IgG2-anti-RANKL-Antikörper, der die Effekte von OPG imitiert.

Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Multicenter-Studie untersuchte den Effekt von Denosumab auf die Knochendichte von nicht-metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinomen, die mit einer hormonablativen Therapie behandelt wurden. Unter der Denosumab-Therapie zeigte sich nach 2 Jahren ein Anstieg der Knochendichte um 5,6 % im Vergleich zu einer Knochendichteminderung um 1,0 % in der Placebogruppe. In einer weiteren Phase-III-Studie wurde die Effektivität von Denosumab (120 mg s.c., qW4) im Vergleich zu Zoledronsäure (4-mg-Infusion, qW4) bei ossär metastasierten Prostatakarzinomen getestet. Der primäre Endpunkt sollte die Effektivität von Denosumab im Vergleich zur Zoledronsäure hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Knochenereignis überprüfen. Die ersten Studienergebnisse zeigen, dass die mediane Zeit bis zum ersten Knochenereignis für Denosumab bei 20,7 Monaten und für Zoledronsäure bei 17,1 Monate lag, also eine Differenz von 3,6 Monaten ($p=0,008$). Das Toxizitätsprofil war in beiden Studienarmen ausgeglichen. Die Osteonekroserate betrug im Denosumab-Arm 2,3 % und im Standardarm mit Zoledronsäure 1,3 %, was allerdings statistisch nicht signifikant war.

14.4 Hyperkalziämie

Hyperkalziämie ist eine der häufigsten tumorinduzierten Stoffwechselkomplikationen. Entscheidend für die Symptomatik ist das ionisierte, nicht proteingebundene Kalzium.

- Symptome:
 - Inappetenz, Übelkeit, Erbrechen
 - Polyurie, Polydipsie
 - Arrhythmien, QT-Zeit-Verkürzung
 - Müdigkeit, Adynamie, Muskelschwäche
 - Bewusstseinsstrübung
- Diagnostik:
 - im Idealfall Bestimmung des ionisierten Kalziumanteils durch Berechnung des albuminpiegelkorrigierten Serumkalziumspiegels (► Abschn. 26.3)

- Therapie:
 - Rehydratation
 - forcierte Diurese mit isotoner Kochsalz-
lösung und Schleifendiuretika
 - Kalzitonin
 - Kortikosteroide
 - Bisphosphonate (4 mg Zoledronsäure in
100 ml 0,9%iger NaCl-Lösung), Wirkungs-
eintritt in 2–4 Tagen, kalziumspiegelsenken-
de Wirkung für 2–4 Wochen)

Literatur

- Berenson JR, Rosen LS, Howell A. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. *Cancer* 2001;91:1191-1200
- Fizazi, M.A. Carducci, M.R. Smith et al. (2010) A randomized phase III trial of denosumab versus zoledronic acid in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol (Suppl LBA 4507)* 28:7
- Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, Gralow J, Yee C, Janjan NA, Cauley, Blumenstein BA, Albain KS, Lipton A, Brown S. American Society of Clinical Oncology 2003 Update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:4042-4057
- Saad F, Gleason DM, Murray R. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1458-1468
- Smith MR, Egerdie B, Toriz NH, et al. *N Engl J Med.* 2009;361:745-755

Medikamentöse Schmerztherapie in der Onkologie

- 15.1 Schmerzanamnese und Diagnostik – 112
- 15.2 Nozizeptiver und neuropathischer Schmerztyp – 112
- 15.3 Durchbruchschmerz – 112
- 15.4 Schmerztherapie nach dem WHO-Stufenschema – 112
 - 15.4.1 Nichtopioidanalgetika – 113
 - 15.4.2 Schwache Opioidanalgetika – 113
 - 15.4.3 Starke Opioidanalgetika – 113
 - 15.4.4 Komedikation – 115
 - 15.4.5 Beispiel für analgetische Therapie mit starken Opioiden – 115
- 15.5 Opioidumrechnung – 116
- Literatur – 116

Bei der Erstdiagnose einer Tumorerkrankung berichten 30–40 % der Patienten bereits über mittlere bis starke Schmerzen.

15.1 Schmerzanamnese und Diagnostik

Folgende Hilfsmittel können bei der Schmerzanamnese eingesetzt werden:

- Die visuelle Analogskala ermöglicht eine numerische Schmerzgradablesung in 10 Grade (0 = kein Schmerz bis 10 = maximaler Schmerz).
- Brief Pain Inventory (Fragebogen zu Schmerzcharakter und Lebensqualität; www.dgpalliativmedizin.de/pdf/ag/ag_forschungBPI-Kurzform.pdf)
- Deutscher Schmerzfragebogen (www.deutscher-schmerzfragebogen.de)
- Schmerztagebuch (www.forum-schmerz.de/schmerz-infos/krebsschmerzen/schmerztagebuch.html)

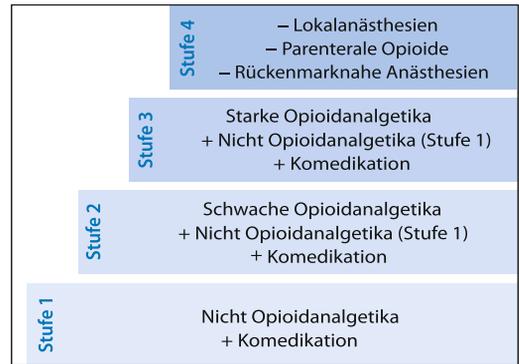
15.2 Nozizeptiver und neuropathischer Schmerztyp

- Nozizeptiver Schmerz:
 - Tumorzellen setzen Prostaglandine, Wachstumsfaktoren und Zytokine frei und aktivieren darüber die Nozizeptoren
 - Nozizeptive Schmerzen werden in somatische und viszerale Schmerzen unterteilt.
- Neuropathischer Schmerz:
 - Schmerzentstehung erfolgt durch eine Schädigung des Nervensystems

15.3 Durchbruchschmerz

- Episodisch auftretende Schmerzattacken, deren Intensität auf der Analogskala 7–10 Punkte erreicht. Das Schmerzmaximum wird nach 3 min erreicht und klingt nach etwa 30 min wieder ab.
- Der Durchbruchschmerz ist von der »end of dose failure« abzugrenzen, bei der die Schmerzen kurz vor Einnahme der nächsten Opioiderhaltungsdosis auftreten.
- Etwa 60 % aller Tumorschmerzpatienten erleiden Durchbruchschmerzen.
- Bei häufigeren Schmerzattacken (>4-mal/Tag) sollte eine Erhöhung der Dauermedikation der Opioide erwogen werden.

15.4 Schmerztherapie nach dem WHO-Stufenschema



■ Abb. 15.1 Schmerztherapie nach dem WHO-Stufenschema

■ Tab. 15.1 Schmerztypen

	Nozizeptiver Schmerz		Neuropathischer Schmerz
	Somatisch	Viszeral	
Lokalisation der Schmerzentstehung	Muskel, Knochen, Bindegewebe, Sehnen, Haut	Parenchymatöse Organe und Peritoneum	Peripheres und zentrales Nervensystem
Schmerzcharakter	Dumpf, bohrend, ziehend, gut lokalisierbar	Kolikartig, schlecht lokalisierbar	Stechend, brennend, einschneidend, belastungsunabhängig
Begleitsymptome	Dauerschmerz, zusätzlich Durchbruchschmerzen	Schweißausbruch, Übelkeit und Vomit	Hyp- und Dysästhesie, Alldynie

15.4.1 Nichtopioidanalgetika

Tab. 15.2 Nichtopioidanalgetika (Auswahl)

Präparat	Maximale Tagesdosis	Wirkdauer (h)	Besonderheiten
Metamizol (Novalgin®)	4- bis 6-mal 500–1000 mg	4–6	– Indikation bei viszeralen Schmerzen, Spasmolyse – Cave: Agranulozytose
Paracetamol (Benuron®)	4- bis 6-mal 500–1000 mg	4–6	– Cave: keine Gabe bei Leberfunktionsstörung
Diclofenac (Voltaren®)	4- bis 6-mal 50 mg	4	– NSAR, COX-Hemmer – Indikation bei Muskel- und Knochenschmerzen – Antiphlogistische Wirkung – Gastrointestinale Blutung – Cave: keine Gabe bei Nieren- und Leberinsuffizienz
	Retard: 2×100 mg	12	
Ibuprofen (IbuHexal®)	4- bis 6-mal 400 mg	4	– NSAR, COX-Hemmer – Indikation bei Muskel- und Knochenschmerzen – Antiphlogistische Wirkung – Gastrointestinale Blutung – Cave: keine Gabe bei Nieren- und Leberinsuffizienz
	Retard: 2- bis 3-mal 800 mg	8–12	

NSAR Nichtsteroidales Antirheumatikum; COX-Hemmer Nichtselektiver Cyclooxygenasehemmer

15.4.2 Schwache Opioidanalgetika

Tab. 15.3 Schwache Opioidanalgetika (Auswahl)

Präparat	Tagesdosis	Wirkdauer (h)	Besonderheiten
Tilidin/Naloxon (Valoron N®)	6×100 mg	3–4	– Indikation bei mittelschweren Schmerzen – Cave: Überdosierung bei Leberinsuffizienz
	Retard: 2- bis 3-mal 100 mg	8–12	
Tramadol (Tramal®)	6×100 mg	3–4	– Indikation bei mittelschweren Schmerzen – Häufig Übelkeit u. Erbrechen
	Retard 2- bis 3-mal 100–300 mg	8–12	

15.4.3 Starke Opioidanalgetika

Tab. 15.4 Starke Opioidanalgetika (Auswahl)

Präparat	Tagesdosis	Wirkdauer (h)	Besonderheiten
Morphin (Sevredol®)	Oral: 6×5 mg	4	– Metabolisierung in der Leber in die aktive Form Morphin-6-Glucuronid – Elimination über die Nieren – Cave: Überdosierung bei Niereninsuffizienz
Morphin (MST®)	Oral retard: 2- bis 3-mal 10 mg	8–12	
	Oral ultraretard: 1- bis 2-mal 20 mg	12–24	

Tab. 15.4 Fortsetzung

Präparat	Tagesdosis	Wirkdauer (h)	Besonderheiten
Morphin	Rektal: 10 mg	4	– Cave: Atemdepression bei i.v. Gabe
	Subkutan: 6×2,5 mg	4	
	Intravenös: 2–10 mg	2	
Fentanyl (Durogesic®)	Transdermales Pflaster: 12,5/25/50/100 µg/h	72	– Dosisäquivalenz zu oralem Morphin 100:1
Fentanyl (Actiq®)	Oral-transmukosal: 200 µg	2–3	
Buprenorphin (Temgesic®)	Sublingual: 3- bis 4-mal 0,2 mg	6–8	
Buprenorphin (Transtec®)	Transdermales Pflaster: 5/10/35/70 µg/h	72–96	– Dosisäquivalenz zu oralem Morphin 30:1
Oxycodon (Oxygesic®)	Oral: 6×1,3 mg	4	– Dosisäquivalenz zu oralem Morphin 2:1
	Retard: 2- bis 3-mal 4 mg	8–12	
	Retard: 2- bis 3-mal 10 mg	8–24	
	Ultraretard: 1×8 mg	24	
Hydromorphon (Palladon®)	Oral: 6×1,3 mg	4	– Dosisäquivalenz zu oralem Morphin 7,5:1
	Retard: 2- bis 3-mal 4 mg	8–12	
	Retard: 2- bis 3-mal 10 mg	8–24	
	Ultraretard: 1×8 mg	24	

Nebenwirkungen und Therapie

Nebenwirkungen treten besonders in der Schmerzeinstellungsphase auf.

- Emesis und Vomitus:
 - Serotonin-(5-HT₃)Rezeptorantagonist Granisetron (Kevatril®): 1×2 mg Tablette
 - Dopaminantagonist Metoclopramid (Paspertin®): 3×1 Tablette oder 3×30 Tropfen
 - Glukokortikoid Dexamethason (Fortecortin®): 1×4 mg bis 1×8 mg Tablette
- Obstipation:
 - Laktulose (Sirup Bifiteral®): 1- bis 2-mal 7,5–15 ml
 - Kombination aus Macrogol, NaCl, NaHCO₃ und KCl als Pulver zu Herstellung einer Trinklösung (Movicol®): 1–2 Beutel

Bedarfsmedikation bei Schmerzspitzen

- Bei Basisanalgesie mit Buprenorphin transdermal (Transtec®):
 - Buprenorphin sublingual (Temgesic®)
- Bei Basisanalgesie mit Fentanyl transdermal (Durogesic®), Morphin retard (MST®), Oxycodon (Oxygesic®), Hydromorphon (Palladon®):
 - Morphin oral nicht retardiert (Sevredol®)
 - Morphin rektal (MSR®)
 - Fentanyl Lutscher sublingual (Actiq®)

15.4.4 Komedikation

■ Tab. 15.5 Komedikation

Präparat	Tagesdosis	Wirkdauer (h)	Besonderheiten
Antikonvulsiva			
Pregabalin (Lyrica®)	2×25 mg bis 3×50 mg	12	– Sedierung, Schläfrigkeit, Ataxie, Ödembildung – Gute Wirkung bei neuropathischen Schmerzen – Cave: Überdosierung bei Niereninsuffizienz
Carbamazepin (Tegretal®)	Retard: 1- bis 2-mal 200 mg	12	– Sedierung, Schläfrigkeit, Verwirrtheit, Schwindel, Leberfunktionsstörung, Blutbildveränderung, Ataxie – Cave: Herz- und Leberinsuffizienz
Antidepressiva			
Amitriptylin (Saroten®)	1×25–75 mg	Zur Nacht	– Sedierung, Orthostatische Dysregulation, Mundtrockenheit
Doxepin (Aponal®)	1×25–75 mg	Zur Nacht	– Sedierung, Orthostatische Dysregulation, Schluckbeschwerden, Mundtrockenheit

15.4.5 Beispiel für analgetische Therapie mit starken Opioiden

- Hydromorphon (Palladon®) 8 mg ret. (6, 14, und 22 Uhr)
- Pregabalin (Lyrica®) 25 mg (22 Uhr)
- Amitriptylin (Saroten®) 25 mg (22 Uhr)
- Lactulose (Sirup Bifiteral®) 15 ml (6 und 22 Uhr)
- Bei Durchbruchschmerzen: Hydromorphon (Palladon®) 2,6 mg (max. 3-mal/24 h)
- Bei Emesis: Granisetron (Kevatril®) 1×2 mg Tablette plus Dexamethason (Fortecortin®) 1×4 mg Tablette

15.5 Opioidumrechnung

Tab. 15.6 Opioidumrechnungsfaktoren für die 24-h-Dosierung

Opioide	24-h-Dosierung (mg)												Faktor			
Tramadol (oral/rektal)	150	300	450	600											5	
Tilidin/Naloxon (oral)	150	300	450	600											5	
Dihydrocodein (oral)	120	240	360												4	
Morphin (oral/rektal)	30	60	90	120	150	180	210	240	300	600	900	1	3			
Oxycodon (oral)	20	40	60	80	100	120	140	160	200						0,65	
Hydromorphon (oral)	4	8	12	16	20	24	28	32	40	80	120				0,13	
Buprenorphin (s.l.)	0,4	0,8	1,2	1,6	2,0	2,4	2,8	3,2	3,2	3,6	4,0				0,01	
Tramadol (s.c./i.m./i.v.)	100	200	300	400	500											10
Morphin (s.c./i.m./i.v.)	10	20	30	40	50	60	70	80	100	200	300	0,33	1			
Piritramid (i.v.)	15	30	45	60												1,5
Pethidin (i.v.)	75	150	225	300												7,5
Buprenorphin (s.c./i.m./i.v.)	0,3	0,6	0,9	1,2	1,5	1,8	2,1	2,4	3							0,03
Fentanyl TTS (µg/h)	-	25	-	50	-	75	-	100	125	-	375	0,4	1,25			
Buprenorphin TTS (µg/h)	-	-	35	50	-	70	85	105	120	260	-	0,4	1,25			

Literatur

Deutsche Krebsgesellschaft (2002) Leitlinie medikamentöse Schmerztherapie (2002) Interdisziplinäre kurz gefasste Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin, der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Schmerztherapie, 3. Aufl. Deutsche Krebsgesellschaft, Berlin

Hartenstein R, Kleeberg UR (2006) Schmerztherapie In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (Hrsg.) Kompendium Internistische Onkologie, 4. Aufl. Heidelberg: Springer 2162-2179

www.krebskonferenz.de

www.mascc.org

www.onkosupport.de

Sektion IV Chemotherapieschemata

Kapitel 16	Harnblasentumor	– 119
Kapitel 17	Prostatakarzinom	– 175
Kapitel 18	Nierentumor	– 193
Kapitel 19	Hodentumor	– 239
Kapitel 20	Knochenmetastasen	– 279

Harnblasentumor

- 16.1 Fortgeschrittener Harnblasentumor – Erstlinientherapie – 120**
 - 16.1.1 Gemcitabin – Cisplatin – 120
 - 16.1.2 Methotrexat, Vinblastin, Epirubicin und Cisplatin – 128

- 16.2 Fortgeschrittener Harnblasentumor – Zweitlinientherapie – 135**
 - 16.2.1 Paclitaxel – Gemcitabin – 135
 - 16.2.2 Vinflunin (Javlor®) – 143

- 16.3 Fortgeschrittener Harnblasentumor – Drittlinientherapie – 150**
 - 16.3.1 Pemetrexed (ALIMTA®) – Monotherapie – 150

- 16.4 Fortgeschrittener Harnblasentumor – Niereninsuffizienz – 155**
 - 16.4.1 Gemcitabin – Carboplatin – 155
 - 16.4.2 Gemcitabin – Monotherapie – 163

- 16.5 Oberflächlicher Harnblasentumor – 168**
 - 16.5.1 Harnblaseninstillationstherapie mit Mitomycin C – 168
 - 16.5.2 Harnblaseninstillationstherapie mit BCG – 171

16.1 Fortgeschrittener Harnblasentumor – Erstlinientherapie

16.1.1 Gemcitabin – Cisplatin

Gemcitabin – Cisplatin

Gemcitabin 1200 mg/m² Tage 1 und 8
 Cisplatin 70 mg/m² Tag 2
 Tag 22 = Tag 1 = neuer Zyklus

Patientenaufkleber

Kalkulierte Kreatinin-Clearance (GFR) nach Cockcroft and Gault:

Mann: $(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht (kg)} / [72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}] = \text{ml/min}$
 Frau: $(140 - \text{Alter}) \times 0,85 \times \text{Gewicht (kg)} / [72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}] = \text{ml/min}$

Größe: cm

Gewicht: kg

Körperoberfläche: m²

Kreatinin-Clearance: ml/min

Gemcitabin (1200 mg/m²):
 Cisplatin (70 mg/m²):

Absolutdosis mg
 Absolutdosis mg

Zyklus-Nr.:

16

- **Wichtig:** Aufklärung des Patienten vor Chemotherapie
- **Labor:** Differenzialblutbild, Elektrolyte, Kreatinin, Leberwerte, Gerinnung, U-Stix
- **Vor dem ersten Zyklus:** EKG und Audiometrie
- **Wichtig:** Bei Strahlentherapie keine gleichzeitige Gabe von Gemcitabin: Gefahr der lebensbedrohlichen Ösophagitis und Pneumonitis

Dosisanpassung**Gemcitabin****Blutbild:**

Thrombozyten $\geq 100.000/\mu\text{l}$	100 % Gemcitabin
Neutrophile $\geq 1000/\mu\text{l}$ oder Leukozyten $\geq 2000/\mu\text{l}$	100 % Gemcitabin
Thrombozyten 50.000–100.000/ μl	75 % Gemcitabin
Neutrophile 500–1000/ μl oder Leukozyten 1500–2000/ μl	75 % Gemcitabin
Leukozyten 1000–1500/ μl	50 % Gemcitabin
Thrombozyten $< 50.000/\mu\text{l}$ oder Neutrophile $< 500/\mu\text{l}$	kein Gemcitabin

Nierenfunktion:

Kreatinin-Clearance (GFR) ≥ 30 ml/min	100 % Gemcitabin
Kreatinin-Clearance (GFR) < 30 ml/min	kein Gemcitabin

Leberfunktion:

Bilirubin $\leq 1,5$ facher Normwert	100 % Gemcitabin
Bilirubin $> 1,5$ facher Normwert	kein Gemcitabin
AP, GOT, GPT ≤ 3 facher Normwert	100 % Gemcitabin
AP oder GOT oder GPT > 3 facher Normwert	nach Rücksprache

Cisplatin**Blutbild:**

Thrombozyten $\geq 100.000/\mu\text{l}$	100 % Cisplatin
Neutrophile $\geq 1000/\mu\text{l}$ und Leukozyten $\geq 3000/\mu\text{l}$	100 % Cisplatin
Thrombozyten $< 100.000/\mu\text{l}$	kein Cisplatin
Neutrophile $< 1000/\mu\text{l}$ oder Leukozyten $< 3000/\mu\text{l}$	kein Cisplatin

Nierenfunktion:

Kreatinin-Clearance (GFR) ≥ 60 ml/min	100 % Cisplatin
Kreatinin-Clearance (GFR) 45–59 ml/min	50 % Cisplatin
Kreatinin-Clearance (GFR) < 45 ml/min	kein Cisplatin

Leberfunktion:

GOT, GPT	$\leq 2,5$ facher Normwert	100 % Cisplatin
GOT oder GPT	$> 2,5$ facher Normwert	nach Rücksprache

Neurologische Toxizität

Grad III–IV	kein Cisplatin
-------------	----------------

WICHTIG: Keine forcierte Diurese mit Schleifendiuretikum:
Gefahr von Tubulusschädigung und gesteigerter Ototoxizität

Nebenwirkungsprofile (>10%)

Gemcitabin

- Leukopenie, Thrombozytopenie
- Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe
- Stomatitis
- Grippeähnliche Symptome (Husten, Schnupfen), Dyspnoe
- Allergische Hautreaktionen
- Periphere Ödeme
- Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Muskelschmerzen
- Schläfrigkeit
- Erhöhung von GOT, GPT, AP, Bilirubin

Cisplatin

- Leukopenie, Thrombozytopenie
- Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, abdominelle Schmerzen
- Nephrotoxizität (gute Hydratation, Gabe von 10 % Mannitol)
- Neurotoxizität mit peripherer Neuropathie und Hörverlust
 - 30–50 % mit irreversibler Neurotoxizität
 - Häufigkeit und Schweregrad abhängig von Kumulativdosis
 - Audiometrie empfohlen
- Hyperurikämie

Zyklus:

Tag: 1

Datum:

MEMO: Differenzialblutbild, Elektrolyte, Kreatinin, Leberwerte, Gerinnung,
U-Stix am Morgen vor Chemotherapie

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (min)	Uhrzeit	Hdz.
NaCl 0,9 %	100	8 mg Dexamethason	10		
NaCl 0,9 %	250	_____ mg Gemcitabin 1200 mg/m²	30		
NaCl 0,9 %	1000		240		
Niedermolekulares Heparin s.c.				20:00h	

Bedarfsmedikation	Uhrzeit	Hdz.	Uhrzeit	Hdz.
Granisetron 2 mg Tbl.				
Furosemid 10 mg i.v. (Gewichtszunahme >2 kg)				

Temp (8:00 h): _____ °C Temp (20:00 h): _____ °C RR: _____ / _____ mmHg
 Puls: _____ /min Gewicht: _____ kg ECOG: _____

Nebenwirkungen:

	CTC-Grad:			
	1	2	3	4
Leukopenie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Neutropenie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anämie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Thrombozytopenie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ototoxizität:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PNP:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Diarrhoe:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Übelkeit/Erbrechen:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ödeme:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
_____:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Arztunterschrift

Zyklus:

Tag: 2

Datum:

MEMO: Differenzialblutbild, Elektrolyte, Kreatinin, Leberwerte am Morgen vor Chemotherapie

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (min)	Uhrzeit	Hdz.
NaCl 0,9 %	500		60		
125 mg Aprepitant oral mind. 1 h vor Cisplatingabe					
NaCl 0,9 %	100	12 mg Dexamethason + 1 mg Granisetron	15		
Mannitol 10 %	250		30		
NaCl 0,9%	500	_____mg Cisplatin 70 mg/m²	30		
NaCl 0,9%	1000	20 mmol KCl + 6 mval Magnesium	120		
Mannitol 10%	250		30		
Glucose 5 %	1000		240		
Niedermolekulares Heparin s.c.				20:00h	

Bedarfsmedikation	Uhrzeit	Hdz.	Uhrzeit	Hdz.
Furosemid 10 mg i.v. (Gewichtszunahme > 2 kg)				
Dexamethason 8 mg in 100 ml NaCl 0,9 %				

Temp (8:00 h): _____ °C
Puls: _____/min

Temp (20:00 h): _____ °C
Gewicht: _____ kg

RR: _____/_____ mmHg
ECOG: _____

Nebenwirkungen:

Arztunterschrift

16

Zyklus:

Tag: 3

Datum:

Medikation	8:00 h	Hdz.	Uhrzeit	Hdz.
80 mg Aprepitant	1 Kps.			
8 mg Dexamethason	1 Tbl.			
Bedarfsmedikation	Uhrzeit	Hdz.	Uhrzeit	Hdz.
20 mg Furosemid Tbl. (Gewichtszunahme > 2 kg)				
Granisetron 2 mg Tbl.				

MEMO vor Entlassung:Differenzialblutbild, Elektrolyte + Mg²⁺, Kreatinin, Leberwerte abnehmen!

Temp (8:00 h): _____°C

RR: _____/_____ mmHg

Puls: _____/min

Gewicht: _____ kg

ECOG: _____

Nebenwirkungen:

Arztunterschrift

Zyklus:

Tag: 4

Datum:

Medikation	8:00 h	Hdz.	Uhrzeit	Hdz.
80 mg Aprepitant	1 Kps.			
8 mg Dexamethason	1 Tbl.			

Zyklus:

Tag: 5

Datum:

Medikation	8:00 h	Hdz.	20.00	Hdz.
8 mg Dexamethason	1 Tbl.		1 Tbl.	

Zyklus:

Tag: 8 (ambulant)

Datum:

MEMO: kleines Blutbild auf Notfall, ggf. Differenzialblutbild vor Chemotherapie!

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (min)	Uhrzeit	Hdz.
NaCl 0,9 %	100	8 mg Dexamethason	10		
NaCl 0,9 %	500		30		
NaCl 0,9 %	250	_____ mg Gemcitabin 1200 mg/m²	30		
NaCl 0,9 %	100		10		

Bedarfsmedikation	Uhrzeit	Hdz.	Uhrzeit	Hdz.
Granisetron 2 mg Tbl.				

Temp.: _____ °C
Gewicht: _____ kg

RR: _____/_____ mmHg
ECOG: _____

Puls: _____/min

Nebenwirkungen:

	CTC-Grad:			
	1	2	3	4
Leukopenie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Neutropenie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anämie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Thrombozytopenie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ototoxizität:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PNP:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Diarrhoe:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Übelkeit/Erbrechen:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ödeme:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
_____:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Arztunterschrift

Nachsorge nach Chemotherapie			
Tage 15–18 Datum:			
Laborkontrolle: Differenzialblutbild, Kalium, Natrium, Leberwerte, Kreatinin			
EKG (bei Symptomatik) Befund: _____			
Audiometrie (nach Chemotherapieabschluss oder bei Hörminderung): Befund: _____			
Nebenwirkung	Schwere (CTC)	Beginn	Ende
Temp.: ____ °C RR: ____/____ mmHg Puls: ____/min Gewicht: ____ kg ECOG: ____			
Symptomorientierte körperliche Untersuchung:			
Arztunterschrift			

16.1.2 Methotrexat, Vinblastin, Epirubicin und Cisplatin

MVEC

Methotrexat	30 mg/m ²	Tage 1, 15, 22
Vinblastin	3 mg/m ²	Tage 2, 15, 22
Epirubicin	30 mg/m ²	Tag 2
Cisplatin	70 mg/m ²	Tag 2

Tag 29 = Tag 1 = neuer Zyklus

Patientenaufkleber

Kalkulierte Kreatinin-Clearance (GFR) nach Cockcroft und Gault:

Mann: $(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht (kg)} / [72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}] = \text{ml/min}$

Frau: $(140 - \text{Alter}) \times 0,85 \times \text{Gewicht (kg)} / [72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}] = \text{ml/min}$

Größe: cm

Gewicht: kg

Körperoberfläche: m²

Kreatinin-Clearance: ml/min

Methotrexat (30 mg/m²):

Absolutdosis.....mg

Vinblastin (3 mg/m²):

Absolutdosis.....mg

Epirubicin (30 mg/m²):

Absolutdosis.....mg

Cisplatin (70 mg/m²):

Absolutdosis.....mg

Zyklus-Nr.:

- **Wichtig:** Aufklärung des Patienten vor Chemotherapie
- **Labor:** Differenzialblutbild, Elektrolyte, Kreatinin, Leberwerte, Gerinnung
- **Vor dem ersten Zyklus:** EKG und Audiometrie

Zyklus:

Tag: 1

Datum:

MEMO: Differenzialblutbild, Elektrolyte, Kreatinin, Leberwerte, Gerinnung, U-Stix am Morgen vor Chemotherapie

Medikation	8:00 h	Hdz.
8 mg Dexamethason	1 Tbl.	

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (min)	Uhrzeit	Hdz.
NaCl 0,9 %	500		60		
NaCl 0,9 %	100	_____ mg Methotrexat 30 mg/m²	15		
Glukose 5 %	1000		120		
Niedermolekulares Heparin s.c.				20:00 h	

Bedarfsmedikation	Uhrzeit	Hdz.	Uhrzeit	Hdz.
Granisetron 2 mg Tbl.				
Furosemid 10 mg i.v. (Gewichtszunahme >2 kg)				

Temp. (8:00 h): _____ °C Temp. (20:00 h): _____ °C RR: _____/_____ mmHg
 Puls: _____/min Gewicht: _____ kg ECOG: _____

Nebenwirkungen:

Arztunterschrift

Zyklus:

Tag: 2

Datum:

MEMO: Differenzialblutbild, Elektrolyte, Kreatinin, Leberwerte, Gerinnung,
U-Stix am Morgen vor Chemotherapie

Medikation	8:00 h	Hdz.
125 mg Aprepitant	1 Tbl.	

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (min)	Uhrzeit	Hdz.
Glukose 5 %	500		30		
NaCl 0,9 %	100	12 mg Dexamethason + 1 mg Granisetron	15		
Glukose 5 %	500		30		
NaCl 0,9 %	20	_____ mg Vinblastin 3 mg/m²	Bolus i.v.		
NaCl 0,9%	500		30		
unverdünnt		_____ mg Epirubicin 30 mg/m²	15		
Mannitol 10 %	250		30		
NaCl 0,9 %	500	_____ mg Cisplatin 70 mg/m²	30		
Mannitol 10 %	250		30		
NaCl 0,9%	1000	20 mmol KCl + 6 mval Magnesium	bis 20 h		
Niedermolekulares Heparin s.c.				20:00 h	

Bedarfsmedikation	Uhrzeit	Hdz.	Uhrzeit	Hdz.
Furosemid 10 mg i.v. (Gewichtszunahme >2 kg)				

16

Temp. (8:00 h): _____ °C

Temp. (20:00 h): _____ °C

RR: _____/_____ mmHg

Puls: _____/min

Gewicht: _____ kg

ECOG: _____

Nebenwirkungen:

Arztunterschrift

Zyklus:**Tag: 3****Datum:****MEMO vor Entlassung:**Differenzialblutbild, Elektrolyte + Mg²⁺, Kreatinin, Leberwerte

Medikation	8:00 h	Hdz.		
80 mg Aprepitant	1 Kps.			
8 mg Dexamethason	1 Tbl.			
Bedarfsmedikation	Uhrzeit	Hdz.	Uhrzeit	Hdz.
20 mg Furosemid Tbl. (Gewichtszunahme >2 kg)				

Zyklus:**Tag: 4****Datum:**

Medikation	8:00 h	Hdz.		
80 mg Aprepitant	1 Kps.			
8 mg Dexamethason	1 Tbl.			

Zyklus:**Tag: 5****Datum:**

Medikation	8:00 h	Hdz.	Uhrzeit	Hdz.
8 mg Dexamethason	1 Tbl.			

Zyklus:**Tag: 15 (ambulant)****Datum:**

MEMO: Differenzialblutbild, Elektrolyte, Kreatinin, Leberwerte, Gerinnung,
U-Stix vor Chemotherapie

Medikation	8:00 h	Hdz.		
8 mg Dexamethason	1 Tbl.			

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (min)	Uhrzeit	Hdz.
NaCl 0,9 %	250		30		
NaCl 0,9 %	20	_____ mg Vinblastin 3 mg/m²	Bolus		
NaCl 0,9 %	500		30		
NaCl 0,9 %	100	_____ mg Methotrexat 30 mg/m²	15		
NaCl 0,9 %	500		30		

Temp.: _____ °C

RR: _____/_____ mmHg

Puls: _____/min

Gewicht: _____ kg

ECOG: _____

Nebenwirkungen:

Arztunterschrift

Zyklus:

Tag: **22** (ambulant)

Datum:

MEMO: Differenzialblutbild, Elektrolyte, Kreatinin, Leberwerte, Gerinnung,
U-Stix vor Chemotherapie

Medikation	8:00 h	Hdz.
8 mg Dexamethason	1 Tbl.	

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (min)	Uhrzeit	Hdz.
NaCl 0,9 %	250		30		
NaCl 0,9 %	20	_____ mg Vinblastin 3 mg/m ²	Bolus		
NaCl 0,9 %	500		30		
NaCl 0,9 %	100	_____ mg Methotrexat 30 mg/m ²	15		
NaCl 0,9 %	500		30		

Temp.: _____ °C
Gewicht: _____ kg

RR: _____ / _____ mmHg
ECOG: _____

Puls: _____ /min

Nebenwirkungen:

Arztunterschrift

Nachsorge nach Chemotherapie			
Tage 25–28 Datum:			
Laborkontrolle: Differenzialblutbild, Kalium, Natrium, Leberwerte, Kreatinin			
EKG (bei Symptomatik) Befund: _____			
Audiometrie (nach Chemotherapieabschluss oder bei Hörminderung): Befund: _____			
Nebenwirkung	Schwere (CTC)	Beginn	Ende
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> Temp.: _____ °C RR: _____/_____ mmHg Puls: _____/min </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> Gewicht: _____ kg ECOG: _____ </div> <p style="margin-top: 10px;">Symptomorientierte körperliche Untersuchung:</p> <div style="text-align: right; margin-top: 20px;">Arztunterschrift</div>			

16.2 Fortgeschrittener Harnblasentumor – Zweitlinientherapie

16.2.1 Paclitaxel – Gemcitabin

Paclitaxel – Gemcitabin

Fortgeschrittenes Urothelkarzinom
 Paclitaxel 175 mg/m² Tag 1
 Gemcitabin 1000 mg/m² Tage 1, 8
 Tag 22 = Tag 1 = neuer Zyklus

Patientenaufkleber

Kalkulierte Kreatinin-Clearance (GFR) nach Cockcroft und Gault:

Mann: $(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht (kg)} / [72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}] = \text{ml/min}$

Frau: $(140 - \text{Alter}) \times 0,85 \times \text{Gewicht (kg)} / [72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}] = \text{ml/min}$

Größe: cm

Gewicht: kg

Körperoberfläche: m²

Kreatinin-Clearance: ml/min

Paclitaxel (175 mg/m²):

Absolutdosis.....mg

Gemcitabin (1000 mg/m²):

Absolutdosis.....mg

Zyklus-Nr.:

- **Wichtig:** Aufklärung des Patienten vor Chemotherapie
- **Labor:** Differenzialblutbild, Elektrolyte, Kreatinin, Leberwerte, Gerinnung, U-Stix
- **Vor dem ersten Zyklus:** EKG und RR-Kontrolle
- **Wichtig:** Bei Strahlentherapie keine gleichzeitige Gabe von Gemcitabin:
Gefahr der lebensbedrohlichen Ösophagitis und Pneumonitis

Dosisanpassung**Paclitaxel****Blutbild:**

Thrombozyten $\geq 100.000/\mu\text{l}$	100 % Paclitaxel
Neutrophile $\geq 1000/\mu\text{l}$ oder Leukozyten $\geq 2000/\mu\text{l}$	100 % Paclitaxel
Thrombozyten 50.000–100.000/ μl	75 % Paclitaxel
Neutrophile 500–1000/ μl oder Leukozyten 1500–2000/ μl	75 % Paclitaxel
Thrombozyten $< 50.000/\mu\text{l}$ oder Neutrophile $< 500/\mu\text{l}$	kein Paclitaxel

Nierenfunktion:

Kreatinin-Clearance (GFR) ≥ 45 ml/min	100 % Paclitaxel
Kreatinin-Clearance (GFR) < 45 ml/min	kein Paclitaxel

Leberfunktion:

GOT, GPT ≤ 3 facher Normwert	100 % Paclitaxel
GOT oder GPT > 3 facher Normwert	kein Paclitaxel

Neurologische Toxizität

Grad III–IV	kein Paclitaxel
-------------	-----------------

Gemcitabin**Blutbild:**

Thrombozyten $\geq 100.000/\mu\text{l}$	100 % Gemcitabin
Neutrophile $\geq 1000/\mu\text{l}$ oder Leukozyten $\geq 2000/\mu\text{l}$	100 % Gemcitabin
Thrombozyten 50.000–100.000/ μl	75 % Gemcitabin
Neutrophile 500–1000/ μl oder Leukozyten 1500–2000/ μl	75 % Gemcitabin
Leukozyten 1000–1500/ μl	50 % Gemcitabin
Thrombozyten $< 50.000/\mu\text{l}$ oder Neutrophile $< 500/\mu\text{l}$	kein Gemcitabin

Nierenfunktion:

Kreatinin-Clearance (GFR) ≥ 30 ml/min	100 % Gemcitabin
Kreatinin-Clearance (GFR) < 30 ml/min	kein Gemcitabin

Leberfunktion:

Bilirubin $\leq 1,5$ facher Normwert	100 % Gemcitabin
Bilirubin $> 1,5$ facher Normwert	kein Gemcitabin
AP, GOT, GPT ≤ 3 facher Normwert	100 % Gemcitabin
AP oder GOT oder GPT > 3 facher Normwert	nach Rücksprache

Nebenwirkungsprofile (>10 %)**Paclitaxel**

- Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie
- Bradykardie, Hypotonie
- Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Stomatitis
- Periphere Neuropathie
- Arthralgie, Myalgie
- Alopezie
- Allergische Reaktion
- Erhöhung der GOT, GPT, AP, Bilirubin

Gemcitabin

- Leukopenie, Thrombozytopenie
- Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe
- Stomatitis
- Grippeähnliche Symptome (Husten, Schnupfen), Dyspnoe
- Allergische Hautreaktionen
- Periphere Ödeme
- Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Muskelschmerzen
- Schläfrigkeit
- Erhöhung der GOT, GPT, AP, Bilirubin

Zyklus:

Tag: 1

Datum:

Untersuchungen vor Chemotherapie
EKG und RR-Kontrolle (und ggf. Einstellung) über Hausarzt
EKG (falls noch nicht durchgeführt) Befund: _____
Labor: Differenzialblutbild, Elektrolyte, Kreatinin, Leberwerte, Gerinnung, U-Stix

Temp. (8:00): _____ °C	RR: _____/_____ mmHg	Puls: _____/min																																																									
Gewicht: _____ kg	ECOG: _____																																																										
Aktuelles:																																																											
Symptomorientierte Untersuchung:																																																											
	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;"></th> <th colspan="4" style="text-align: center; font-weight: bold;">CTC-Grad:</th> </tr> <tr> <th></th> <th style="text-align: center; font-weight: bold;">1</th> <th style="text-align: center; font-weight: bold;">2</th> <th style="text-align: center; font-weight: bold;">3</th> <th style="text-align: center; font-weight: bold;">4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Leukopenie:</td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> </tr> <tr> <td>Neutropenie:</td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> </tr> <tr> <td>Anämie:</td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> </tr> <tr> <td>Thrombozytopenie:</td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> </tr> <tr> <td>Arthralgie/Myalgie:</td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> </tr> <tr> <td>PNP:</td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> </tr> <tr> <td>Diarrhoe:</td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> </tr> <tr> <td>Übelkeit/Erbrechen:</td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> </tr> <tr> <td>Ödeme:</td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/></td> </tr> </tbody> </table>					CTC-Grad:					1	2	3	4	Leukopenie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Neutropenie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Anämie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Thrombozytopenie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Arthralgie/Myalgie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	PNP:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Diarrhoe:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Übelkeit/Erbrechen:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Ödeme:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	CTC-Grad:																																																										
	1	2	3	4																																																							
Leukopenie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																																																							
Neutropenie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																																																							
Anämie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																																																							
Thrombozytopenie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																																																							
Arthralgie/Myalgie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																																																							
PNP:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																																																							
Diarrhoe:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																																																							
Übelkeit/Erbrechen:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																																																							
Ödeme:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																																																							
Arztunterschrift																																																											

Zyklus:

Tag: 1

Datum:

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (min)	Uhrzeit	Hdz.
NaCl 0,9 %	500		60		
NaCl 0,9 %	250	20 mg Dexamethason + 2 mg Clemastin + 50 mg Ranitidin	15		
NaCl 0,9 %	250	_____ mg Gemcitabin 1000 mg/m²	30		
Wichtig: Während und bis 1 h nach Paclitaxel-Infusion müssen wegen möglicher asymptomatischer Bradykardien alle 30 min Herzfrequenz und Blutdruck gemessen werden!					
NaCl 0,9 %	500	_____ mg Paclitaxel 175 mg/m²	180		

Zeit (min)	RR	HF	Zeit (min)	RR	HF	Zeit (min)	RR	HF
0			90			180		
30			120			210		
60			150			240		

NaCl 0,9 %	500		60 min		
Niedermolekulares Heparin s.c.				20:00 h	

Bedarfsmedikation	Uhrzeit	Hdz.	Uhrzeit	Hdz.
Furosemid 20 mg i.v. (Gewichtszunahme >2 kg)				
Granisetron 2 mg oral				

Nebenwirkungen:

Arztunterschrift

Zyklus:

Tag: 2

Datum:

Vor Entlassung: Differenzialblutbild, Elektrolyte, Kreatinin, Leberwerte

Bedarfsmedikation	Uhrzeit	Hdz.	Uhrzeit	Hdz.
Furosemid 20 mg i.v. (Gewichtszunahme >2 kg)				
Granisetron 2 mg oral				

Temp. (8:00): _____ °C RR: _____/_____ mmHg Puls: _____/min
 Gewicht: _____ kg ECOG: _____

Nebenwirkungen:

Besonderheiten:

	CTC-Grad:			
	1	2	3	4
Leukopenie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Neutropenie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anämie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Thrombozytopenie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Arthralgie/Myalgie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PNP:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Diarrhoe:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Übelkeit/Erbrechen:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ödeme:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
_____:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
_____:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Arztunterschrift

Zyklus:

Tag: 8 (ambulant)

Datum:

Differenzialblutbild, Kalium, Natrium, Leberwerte, Kreatinin vor Chemotherapie

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (min)	Uhrzeit	Hdz.
NaCl 0,9 %	100	8 mg Dexamethason	10		
NaCl 0,9 %	500		30		
NaCl 0,9 %	250	_____ mg Gemcitabin 1000 mg/m²	30		
NaCl 0,9 %	100		10		

Bedarfsmedikation	Uhrzeit	Hdz.	Uhrzeit	Hdz.
Granisetron Tbl. 2 mg				

Temp.: _____ °C RR: _____/_____ mmHg Puls: _____/min
 Gewicht: _____ kg ECOG: _____

Nebenwirkungen:

CTC-Grad:

	1	2	3	4
Leukopenie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Neutropenie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anämie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Thrombozytopenie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Arthralgie/Myalgie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PNP:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Diarrhoe:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Übelkeit/Erbrechen:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ödeme:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
_____:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
_____:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Arztunterschrift

Nachsorge nach Chemotherapie																																																																				
Tage 15–18 Datum:																																																																				
Laborkontrolle: Differenzialblutbild, Kalium, Natrium, Leberwerte, Kreatinin																																																																				
EKG (bei Symptomatik) Befund: _____																																																																				
Neurolog. Nebenwirkungen (Neuropathie/Parästhesien):																																																																				
Weitere Nebenwirkungen	Schwere (CTC)	Beginn	Ende																																																																	
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> Temp.: ____ °C RR: ____/____ mmHg Puls: ____/min </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> Gewicht: ____ kg ECOG: ____ </div> <p style="margin-top: 10px;">Symptomorientierte körperliche Untersuchung:</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="padding: 5px;"></th> <th colspan="4" style="text-align: center; padding: 5px;">CTC-Grad:</th> </tr> <tr> <th style="padding: 5px;"></th> <th style="padding: 5px;">1</th> <th style="padding: 5px;">2</th> <th style="padding: 5px;">3</th> <th style="padding: 5px;">4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td style="padding: 5px;">Leukopenie:</td><td style="text-align: center;">○</td><td style="text-align: center;">○</td><td style="text-align: center;">○</td><td style="text-align: center;">○</td></tr> <tr><td style="padding: 5px;">Neutropenie:</td><td style="text-align: center;">○</td><td style="text-align: center;">○</td><td style="text-align: center;">○</td><td style="text-align: center;">○</td></tr> <tr><td style="padding: 5px;">Anämie:</td><td style="text-align: center;">○</td><td style="text-align: center;">○</td><td style="text-align: center;">○</td><td style="text-align: center;">○</td></tr> <tr><td style="padding: 5px;">Thrombozytopenie:</td><td style="text-align: center;">○</td><td style="text-align: center;">○</td><td style="text-align: center;">○</td><td style="text-align: center;">○</td></tr> <tr><td style="padding: 5px;">Arthralgie/Myalgie:</td><td style="text-align: center;">○</td><td style="text-align: center;">○</td><td style="text-align: center;">○</td><td style="text-align: center;">○</td></tr> <tr><td style="padding: 5px;">PNP:</td><td style="text-align: center;">○</td><td style="text-align: center;">○</td><td style="text-align: center;">○</td><td style="text-align: center;">○</td></tr> <tr><td style="padding: 5px;">Diarrhoe:</td><td style="text-align: center;">○</td><td style="text-align: center;">○</td><td style="text-align: center;">○</td><td style="text-align: center;">○</td></tr> <tr><td style="padding: 5px;">Übelkeit/Erbrechen:</td><td style="text-align: center;">○</td><td style="text-align: center;">○</td><td style="text-align: center;">○</td><td style="text-align: center;">○</td></tr> <tr><td style="padding: 5px;">Ödeme:</td><td style="text-align: center;">○</td><td style="text-align: center;">○</td><td style="text-align: center;">○</td><td style="text-align: center;">○</td></tr> <tr><td style="padding: 5px;">_____:</td><td style="text-align: center;">○</td><td style="text-align: center;">○</td><td style="text-align: center;">○</td><td style="text-align: center;">○</td></tr> <tr><td style="padding: 5px;">_____:</td><td style="text-align: center;">○</td><td style="text-align: center;">○</td><td style="text-align: center;">○</td><td style="text-align: center;">○</td></tr> </tbody> </table>					CTC-Grad:					1	2	3	4	Leukopenie:	○	○	○	○	Neutropenie:	○	○	○	○	Anämie:	○	○	○	○	Thrombozytopenie:	○	○	○	○	Arthralgie/Myalgie:	○	○	○	○	PNP:	○	○	○	○	Diarrhoe:	○	○	○	○	Übelkeit/Erbrechen:	○	○	○	○	Ödeme:	○	○	○	○	_____:	○	○	○	○	_____:	○	○	○	○
	CTC-Grad:																																																																			
	1	2	3	4																																																																
Leukopenie:	○	○	○	○																																																																
Neutropenie:	○	○	○	○																																																																
Anämie:	○	○	○	○																																																																
Thrombozytopenie:	○	○	○	○																																																																
Arthralgie/Myalgie:	○	○	○	○																																																																
PNP:	○	○	○	○																																																																
Diarrhoe:	○	○	○	○																																																																
Übelkeit/Erbrechen:	○	○	○	○																																																																
Ödeme:	○	○	○	○																																																																
_____:	○	○	○	○																																																																
_____:	○	○	○	○																																																																
Arztunterschrift																																																																				

16.2.2 Vinflunin (Javlor®)**Vinflunin (Javlor®)**

Zyklus: T1 q3w, Tag 22 = Tag 1 = neuer Zyklus

Patientenaufkleber

Kalkulierte Kreatinin-Clearance (GFR) nach Cockcroft und Gault:Mann: $(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht (kg)} / [72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}] = \text{ml/min}$ Frau: $(140 - \text{Alter}) \times 0,85 \times \text{Gewicht (kg)} / [72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}] = \text{ml/min}$

Größe: cm

Gewicht: kg

Körperoberfläche: m²

Kreatinin-Clearance: ml/min

Vinflunin-Dosis:

 320 mg/m² 280 mg/m² 250 mg/m² 200 mg/m²

Absolutdosis: mg

Zyklus-Nr.:

Kontraindikationen:

Überempfindlichkeit gegenüber Vinflunin oder andere Vincaalkaloide

Akute schwere oder weniger als 2 Wochen zurückliegende Infektion

Neutrophile <1500/μl

Thrombozyten <100.000/μl

Wichtig: Aufklärung des Patienten vor Chemotherapie

Dosisanpassung**Blutbild:**

Thrombozyten <100.000/µl oder Neutrophile
<1000/µl am Behandlungstag

Unterbrechung bis Werte wieder über die
genannten Grenzwerte angestiegen sind;
falls keine Normalisierung innerhalb von
2 Wochen: Therapieabbruch
Dosisreduktion um 1 Stufe
Dosisreduktion um 1 Stufe

Neutrophile <500/µl über 7 Tage

Neutrophile <1000/µl und Fieber $\geq 38,5^\circ\text{C}$

Nierenfunktion:

Kreatinin-Clearance (GFR): 40–60 ml/min

Kreatinin-Clearance (GFR): 20–40 ml/min

Kreatinin-Clearance (GFR): <20 ml/min

Vinflunin-Dosis: 280 mg/m²

Vinflunin-Dosis: 250 mg/m²

Kein Vinflunin

Leberfunktion:

Quick >70 % und
Bilirubin $\leq 1,5$ facher Normwert und/oder
GOT/GPT $\leq 2,5$ facher Normwert und/oder
 γ GT ≤ 5 facher Normwert

Vinflunin-Dosis: 320 mg/m²

Child-A-Leberinsuffizienz
Quick ≥ 60 % und
Bilirubin ≤ 3 facher Normwert und
GOT/GPT \geq Normwert und/oder
 γ GT ≥ 5 facher Normwert

Vinflunin-Dosis: 250 mg/m²

Vinflunin-Dosis: 250 mg/m²

Child-B-Leberinsuffizienz
Quick ≥ 50 % und
Bilirubin > 3facher Normwert und
GOT/GPT, γ GT > Normwert

Vinflunin-Dosis: 200 mg/m²

Vinflunin-Dosis: 200 mg/m²

Keine Untersuchungsergebnisse für folgende Patientengruppen:

Child-C-Leberinsuffizienz, Quick <50 %, Bilirubin >5facher Normwert, GOT/GPT >6facher Normwert,
 γ GT >15facher Normwert

Sonstige Nebenwirkungen

Organtoxizität \geq Grad II am Behandlungstag	Unterbrechung bis Organtoxizität \leq 1 oder Ausgangszustand erreicht
Mukositis oder Obstipation \geq Grad III oder Grad II \geq 5 Tage	Dosisreduktion 1 Stufe
Sonstige Toxizitäten \geq Grad III (außer Übelkeit, Erbrechen)	Dosisreduktion 1 Stufe

Dosisreduktionen:

Dosisstufe 1	Vinflunin-Dosis: 280 mg/m ²
Dosisstufe 2	Vinflunin-Dosis: 250 mg/m ²
Dosisstufe 3	Definitiver Behandlungsabbruch

- Bei Patienten mit ECOG = 1 sowie bei Patienten mit ECOG = 0, die eine vorangegangene Strahlentherapie des Beckens erhalten haben: initiale Dosis 280 mg/m²; falls keine wesentlichen hämatologischen Toxizität auftreten, kann die Dosis auf 320 mg/m² erhöht werden
- **Die Einnahme folgender Substanzen sollte möglichst vermieden werden:**
Erhöhung der Vinflunin-Plasmaspiegel durch CYP3A4-Inhibitoren: Ketokonazol, Itraconazol, Diltiazem, Verapamil, Erythromycin, Cimetidin, Aprepitant, Grapefruitsaft
Verminderung der Vinflunin-Plasmaspiegel durch CYP3A4-Induktoren: Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Rifampicin, Johanniskraut

Cave:

- Patient soll auf ausreichende Trinkmenge sowie regelmäßigen Stuhlgang achten. Empfohlen wird eine Obstipationsprophylaxe (ab Tag 1 bis Tag 7 eines jeden Zyklus) mit ggf. Laxantiengabe (z. B. Macrogol)
- In wenigen Fällen trat eine Verlängerung der QT-Zeit auf mit erhöhtem Risiko für Herzrhythmusstörungen (Patient mit Myokardinfarkt, -ischämie oder Angina pectoris oder QT-Zeit-verlängernder Medikation bedürfen besonders engmaschiger kardiologischer Kontrolle)

Zyklus:

Tag: 1

Datum:

Untersuchungen vor Chemotherapie			
Differenzialblutbild, Elektrolyte, Kreatinin, GOT, GPT, γ GT, Bilirubin, Gerinnung, U-Stix innerhalb 3 Tage vor Chemotherapie			
EKG (zu Beginn und nach jedem 2. Zyklus) Befund: _____			
Nebenwirkung	Schwere (CTC)	Beginn	Ende
Temp: _____°C RR: _____/_____ mmHg Puls: _____/min Gewicht: _____ kg ECOG: _____			
Symptomorientierte körperliche Untersuchung:			
			Arztunterschrift

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (min)	Uhrzeit	Hdz.
NaCl 0,9 %	100	8 mg Dexamethason + 1 mg Granisetron	10		
NaCl 0,9 %	500				
NaCl 0,9 %	100	_____ mg Vinflunin <input type="radio"/> 320 mg/m ² <input type="radio"/> 280 mg/m ² <input type="radio"/> 250 mg/m ² <input type="radio"/> 200 mg/m ²	20		
NaCl 0,9 %	Rest		300 ml/h		

16

Bedarfsmedikation		
Obstipationsprophylaxe	Macrogolbeutel (1–0–0)	Tage 1–7

1. Die verdünnte Vinflunin-Infusionslösung (Vinflunin in 100 ml NaCl 0,9 %) im Seitschluss möglichst nahe an dem Beutel mit 500 ml NaCl 0,9 % anschließen und über eine Dauer von 20 min infundieren.
2. Gleichzeitig den Beutel mit 500 ml NaCl 0,9 % mit geringer Geschwindigkeit weiterlaufen lassen, damit die Vinflunin-Infusionslösung während der Infusion weiter verdünnt wird.
3. Den Patienten während der gesamten Infusionszeit hinsichtlich eines Paravasats engmaschig überwachen.

Nebenwirkungen (>10 %)

- Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie
- Erbrechen, Übelkeit, Anorexie, Stomatitis, Gewichtsabnahme
- Periphere sensorische Neuropathie
- Obstipation, abdominelle Schmerzen, Diarrhoe
- Myalgie, Asthenie/Müdigkeit, Fieber, Reaktionen am Applikationsort
- Alopezie

Nebenwirkungen (1–10 %)

- Infektionen, neutropenische Infektionen, febrile Neutropenie
- Hautreaktionen, Hautreaktionen, Pruritus, Hyperhydrosis
- Dehydratation
- Insomnie
- Synkope, Benommenheit, Neuralgie, Dysgeusie, Neuropathie
- Tachykardie, Hypertension, Hypotension, Venenthrombose
- Dyspnoe, Husten
- Ileus, Dysphagie, bukkale Erkrankungen, Dyspepsie
- Schmerzen (Kopf, Ohren, Kiefer, Extremitäten, Knochen, Muskel, Rücken, Brust, Gelenk), Muskelschwäche
- Schüttelfrost, Ödeme

Nachsorge nach Chemotherapie			
Tag 15 Datum:			
Laborkontrolle: Differenzialblutbild, Kalium, Natrium, Kreatinin, GOT, GPT, γ GT, Bilirubin, Gerinnung			
EKG (bei Symptomatik) Befund: _____			
Nebenwirkung	Schwere (CTC)	Beginn	Ende
Temp: ____°C RR: ____/____ mmHg Puls: ____/min Gewicht: ____ kg ECOG: ____			
Symptomorientierte körperliche Untersuchung:			
Arztunterschrift			

16.3 Fortgeschrittener Harnblasentumor – Drittlinientherapie

16.3.1 Pemetrexed (ALIMTA®) – Monotherapie

Pemetrexed (ALIMTA®) – Monotherapie

Drittlinientherapie des
fortgeschrittenen/metastasierten Urothelkarzinoms
Tag 22 = Tag 1 = neuer Zyklus

Patientenaufkleber

Kalkulierte Kreatinin-Clearance (GFR) nach Cockcroft und Gault:

Mann: $(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht (kg)} / [72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}] = \text{ml/min}$

Frau: $(140 - \text{Alter}) \times 0,85 \times \text{Gewicht (kg)} / [72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}] = \text{ml/min}$

Größe: cm

Gewicht: kg

Körperoberfläche: m²

Kreatinin-Clearance: ml/min

Pemetrexed 500 mg/m² KO

Absolutdosis:mg

Zyklus-Nr.:

- **Wichtig:** Aufklärung des Patienten vor Chemotherapie
- **Labor:** Differenzialblutbild, Elektrolyte, Kreatinin, Leberwerte, Gerinnung, U-Stix
- **Folsäure 1×400 µg täglich** mindestens 7 Tage vor der ersten Pemetrexed-Gabe beginnen und bis 3 Wochen nach der letzten Pemetrexed-Gabe fortführen
- **Vitamin B12 1000 µg i.m.** mindestens 7 Tage vor der ersten Pemetrexed-Gabe, Wiederholung alle 9 Wochen

- **Keine nichtsteroidalen Antiphlogistika** 5 Tage vor und 5 Tage nach der Pemetrexed-Gabe (Erhöhung des Wirkspiegels), z. B.:
- Mefenaminsäure (Parkemed®, Ponalar®)
 - Ibuprofen (Brufen®, Dolormin®, Ibufhexal®, Imbun®)
 - Dexibuprofen (Deltaran®)
 - Naproxen (Proxen®)
 - Ketoprofen (Oridis®)
 - Dexketoprofen (Sympal®)
 - Diclofenac (Voltaren®, Diclac®)
 - Indometacin (Amuno®)
 - Piroxicam (Felden®)
 - Meloxicam (Mobec®)
 - Celecoxib (Celebrex®)
 - ASS (Aspirin®)

Dosisanpassung Pemetrexed

Blutbild:

Thrombozyten $\geq 100.000/\mu\text{l}$ und Neutrophile $\geq 1500/\mu\text{l}$ oder Leukozyten $\geq 3000/\mu\text{l}$:	100 % Pemetrexed
Thrombozyten $50.000\text{--}100.000/\mu\text{l}$ und Neutrophile $500\text{--}1500/\mu\text{l}$ oder Leukozyten $1500\text{--}3000/\mu\text{l}$:	75 % Pemetrexed
Thrombozyten $< 50.000/\mu\text{l}$ oder Neutrophile $< 500/\mu\text{l}$ oder Leukozyten $< 1500/\mu\text{l}$:	50 % Pemetrexed

Nierenfunktion:

Kreatinin-Clearance (GFR) ≥ 45 ml/min	100 % Pemetrexed
Kreatinin-Clearance (GFR) < 45 ml/min	kein Pemetrexed

Leberfunktion (ohne Lebermetastasen):

Bilirubin $\leq 1,5$ facher Normwert	100 % Pemetrexed
Bilirubin $> 1,5$ facher Normwert	kein Pemetrexed
AP, GOT, GPT ≤ 3 facher Normwert	100 % Pemetrexed
AP oder GOT oder GPT > 3 facher Normwert	kein Pemetrexed

Leberfunktion (mit Lebermetastasen):

AP, GOT, GPT ≤ 5 facher Normwert	100 % Pemetrexed
AP oder GOT oder GPT > 3 facher Normwert	kein Pemetrexed

Neurologische Toxizität Grad III-IV:

kein Pemetrexed

Sonstige Toxizitäten Grad III-IV (außer Mukositis):

75 % Pemetrexed

Patientenübersicht für Pemetrexed-Monotherapie

Zyklus:

Tag	Datum	Folsäure 400 µg	Dexamethason 4 mg		Pemetrexed- Infusion	Vitamin B12 i.m.
-7		O 8 h				O
-6		O 8 h				i.m.-Injektion
-5		O 8 h				mindestens 7 Tage
-4		O 8 h				vor der ersten
-3		O 8 h				Pemetrexed-Gabe,
-2		O 8 h				Wiederholung alle
-1		O 8 h				9 Wochen
0		O 8 h	O 8 h	O 20 h		
1		O 8 h	O 8 h	O 20 h	O Infusion	
2		O 8 h	O 8 h	O 20 h		
3		O 8 h				
4		O 8 h				
5		O 8 h				
6		O 8 h				
7		O 8 h				
8		O 8 h				
9		O 8 h				
10		O 8 h				
11		O 8 h				
12		O 8 h				
13		O 8 h				
14		O 8 h				
15		O 8 h				
16		O 8 h				
17		O 8 h				
18		O 8 h				
19		O 8 h				
20		O 8 h				
21		O 8 h	O 8 h	O 20 h		

- Bitte jeweiliges Datum eintragen
- Tag 22 = Tag 1 des nächsten Zyklus
- Bitte Medikamenteneinnahme dokumentieren und Beleg zum nächsten Zyklus mitnehmen!

Zyklus:

Tag: 1

Datum:

Medikament		Hdz.
Folsäure 400 µg oral	O 8 h	
Dexamethason 4 mg	O 8 h O 20 h	

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (min)	Hdz.
NaCl 0,9 %	100		10	
NaCl 0,9 %	250	_____ mg Pemetrexed (500 mg/m ²)	15	
NaCl 0,9 %	500		30	

Bedarfsmedikation	Uhrzeit	Hdz.	Uhrzeit	Hdz.
Granisetron Tbl. 2 mg				

Temp: _____°C RR: _____/_____ mmHg Puls: _____/min ECOG: _____

Nebenwirkungen:

Aktuelle Medikation:

	CTC-Grad:			
	1	2	3	4
Leukopenie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anämie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Thrombozytopenie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Alopezie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Diarrhoe:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Übelkeit/Erbrechen:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Stomatitis:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PNP:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
_____:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
_____:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Arztunterschrift

Nachsorge nach Chemotherapie			
Tag 7–14 Datum:			
Laborkontrolle: Differenzialblutbild, Kalium, Natrium, Leberwerte, Kreatinin			
Nebenwirkung	Schwere (CTC)	Beginn	Ende
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> Temp: _____ °C RR: _____/____ mmHg Puls: _____/min </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 5px;"> ECOG: _____ Gewicht: _____ kg </div> <p style="margin-top: 10px;">Symptomorientierte körperliche Untersuchung:</p> <div style="height: 80px;"></div> <div style="text-align: right; margin-top: 10px;">Arztunterschrift</div>			

Nebenwirkungsprofil Pemetrexed >5 %

- Leukozytopenie, Thrombozytopenie
- Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe
- Stomatitis, Pharyngitis
- Konjunktivitis
- Alopezie
- Hautausschlag
- Müdigkeit
- Neuropathie mit Empfindungs- und Geschmacksstörungen
- Einschränkung der Nierenfunktion

16.4 Fortgeschrittener Harnblasentumor – Niereninsuffizienz

16.4.1 Gemcitabin – Carboplatin

Gemcitabin – Carboplatin

Fortgeschrittenes Urothelkarzinom
 Gemcitabin 1200 mg/m² Tage 1, 8
 Carboplatin AUC 5 Tag 2
 Tag 22 = Tag 1 = neuer Zyklus

Patientenaufkleber

Kalkulierte Kreatinin-Clearance (GFR) nach Cockcroft und Gault:

Mann: $(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht (kg)} / [72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}] = \text{ml/min}$

Frau: $(140 - \text{Alter}) \times 0,85 \times \text{Gewicht (kg)} / [72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}] = \text{ml/min}$

Formel nach Calvert:

$\text{AUC 5 (mg)} = 5 \times (25 + \text{Kreatinin-Clearance})$

Größe: cm

Gewicht: kg

Körperoberfläche: m²

Kreatinin-Clearance: ml/min

Gemcitabin (1200 mg/m²):

Absolutdosis.....mg

Carboplatin AUC 5:

Absolutdosis.....mg

Zyklus-Nr.:

- **Wichtig:** Aufklärung des Patienten vor Chemotherapie
- **Labor:** Differenzialblutbild, Elektrolyte, Kreatinin, Leberwerte, Gerinnung, U-Stix
- **Vor dem 1. Zyklus:** EKG und Audiometrie
- **Wichtig:** Bei Strahlentherapie keine gleichzeitige Gabe von Gemcitabin:
Gefahr der lebensbedrohlichen Ösophagitis und Pneumonitis.

Dosisanpassung**Gemcitabin****Blutbild:**

Thrombozyten $\geq 100.000/\mu\text{l}$	100 % Gemcitabin
Neutrophile $\geq 1000/\mu\text{l}$ oder Leukozyten $\geq 2000/\mu\text{l}$	100 % Gemcitabin
Thrombozyten 50.000–100.000/ μl	75 % Gemcitabin
Neutrophile 500–1000/ μl oder Leukozyten 1500–2000/ μl	75 % Gemcitabin
Leukozyten 1000–1500/ μl	50 % Gemcitabin
Thrombozyten $< 50.000/\mu\text{l}$ oder Neutrophile $< 500/\mu\text{l}$	kein Gemcitabin

Nierenfunktion:

Kreatinin-Clearance (GFR) ≥ 30 ml/min	100 % Gemcitabin
Kreatinin-Clearance (GFR) < 30 ml/min	kein Gemcitabin

Leberfunktion:

Bilirubin $\leq 1,5$ facher Normwert	100 % Gemcitabin
Bilirubin $> 1,5$ facher Normwert	kein Gemcitabin
AP, GOT, GPT ≤ 3 facher Normwert	100 % Gemcitabin
AP oder GOT oder GPT > 3 facher Normwert	nach Rücksprache

Carboplatin**Blutbild:**

Thrombozyten $\geq 100.000/\mu\text{l}$	100 % Carboplatin
Neutrophile $\geq 1000/\mu\text{l}$ und Leukozyten $\geq 3000/\mu\text{l}$	100 % Carboplatin
Thrombozyten $< 50.000/\mu\text{l}$	kein Carboplatin
Neutrophile $< 500/\mu\text{l}$ oder Leukozyten $< 1000/\mu\text{l}$	kein Carboplatin

Nierenfunktion:

Kreatinin-Clearance (GFR) < 20 ml/min	kein Carboplatin
---	------------------

Leberfunktion:

GOT, GPT $\leq 2,5$ facher Normwert	100 % Carboplatin
GOT oder GPT $> 2,5$ facher Normwert	nach Rücksprache

Neurologische Toxizität

Grad III–IV	kein Carboplatin
-------------	------------------

Nebenwirkungsprofile (>10 %)**Gemcitabin**

- Leukopenie, Thrombozytopenie
- Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe
- Stomatitis
- Grippeähnliche Symptome (Husten, Schnupfen), Dyspnoe
- Allergische Hautreaktionen
- Periphere Ödeme
- Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Muskelschmerzen
- Schläfrigkeit
- Erhöhung der GOT, GPT, AP, Bilirubin

Carboplatin

- Leukopenie, Thrombozytopenie
- Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Appetitlosigkeit
- Neurotoxizität mit peripherer Neuropathie und Hörverlust
 - Audiometrie empfohlen
- Hyperurikämie
- Allergische Reaktion
- Leberwerterhöhung (GOT, GPT, AP, Bilirubin)

Zyklus:

Tag: 1

Datum:

MEMO: Differenzialblutbild, Elektrolyte, Kreatinin, Leberwerte, Gerinnung,
U-Stix am Morgen vor Chemotherapie

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (min)	Uhrzeit	Hdz.
NaCl 0,9 %	100	8 mg Dexamethason	10		
NaCl 0,9 %	250	_____ mg Gemcitabin 1200 mg/m²	30		
NaCl 0,9 %	1000		240		
Niedermolekulares Heparin s.c.				20:00 h	

Bedarfsmedikation	Uhrzeit	Hdz.	Uhrzeit	Hdz.
Granisetron Tbl. 2 mg				
Furosemid 20 mg i.v. (Gewichtszunahme >2 kg)				

Temp. (8:00): _____ °C
Puls: _____/min

Temp. (20:00): _____ °C
ECOG: _____

RR: _____/_____ mmHg

Nebenwirkungen:

	CTC-Grad:			
	1	2	3	4
Leukopenie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Neutropenie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anämie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Thrombozytopenie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ototoxizität:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PNP:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Diarrhoe:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Übelkeit/Erbrechen:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ödeme:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
_____:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
_____:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Arztunterschrift

Zyklus:

Tag: 2

Datum:

MEMO: Differenzialblutbild, Elektrolyte, Kreatinin, Leberwerte am Morgen vor Chemotherapie

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (min)	Uhrzeit	Hdz.
NaCl 0,9 %	100	8 mg Dexamethason + 1 mg Granisetron	15		
NaCl 0,9 %	500		60		
Glukose 5 %	500	_____ mg Carboplatin AUC 5	60		
NaCl 0,9 %	1000	20 mmol KCl + 6 mval Magnesium	120		
Glukose 5 %	1000		240		
Niedermolekulares Heparin s.c.				20:00 h	

Bedarfsmedikation	Uhrzeit	Hdz.	Uhrzeit	Hdz.
Furosemid 20 mg i.v. (Gewichtszunahme >2 kg)				
Dexamethason 8 mg in 100 ml NaCl 0,9 %				

Temp. (8:00): _____°C Temp. (20:00): _____°C RR: _____/_____ mHg
 Puls: _____/min Gewicht: _____ kg ECOG: _____

Nebenwirkungen:

Arztunterschrift

Zyklus:

Tag: 3

Datum:

Medikation	8:00 h	Hdz.	Uhrzeit	Hdz.
8 mg Dexamethason	1 Tbl.			
Bedarfsmedikation	Uhrzeit	Hdz.	Uhrzeit	Hdz.
20 mg Furosemid Tbl. (Gewichtszunahme >2 kg)				
Granisetron 2 mg	1 Tbl.			

MEMO vor Entlassung: Differenzialblutbild, Elektrolyte + Mg²⁺, Kreatinin, Leberwerte abnehmen!

Temp. (8:00): _____ °C

RR: _____/_____ mHg

Puls: _____/min

Gewicht: _____ kg

ECOG: _____

Nebenwirkungen:

Arztunterschrift

Zyklus:

Tag: 4

Datum:

Medikation	8:00 h	Hdz.	Uhrzeit	Hdz.
8 mg Dexamethason	1 Tbl.			
Bedarfsmedikation	Uhrzeit	Hdz.	Uhrzeit	Hdz.
Granisetron 2 mg	1 Tbl.			

Zyklus:

Tag: 5

Datum:

Medikation	8:00 h	Hdz.	Uhrzeit	Hdz.
8 mg Dexamethason	1 Tbl.			
Bedarfsmedikation	Uhrzeit	Hdz.	Uhrzeit	Hdz.
Granisetron 2 mg	1 Tbl.			

Zyklus:

Tag: 8 (ambulant)

Datum:

MEMO: kleines Blutbild auf Notfall, ggf. Differenzialblutbild vor Chemogabe!

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (min)	Uhrzeit	Hdz.
NaCl 0,9 %	100	8 mg Dexamethason	10		
NaCl 0,9 %	500		30		
NaCl 0,9 %	250	_____ mg Gemcitabin 1200 mg/m²	30		
NaCl 0,9 %	100		10		

Bedarfsmedikation	Uhrzeit	Hdz.	Uhrzeit	Hdz.
Granisetron Tbl. 2 mg				

Temp.: _____ °C RR: _____ / _____ mHg Puls: _____ /min
 Gewicht: _____ kg ECOG: _____

Nebenwirkungen:

	CTC-Grad:			
	1	2	3	4
Leukopenie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Neutropenie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anämie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Thrombozytopenie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ototoxizität:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PNP:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Diarrhoe:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Übelkeit/Erbrechen:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ödeme:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
_____:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
_____:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Arztunterschrift

Nachsorge nach Chemotherapie			
Tage 15–18 Datum:			
Laborkontrolle: Differenzialblutbild, Kalium, Natrium, Leberwerte, Kreatinin			
EKG (bei Symptomatik): Befund: _____			
Audiometrie (nach Chemotherapieabschluss oder bei Hörminderung): Befund: _____			
Nebenwirkung	Schwere (CTC)	Beginn	Ende
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> Temp.: _____°C RR: ____/____ mHg Puls: ____/min </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> ECOG: _____ Gewicht: _____ kg </div> <p style="margin-top: 10px;">Symptomorientierte körperliche Untersuchung:</p> <div style="border: 1px solid black; height: 150px; margin-top: 10px;"></div> <div style="text-align: right; margin-top: 20px;">Arztunterschrift</div>			

16.4.2 Gemcitabin – Monotherapie

Gemcitabin – Monotherapie

Fortgeschrittenes Urothelkarzinom
 Gemcitabin 1200 mg/m² Tage 1, 8
 Tag 22 = Tag 1 = neuer Zyklus

Patientenaufkleber

Kalkulierte Kreatinin-Clearance (GFR) nach Cockcroft and Gault:

Mann: $(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht (kg)} / [72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}] = \text{ml/min}$

Frau: $(140 - \text{Alter}) \times 0,85 \times \text{Gewicht (kg)} / [72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}] = \text{ml/min}$

Größe: cm

Gewicht: kg

Körperoberfläche: m²

Kreatinin-Clearance: ml/min

Gemcitabin (1200 mg/m²): Absolutdosis.....mg

Zyklus-Nr.:

- **Wichtig:** Aufklärung des Patienten vor Chemotherapie
- **Labor:** Differenzialblutbild, Elektrolyte, Kreatinin, Leberwerte, Gerinnung, U-Stix

Dosisanpassung**Gemcitabin****Blutbild:**

Thrombozyten $\geq 100.000/\mu\text{l}$	100 % Gemcitabin
Neutrophile $\geq 1000/\mu\text{l}$ oder Leukozyten $\geq 2000/\mu\text{l}$	100 % Gemcitabin
Thrombozyten 50.000–100.000/ μl	75 % Gemcitabin
Neutrophile 500–1000/ μl oder Leukozyten 1500–2000/ μl	75 % Gemcitabin
Leukozyten 1000–1500/ μl	50 % Gemcitabin
Thrombozyten $< 50.000/\mu\text{l}$ oder Neutrophile $< 500/\mu\text{l}$	kein Gemcitabin

Nierenfunktion:

Kreatinin-Clearance (GFR) ≥ 30 ml/min	100 % Gemcitabin
Kreatinin-Clearance (GFR) < 30 ml/min	kein Gemcitabin

Leberfunktion:

Bilirubin $\leq 1,5$ facher Normwert	100 % Gemcitabin
Bilirubin $> 1,5$ facher Normwert	kein Gemcitabin
AP, GOT, GPT ≤ 3 facher Normwert	100 % Gemcitabin
AP oder GOT oder GPT > 3 facher Normwert	nach Rücksprache

Wichtig: Bei Strahlentherapie keine gleichzeitige Gabe von Gemcitabin (Gefahr der lebensbedrohlichen Ösophagitis und Pneumonitis)

Nebenwirkungsprofile (>10 %)

- Leukopenie, Thrombozytopenie
- Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe
- Stomatitis
- Grippeähnliche Symptome (Husten, Schnupfen), Dyspnoe
- Allergische Hautreaktionen
- Periphere Ödeme
- Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Muskelschmerzen
- Schläfrigkeit
- Erhöhung der GOT, GPT, AP, Bilirubin

Zyklus:

Tag: 1 (ambulant)

Datum:

Differenzialblutbild, Elektrolyte, Kreatinin, Leberwerte, Gerinnung, U-Stix vor Chemogabe!

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (min)	Uhrzeit	Hdz.
NaCl 0,9 %	100	8 mg Dexamethason	10		
NaCl 0,9 %	500		30		
NaCl 0,9 %	250	_____ mg Gemcitabin 1200 mg/m²	30		
NaCl 0,9 %	100		10		

Bedarfsmedikation	Uhrzeit	Hdz.	Uhrzeit	Hdz.
Granisetron Tbl. 2 mg				

Temp.: _____ °C RR: _____/_____ mHg Puls: _____/min
 Gewicht: _____ kg ECOG: _____

Nebenwirkungen:

	CTC-Grad:			
	1	2	3	4
Leukopenie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Neutropenie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anämie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Thrombozytopenie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ototoxizität:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PNP:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Diarrhoe:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Übelkeit/Erbrechen:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ödeme:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
_____:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
_____:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Arztunterschrift

Zyklus:

Tag: 8 (ambulant)

Datum:

MEMO: kleines Blutbild auf Notfall, ggf. Differenzialblutbild vor Chemogabe!

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (min)	Uhrzeit	Hdz.
NaCl 0,9 %	100	8 mg Dexamethason	10		
NaCl 0,9 %	500		30		
NaCl 0,9 %	250	_____ mg Gemcitabin 1200 mg/m²	30		
NaCl 0,9 %	100		10		

Bedarfsmedikation	Uhrzeit	Hdz.	Uhrzeit	Hdz.
Granisetron Tbl. 2 mg				

Temp.: _____ °C RR: _____/_____ mHg Puls: _____/min
 Gewicht: _____ kg ECOG: _____

Nebenwirkungen:

CTC-Grad:

	1	2	3	4
Leukopenie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Neutropenie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anämie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Thrombozytopenie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ototoxizität:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PNP:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Diarrhoe:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Übelkeit/Erbrechen:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ödeme:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
_____:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
_____:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Arztunterschrift

Nachsorge nach Chemotherapie			
Tage 15–18 Datum:			
Laborkontrolle: Differenzialblutbild, Kalium, Natrium, Leberwerte, Kreatinin			
Nebenwirkung	Schwere (CTC)	Beginn	Ende

Temp.: _____ °C RR: _____ / _____ mmHg Puls: _____ /min
 ECOG: _____ Gewicht: _____ kg

Symptomorientierte körperliche Untersuchung:

Arztunterschrift

16.5 Oberflächlicher Harnblasentumor

16.5.1 Harnblaseninstillationstherapie mit Mitomycin C

Blaseninstillationstherapie mit Mitomycin C

Nichtinvasiver urothelialer Harnblasentumor

Patientenaufkleber

- Einstufung von Mitomycin C mit T+ (sehr giftig) in der Gefahrenstoffliste der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege:
 - Sehr giftig beim Einatmen, Verschlucken und Berühren der Haut
 - Augen- und Hautreizung
 - Kanzerogen und teratogen
 - Vorsichtiger Umgang, Schutzkleidung, ordnungsgemäße Entsorgung
- Frühinstillation nach TURB möglichst innerhalb 4–6 h postoperativ (bis 24 h)
- Blasenentleerung vor MMC-Instillationstherapie
- Dauer der Instillationstherapie: etwa 60 min, dabei öfters Lagewechsel des Patienten
- Kontraindikationen: Blasenwandperforation, Harnblasenentzündung, ausgeprägte Makrohämaturie
- Vor Blaseninstillationstherapie Urinalkalisierung mit Natriumhydrogenkarbonat: 2 g Natriumhydrogenkarbonat oral jeweils abends ein Tag vor der intravesikalen Chemotherapie, am Therapietag morgens und 30 min vor Instillationstherapie

Wichtig: Aufklärung des Patienten vor Blaseninstillationstherapie

Vor MMC-Blaseninstillationstherapie			
<input type="checkbox"/> Aufklärung des Patienten vor Therapiebeginn			
Ausschluss von Kontraindikationen:			
<input type="checkbox"/> Blasenwandperforation <input type="checkbox"/> Aktive Harnwegsinfektion <input type="checkbox"/> Fieber <input type="checkbox"/> Makrohämaturie			
Labor: Vor jeder Instillation: Blutbild, Kalium, Natrium, Kreatinin			
Temperaturmessung: _____ °C Vor jeder Instillation			
Urinuntersuchung: Vor jeder Instillation: Urin-Stix (bei Auffälligkeiten mikrobiologische Untersuchung)			
Symptomorientierte körperliche Untersuchung:			
Nebenwirkung	Schwere (CTC)	Beginn	Ende

MMC-Blaseninstillationstherapie (Gabe ankreuzen)		Datum: _____	
Dosis: <input type="radio"/> 40 mg/40 ml NaCl 0,9 % <input type="radio"/> _____ mg/40 ml NaCl 0,9 %			
Postoperative Frühinstillation: <input type="radio"/>			
Adjuvante Instillation: <input type="radio"/>			
Induktionstherapie (8×wöchentliche Instillation): Woche: <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/> 8			
Anschließend Erhaltungstherapie (10×monatliche Instillation): Monat: <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/> 8 <input type="radio"/> 9 <input type="radio"/> 10			
Nachuntersuchung (eine Woche nach Instillation)			
Temp.: _____ °C			
Urinuntersuchung: U-Stix (bei Auffälligkeiten mikrobiologische Untersuchung)			
Symptomorientierte körperliche Untersuchung:			
Nebenwirkung	Schwere (CTC)	Beginn	Ende

Nebenwirkungsprofil Blaseninstillation mit Mitomycin C

Häufige Nebenwirkungen (1–10 %)

- Blasenentzündung
- Irritative Miktionsymptomatik (Dysurie, Pollakisurie, Nykturie)
- Hämaturie
- Allergische Hautreaktion (Exanthem, Kontaktdermatitis, Palmar-, Plantarerythem)

Seltene Nebenwirkungen (<1 %)

- Nekrotisierende Zystitis
- Allergische (eosinophile) Zystitis
- Stenosen der ableitenden Harnwege
- Blasenkapazitätsminderung

16.5.2 Harnblaseninstillationstherapie mit BCG

Blaseninstillationstherapie mit BCG

Nichtinvasives urotheliales Harnblasenkarzinom:
Carcinoma in situ
pTa low-grade (multifokal oder Rezidiv)
pTa high-grade
pT1

Patientenaufkleber

- BCG darf erst 15–21 Tage nach TUR, Blasenbiopsie oder traumatischer Katheterisierung instilliert werden
- Keine Flüssigkeitsaufnahme 4 h vor bis 2 h nach Instillationstherapie, danach für 2 Tage erhöhte Flüssigkeitszufuhr
- Blasenentleerung vor BCG-Instillationstherapie
- Dauer der Instillationstherapie: 2 h, dabei öfters Lagewechsel des Patienten
- Ausschluss einer aktiven Tuberkulose bei Patienten mit positiven Tuberkulinhauttest vor Therapiebeginn
- Tägliche Temperaturmessung nach Instillationstherapie
- **Vermeidung folgender Medikamente/Therapeutika** (mögliche **Wirksamkeitsminderung** der BCG-Instillationstherapie):
Tuberkulostatika (Ethambutol, Streptomycin, p-Aminosalicylsäure, Isoniazid, Rifampicin),
Antibiotika (Fluorochinolone, Doxycyclin, Gentamicin), Antiseptika, Gleitmittel

Wichtig: Aufklärung des Patienten vor Blaseninstillationstherapie

Vor BCG-Blaseninstillationstherapie			
<input type="radio"/> Aufklärung des Patienten vor Therapiebeginn			
Ausschluss von Kontraindikationen: <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Immunsuppression <input type="radio"/> Aktive Tuberkulose <input type="radio"/> Z. n. Strahlentherapie der Harnblase <input type="radio"/> Aktive Harnwegsinfektion <input type="radio"/> Fieber <input type="radio"/> Makrohämaturie 			
Labor: Vor jeder Instillation: Blutbild, Kalium, Natrium, Kreatinin			
Temperaturmessung: _____ °C Vor jeder Instillation			
Urinuntersuchung: Vor jeder Instillation: U-Stix (bei Auffälligkeiten mikrobiologische Untersuchung)			
Symptomorientierte körperliche Untersuchung:			
Nebenwirkung	Schwere (CTC)	Beginn	Ende

BCG-Blaseninstillationstherapie (Gabe ankreuzen)		Datum: _____
Induktionstherapie (6xwöchentliche Instillation):		
Woche:	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6	
Erhaltungstherapie (Beginn 3 Monate nach Abschluss der Induktionstherapie)		
(je 3xwöchentlich in den Monaten 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36):		
Monat 3	Woche:	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3
Monat 6	Woche:	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3
Monat 12	Woche:	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3
Monat 18	Woche:	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3
Monat 24	Woche:	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3
Monat 30	Woche:	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3
Monat 36	Woche:	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3

Nachuntersuchung (eine Woche nach Instillation)			
Temperatur: _____ °C			
Urinuntersuchung: U-Stix (bei Auffälligkeiten mikrobiologische Untersuchung)			
Symptomorientierte körperliche Untersuchung:			
Nebenwirkung	Schwere (CTC)	Beginn	Ende

Nebenwirkungsprofil BCG

Sehr häufige Nebenwirkungen (>10 %)

- Übelkeit
- Blasenentzündung, erhöhte Miktionsfrequenz, Schmerzen bei Miktion
- Asymptomatische bakterielle Prostatitis
- Fieber <38,5°C, grippeähnliche Symptome
- Unwohlsein

Häufige Nebenwirkungen (1–10 %)

- Fieber > 38,5°C

Nebenwirkungsmanagement

Blasenirritation <48 h	Symptomatisch
Blasenirritation >48 h	Unterbrechung BCG-Behandlung, Urinkultur, Fluorochinolonbehandlung (falls kein kompletter Rückgang der Symptomatik nach 10 Tagen: tuberkulostatische Therapie mit Isoniazid für 3 Monate und Abbruch der BCG-Behandlung)
Bakterielle Harnwegsinfektion	Unterbrechung der BCG-Behandlung, Antibiose bis Normalisierung des Urinbefunds
Sonstige urogenitale Affektionen (symptomatische Prostatitis, Epididymitis, Orchitis u. a.)	Unterbrechung der BCG-Behandlung, ggf. tuberkulostatische Therapie mit Isoniazid und Rifampicin für 3–6 Monate und Abbruch der BCG-Behandlung
Fieber <38,5°C für <48 h	Symptomatisch, z. B. Paracetamol
Hautausschlag, Gelenkaffektion, Reiter-Syndrom	Unterbrechung der BCG-Behandlung, Antihistaminika oder NSAID, falls darunter keine Besserung: tuberkulostatische Therapie mit Isoniazid für 3 Monate und Abbruch der BCG-Behandlung
Systemische BCG-Reaktion ohne Zeichen eines septischen Schocks	Abbruch der BCG-Behandlung, tuberkulostatische Dreifachtherapie über 6 Monate durch Infektiologen
Systemische BCG-Reaktion mit Zeichen eines septischen Schocks	Abbruch der BCG-Behandlung, Hochdosis-Kortisontherapie und sofortige tuberkulostatische Dreifachtherapie durch Infektiologen

Prostatakarzinom

17.1 Erstlinientherapie – 176

17.1.1 Docetaxel – Monotherapie: 3-Wochenschema – 176

17.1.2 Docetaxel – Monotherapie: Wochenschema – 180

17.2 Zweitlinientherapie – 188

17.2.1 Mitoxantron – Monotherapie – 188

17.1 Erstlinientherapie

17.1.1 Docetaxel – Monotherapie: 3-Wochenschema

Docetaxel – Monotherapie

3-Wochenschema (75 mg/m²)
Fortgeschrittenes Prostatakarzinom
Tag 22 = Tag 1 = neuer Zyklus

Patientenaufkleber

Kalkulierte Kreatinin-Clearance (GFR) nach Cockcroft und Gault:

Mann: $(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht (kg)} / [72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}] = \text{ml/min}$

Wichtig: Während der Chemotherapie Kühlung der Finger und Füße mit Cold-Hot-Packs

Größe: cm

Gewicht: kg

Körperoberfläche: m²

Kreatinin-Clearance: ml/min

Docetaxel (75 mg/m²): Absolutdosis.....mg

Zyklus-Nr.:

Vor Beginn der Chemotherapie mit Docetaxel

- **Wichtig:** Aufklärung des Patienten vor Chemotherapie
- **Kardiale Abklärung:** EKG
- **Labor:** Differenzialblutbild, Elektrolyte, Kreatinin, Leberwerte
- **Beginn der Therapie mit Docetaxel:** Neutrophile $\geq 1500/\mu\text{l}$
Thrombozyten $\geq 100.000/\mu\text{l}$

Dosisanpassung Docetaxel**Blutbild:**

Thrombozyten $\geq 75.000/\mu\text{l}$	100% Docetaxel
Neutrophile $\geq 1000/\mu\text{l}$	100% Docetaxel
Thrombozyten 50.000–75.000/ μl	75% Docetaxel
Neutrophile 500–1000/ μl	75% Docetaxel
Thrombozyten $< 50.000/\mu\text{l}$	kein Docetaxel
Neutrophile $< 500/\mu\text{l}$	kein Docetaxel

Leberfunktion:

GOT oder GPT $> 3,5$ facher Normwert	kein Docetaxel
AP > 6 facher Normwert	kein Docetaxel

Nebenwirkungsprofil Docetaxel**Sehr häufige Nebenwirkungen (>10 %)**

- Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie
- Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Anorexie
- Stomatitis
- Alopezie
- Hautreaktion (eine Woche nach Docetaxel-Infusion)
- Ödeme (Empfehlung von Dexamethason als Schutz vor Zellmembranleakage)
- Neurosensorische Störungen
- Asthenie

Häufige Nebenwirkungen (1–10 %)

- Fieberhafte Neutropenie
- Allergische Reaktion
- Nagelveränderungen
- Obstipation
- Neuromotorische Störungen
- Herzrhythmusstörungen
- Leberfunktionsstörungen
- Myalgie

Zyklus:

Tag: 1

Datum:

Medikament		Hdz.
Dexamethason 8 mg oral	Am Vorabend vor Chemogabe	
Dexamethason 8 mg oral	3 h und 1 h vor Chemogabe	
Dexamethason 8 mg oral	Tag 1 bis Tag 5 fortführen (Schutz vor Zellmembranleakage)	Rezept

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (min)	Hdz.
NaCl 0,9%	100		10	
NaCl 0,9%	250	_____ mg Docetaxel (75 mg/m ²)	60	
NaCl 0,9%	100		15	
Begleitmedikation Tage 6–21		Prednisolon 5 mg 1 – 0 – 1		
Bedarfsmedikation		Granisetron 2 mg oral		

Temp.: _____ °C

RR: ____/____ mmHg

Puls: ____/min

ECOG: ____

Gewicht: ____ kg

Nebenwirkungen:

Aktuelle Medikation:

	CTC-Grad:			
	1	2	3	4
Neutropenie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anämie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Thrombozytopenie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Alopezie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Diarrhoe:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Übelkeit/Erbrechen:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ödeme:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PNP:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
_____:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
_____:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Arztunterschrift

17.1.2 Docetaxel – Monotherapie: Wochenschema

Docetaxel – Monotherapie

Fortgeschrittenes Prostatakarzinom
Wochenschema (30 mg/m²: Tage 1, 8, 15, 22, 29)
Infusion 1×Woche für 5 Wochen plus 1 Woche Pause
Tag 43 = Tag 1 = neuer Zyklus

Patientenaufkleber

Kalkulierte Kreatinin-Clearance (GFR) nach Cockcroft und Gault:

Mann: $(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht (kg)} / [72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}] = \text{ml/min}$

Wichtig: Während der Chemotherapie Kühlung der Finger und Füße mit Cold-Hot-Packs

Größe:.....cm

Gewicht:.....kg

Körperoberfläche:.....m²

Kreatinin-Clearance:.....ml/min

Docetaxel (30 mg/m²): Absolutdosis.....mg

Zyklus-Nr.:

Vor Beginn der Chemotherapie mit Docetaxel

- **Wichtig:** Aufklärung des Patienten vor Chemotherapie
- **Kardiale Abklärung:** EKG
- **Labor:** Differenzialblutbild, Elektrolyte, Kreatinin, Leberwerte
- **Beginn der Therapie mit Docetaxel:** Neutrophile $\geq 1500/\mu\text{l}$
Thrombozyten $\geq 100.000/\mu\text{l}$

Dosisanpassung Docetaxel**Blutbild:**

Thrombozyten $\geq 75.000/\mu\text{l}$	100 % Docetaxel
Neutrophile $\geq 1000/\mu\text{l}$	100 % Docetaxel
Thrombozyten 50.000–75.000/ μl	75 % Docetaxel
Neutrophile 500–1000/ μl	75 % Docetaxel
Thrombozyten $< 50.000/\mu\text{l}$	kein Docetaxel
Neutrophile $< 500/\mu\text{l}$	kein Docetaxel

Leberfunktion:

GOT oder GPT $> 3,5$ facher Normwert	kein Docetaxel
AP > 6 facher Normwert	kein Docetaxel

Nebenwirkungsprofil Docetaxel**Sehr häufige Nebenwirkungen (>10 %)**

- Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie
- Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Anorexie
- Stomatitis
- Alopezie
- Hautreaktion (eine Woche nach Docetaxel-Infusion)
- Ödeme
- Neurosensorische Störungen
- Asthenie

Häufige Nebenwirkungen (1–10 %)

- Fieberhafte Neutropenie
- Allergische Reaktion
- Nagelveränderungen
- Obstipation
- Neuromotorische Störungen
- Herzrhythmusstörungen
- Leberfunktionsstörungen
- Myalgie

Zyklus:

Tag: 1

Datum:

Medikament		Hdz.
Dexamethason 8 mg oral	Am Vorabend vor Chemogabe	
Dexamethason 8 mg oral	3 h und 1 h vor Chemogabe	
Dexamethason 8 mg oral	Tag 1 abends und Tag 2 morgens	Rezept

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (min)	Hdz.
NaCl 0,9 %	100		10	
NaCl 0,9 %	250	_____ mg Docetaxel (30 mg/m ²)	30	
NaCl 0,9 %	100		15	
Begleitmedikation Tage 2-7		Prednisolon 5 mg 1 - 0 - 1		
Bedarfsmedikation		Granisetron 2 mg oral		

Temp.: _____ °C

RR: ____/____ mmHg

Puls: ____/min

ECOG: _____

Gewicht: ____ kg

PSA: _____ ng/ml

Aktuelles:

Nebenwirkungen:

Aktuelle Medikation:

	CTC-Grad:			
	1	2	3	4
Neutropenie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anämie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Thrombozytopenie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Alopezie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Diarrhoe:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Übelkeit/Erbrechen:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ödeme:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PNP:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
_____:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
_____:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Arztunterschrift

Zyklus:

Tag: 8

Datum:

Medikament		Hdz.
Dexamethason 8 mg oral	Am Vorabend vor Chemogabe	
Dexamethason 8 mg oral	3 h und 1 h vor Chemogabe	
Dexamethason 8 mg oral	Tag 1 abends und Tag 2 morgens	Rezept

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (min)	Hdz.
NaCl 0,9 %	100		10	
NaCl 0,9 %	250	_____ mg Docetaxel (30 mg/m ²)	30	
NaCl 0,9 %	100		15	
Begleitmedikation Tage 9–14		Prednisolon 5 mg 1 – 0 – 1		
Bedarfsmedikation		Granisetron 2 mg oral		

Temp.: _____ °C

RR: ____/____ mmHg

Puls: ____/min

ECOG: _____

Gewicht: _____ kg

PSA: _____ ng/ml

Aktuelles:

Nebenwirkungen:

Aktuelle Medikation:

	CTC-Grad:			
	1	2	3	4
Neutropenie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anämie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Thrombozytopenie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Alopezie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Diarrhoe:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Übelkeit/Erbrechen:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ödeme:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PNP:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
_____:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
_____:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Arztunterschrift

Zyklus:

Tag: 15

Datum:

Medikament		Hdz.
Dexamethason 8 mg oral	Am Vorabend vor Chemogabe	
Dexamethason 8 mg oral	3 h und 1 h vor Chemogabe	
Dexamethason 8 mg oral	Tag 1 abends und Tag 2 morgens	Rezept

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (min)	Hdz.
NaCl 0,9 %	100		10	
NaCl 0,9 %	250	_____ mg Docetaxel (30 mg/m ²)	30	
NaCl 0,9 %	100		15	
Begleitmedikation Tage 16–21		Prednisolon 5 mg 1 – 0 – 1		
Bedarfsmedikation		Granisetron 2 mg oral		

Temp.: _____ °C

RR: _____ / _____ mmHg

Puls: _____ /min

ECOG: _____

Gewicht: _____ kg

PSA: _____ ng/ml

Aktuelles:

Nebenwirkungen:

Aktuelle Medikation:

	CTC-Grad:			
	1	2	3	4
Neutropenie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anämie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Thrombozytopenie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Alopezie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Diarrhoe:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Übelkeit/Erbrechen:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ödeme:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PNP:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
_____:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
_____:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Arztunterschrift

Zyklus:

Tag: 22

Datum:

Medikament		Hdz.
Dexamethason 8 mg oral	Am Vorabend vor Chemogabe	
Dexamethason 8 mg oral	3 h und 1 h vor Chemogabe	
Dexamethason 8 mg oral	Tag 1 abends und Tag 2 morgens	Rezept

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (min)	Hdz.
NaCl 0,9 %	100		10	
NaCl 0,9 %	250	_____ mg Docetaxel (30 mg/m ²)	30	
NaCl 0,9 %	100		15	
Begleitmedikation Tage 23–28		Prednisolon 5 mg 1 – 0 – 1		
Bedarfsmedikation		Granisetron 2 mg oral		

Temp.: _____ °C

RR: _____ / _____ mmHg

Puls: _____ /min

ECOG: _____

Gewicht: _____ kg

PSA: _____ ng/ml

Aktuelles:

Nebenwirkungen:

Aktuelle Medikation:

	CTC-Grad:			
	1	2	3	4
Neutropenie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anämie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Thrombozytopenie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Alopezie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Diarrhoe:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Übelkeit/Erbrechen:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ödeme:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PNP:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
_____:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
_____:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Arztunterschrift

Zyklus:

Tag: 29

Datum:

Medikament		Hdz.
Dexamethason 8 mg oral	Am Vorabend vor Chemogabe	
Dexamethason 8 mg oral	3 h und 1 h vor Chemogabe	
Dexamethason 8 mg oral	Tag 1 abends und Tag 2 morgens	Rezept

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (min)	Hdz.
NaCl 0,9 %	100		10	
NaCl 0,9 %	250	_____ mg Docetaxel (30 mg/m ²)	30	
NaCl 0,9 %	100		15	
Begleitmedikation Tage 30–42		Prednisolon 5 mg 1 – 0 – 1		
Bedarfsmedikation		Granisetron 2 mg oral		

Temp.: _____ °C

RR: _____ / _____ mmHg

Puls: _____ /min

ECOG: _____

Gewicht: _____ kg

PSA: _____ ng/ml

Aktuelles:

Nebenwirkungen:

Aktuelle Medikation:

	CTC-Grad:			
	1	2	3	4
Neutropenie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anämie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Thrombozytopenie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Alopezie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Diarrhoe:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Übelkeit/Erbrechen:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ödeme:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PNP:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
_____:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
_____:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Arztunterschrift

17.2 Zweitlinientherapie

17.2.1 Mitoxantron – Monotherapie

Mitoxantron – Monotherapie

3-Wochenschema (12 mg/m²)
Fortgeschrittenes Prostatakarzinom
Tag 22 = Tag 1 = neuer Zyklus

Patientenaufkleber

Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) kann bei einer Kreatinin-Clearance von über 60 ml/min in guter Annäherung berechnet werden:

Kalkulierte Kreatinin-Clearance (GFR) nach Cockcroft und Gault:

Mann: $(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht (kg)} / [72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}] = \text{ml/min}$

Größe: cm

Gewicht: kg

Körperoberfläche: m²

Kreatinin-Clearance: ml/min

Mitoxantron (12 mg/m²): Absolutdosis.....mg

Zyklus-Nr.:

- **Wichtig:** Aufklärung des Patienten vor Chemotherapie
- **Maximalkumulativedosis:** 200 mg/m²
- **Cave:** Kardiotoxizität (Herzrhythmusstörungen, Kardiomyopathie)
EKG zu Beginn und vor jedem Zyklus ab Kumulativedosis >140 mg/m²
- **Cave:** Nekrotisierend bei Paravasation
- **Labor:** Differenzialblutbild, Elektrolyte, Kreatinin, Leberwerte
- **Beginn der Therapie mit Mitoxantron:** Neutrophile $\geq 1500/\mu\text{l}$
Thrombozyten $\geq 100.000/\mu\text{l}$

Dosisanpassung Mitoxantron**Blutbild:**

Thrombozyten $\geq 75.000/\mu\text{l}$	100 % Mitoxantron
Neutrophile $\geq 1000/\mu\text{l}$	100 % Mitoxantron
Thrombozyten 50.000–75.000/ μl	75 % Mitoxantron
Neutrophile 500–1000/ μl	75 % Mitoxantron
Thrombozyten $< 50.000/\mu\text{l}$	kein Mitoxantron
Neutrophile $< 500/\mu\text{l}$	kein Mitoxantron

Leberfunktion:

GOT oder GPT $> 3,5$ facher Normwert	kein Mitoxantron
AP > 6 facher Normwert	kein Mitoxantron

Nebenwirkungsprofil Mitoxantron**Nebenwirkungen > 10 %**

- Neutropenie, Thrombozytopenie
- Übelkeit, Erbrechen, Anorexie
- Diarrhoe, Obstipation
- Stomatitis
- Alopezie

Nebenwirkungen 1–10 %

- Anämie
- Thrombozytenfunktionsstörung (**Cave:** verstärkte Blutungsneigung unter gleichzeitiger Antikoagulantientherapie)
- Herzrhythmusstörungen, vorübergehende EKG-Veränderungen
- Leberfunktionsstörung
- Neurosensorische Störungen, leichte Parästhesien
- Somnolenz, Angstzustände
- Rhinitis
- Verfärbung des Urins
- Blaufärbung der Skleren

Zyklus:

Tag: 1

Datum:

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (min)	Hdz.
Dexamethason 8 mg oral – 1 h vor Chemotherapie				
NaCl 0,9 %	100		10	
NaCl 0,9 %	250	_____ mg Mitoxantron (12 mg/m²)	60	
NaCl 0,9 %	100		10	

Prednison 10 mg	1 – 0 – 0	Rezept
Granisetron 2 mg oral	bei Bedarf	Rezept

Temp.: _____ °C RR: _____ / _____ mHg Puls: _____ /min
 ECOG: _____ PSA: _____ ng/ml

Aktuelles:

Nebenwirkungen:

Aktuelle Medikation:

	CTC-Grad:			
	1	2	3	4
Neutropenie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anämie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Thrombozytopenie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Alopezie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Diarrhoe:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Übelkeit/Erbrechen:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ödeme:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PNP:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
_____:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
_____:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Arztunterschrift

Nachsorge nach Chemotherapie			
Tage 7–14 Datum:			
Laborkontrolle: Differenzialblutbild, Kalium, Natrium, Leberwerte, Kreatinin			
EKG:			
Befund: _____			
Nebenwirkung	Schwere (CTC)	Beginn	Ende
Temp.: _____ °C RR: _____ / _____ mmHg Puls: _____ /min ECOG: _____ Gewicht: _____ kg Symptomorientierte körperliche Untersuchung:			
Arztunterschrift			

Nierentumor

18.1 Erstlinientherapie bei Good-and-intermediate-risk-Patienten – 194

18.1.1 Bevacizumab und Interferon – 194

18.1.2 Orale Target-Therapie mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Sunitinib (Sutent®) – 202

18.2 Erstlinientherapie bei Poor-risk-Patienten – 212

18.2.1 Target-Therapie mit dem mTOR-Inhibitor Temsirolimus (Torisel®) – 212

18.3 Zweitlinientherapie – 221

18.3.1 Orale Target-Therapie mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus (Afinitor®) – 221

18.3.2 Orale Target-Therapie mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Sorafenib (Nexavar®) – 230

18.1 Erstlinientherapie bei Good-and-intermediate-risk-Patienten

18.1.1 Bevacizumab und Interferon

Immun-Target-Therapie mit
Bevacizumab (Avastin®)
Interferon α -2a (Roferon®-A)

Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom

Bevacizumab 10 mg/kg i.v. alle 2 Wochen
Interferon α -2a 9 Mio. I.E. s.c. 3xpro Woche

Patientenaufkleber

Gewicht:.....kg

Bevacizumab (10 mg/kg): Absolutdosis.....mg

Zyklus-Nr.:

Kontraindikation für Bevacizumab:
Patienten mit unbehandelten ZNS-Metastasen

Vor Einleitung der Immun-Target-Therapie

Aufklärung des Patienten vor Therapiebeginn

Spezifische Anamnese:

Hypertonus

Kardiovaskuläre Erkrankung: _____

Thrombose/Embolie

Niereninsuffizienz

Dauerhafte Antikoagulation

Symptomorientierte körperliche Untersuchung:

Labor:

In den ersten 4 Wochen wöchentlich, danach mindestens zweiwöchentlich:

Differenzialblutbild, Kalium, Natrium, Kreatinin, GOT, GPT, Phosphat, Quick (INR), PTT, U-Stix (Proteinurie?), Blutzucker

TSH, fT3, fT4 vor Therapiebeginn und alle 12 Wochen

Blutzuckermessung:

In den ersten 4 Wochen wöchentlich, danach mindestens zweiwöchentlich

Diabetiker mind. wöchentliche Kontrollen (Selbstkontrollen)

BZ _____

Blutdruckmessung:

wöchentlich bzw. bei bekanntem Hypertonus täglich

RR _____ **mmHg**

EKG:

vor Therapiebeginn und alle 8–12 Wochen

Befund:

UKG (bei Risikopatienten):

Befund:

Dosisanpassung:**Bevacizumab****Eine Dosisreduktion ist laut Hersteller nicht vorgesehen.****Unterbrechung von Bevacizumab bei**

- Schwerer therapiepflichtiger arterieller Hypertonie >Grad II (wiederkehrende oder dauerhafte Erhöhung von >20 mmHg (diastolisch) oder >150/100 mmHg). Wiederaufnahme der Bevacizumab-Therapie, wenn durch eine antihypertensive Therapie ein systolischer Blutdruck von <150 mmHg erreicht wurde.
- Proteinurie >2 g/24-h-Sammelurin. Wiederaufnahme der Bevacizumab-Therapie, wenn ein Gesamteiweiß von <2 g im 24-h-Sammelurin vorliegt.
- Venöser Thrombose Grad III. Wiederaufnahme der Bevacizumab-Therapie unter Antikoagulation, wenn:
 - INR stabil (zwischen 2–3)
 - Keine Grad-III/IV-Blutungen
 - Kein Hinweis für eine Tumorinvasion in große Gefäße
- Wundheilungsstörungen bis zur vollständigen Abheilung

Dauerhaftes Absetzen bei

- Magen-Darm-Perforation
- Medikamentös nicht beherrschbarer arterieller Hypertonie, rezidivierenden hypertensiven Krisen oder Entwicklung einer hypertensiven Enzephalopathie
- Arteriellen thrombembolischen Ereignissen
- Lungenembolien Grad IV oder anderen venösen Thrombosen Grad IV
- Wiederholten Blutungen Grad III oder Auftreten von Blutungen Grad IV
- Proteinurie Grad IV und nephrotischem Syndrom
- Fisteln Grad IV
- Entwicklung eines reversiblen posterioren Leukoenzephalopathie-Syndroms

Kontraindikation von Bevacizumab: Patienten mit unbehandelten ZNS-Metastasen**Interferon α -2a**

Dosisreduktion von Interferon α -2a sind bei Interferon-spezifischen Toxizitäten von \geq Grad III zu empfehlen. Reduktionen der Interferon α -2a -Dosis auf 3 bis 6 Mio. I.E. s.c. 3 \times pro Woche.

Zyklus:

Tag: 1

Datum:

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (min)	Uhrzeit	Hdz.
NaCl 0,9 %	100	---	10		
NaCl 0,9 %	250	_____ mg Bevacizumab (10 mg/kgKG)	<input type="radio"/> 90 (bei 1. Gabe) <input type="radio"/> 60 (bei 2. Gabe) <input type="radio"/> 30 (ab 3. Gabe)		
NaCl 0,9 %	100	---	10		

Temp.: _____°C

RR: ____/____ mmHg

Puls: ____/min

ECOG: _____

Aktuelles:

Nebenwirkungen:

Aktuelle Medikation:

	CTC-Grad:			
	1	2	3	4
Leukopenie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Neutropenie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anämie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Thrombozytopenie:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ototoxizität:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PNP:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Diarrhoe:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Übelkeit/Erbrechen:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ödeme:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
_____:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
_____:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Arztunterschrift

Interferon- α -2a-Schema für den Patienten

Bei Fieberschüben Paracetamol 1000 mg p.o. 2 h nach Injektion	
Tag 2	Interferon α -2a _____ Mio. I.E.
Datum	<input type="checkbox"/> + Paracetamol 1000 mg p.o.
Besonderheiten:	
Tag 4	Interferon α -2a _____ Mio. I.E.
Datum	<input type="checkbox"/> + Paracetamol 1000 mg p.o.
Besonderheiten:	
Tag 6	Interferon α -2a _____ Mio. I.E.
Datum	<input type="checkbox"/> + Paracetamol 1000 mg p.o.
Besonderheiten:	
Tag 9	Interferon α -2a _____ Mio. I.E.
Datum	<input type="checkbox"/> + Paracetamol 1000 mg p.o.
Besonderheiten:	
Tag 11	Interferon α -2a _____ Mio. I.E.
Datum	<input type="checkbox"/> + Paracetamol 1000 mg p.o.
Besonderheiten:	
Tag 13	Interferon α -2a _____ Mio. I.E.
Datum	<input type="checkbox"/> + Paracetamol 1000 mg p.o.
Besonderheiten:	

Nachsorge nach Immun-Target-Therapie			
Symptomorientierte körperliche Untersuchung:			
EKG (Kontrolle alle 8–12 Wochen):			
Befund: _____			
UKG (bei kardialen Risikopatienten):			
Befund: _____			
Labor: Differenzialblutbild, Kalium, Natrium, Kreatinin, GOT, GPT, Phosphat, Quick (INR), PTT, U-Stix (Proteinurie), Blutzucker TSH, fT3, fT4 (Kontrolle bei Schilddrüsenfunktionsstörung)			
Nebenwirkung	Schwere (CTC)	Beginn	Ende
RR: _____ / _____ mmHg Temp.: _____ °C Gewicht: _____ kg ECOG: _____			
Aktuelle Medikation:			
Sonstiges:			
Arztunterschrift			

Bevacizumab**Sehr häufige Nebenwirkungen (>10 %)**

- Veränderungen des Blutbilds
 - Leukopenie (Erniedrigung der Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen)
 - Neutropenie (Erniedrigung einer speziellen Untergruppe der weißen Blutkörperchen)
 - Thrombozytopenie (Erniedrigung der Blutplättchen mit erhöhter Blutungsneigung)
- Allgemeinsymptome
 - Fatigue (Müdigkeit, Abgeschlagenheit)
 - Asthenie (Schwäche, Kraftlosigkeit)
- Magen- und Darmprobleme
 - Übelkeit und Erbrechen
 - Durchfall
- Gefäßerkrankungen
 - Bluthochdruck
- Nervensystem und Psyche
 - Periphere sensorische Neuropathie (Gefühlsstörungen, Nervenschmerzen)

Häufige Nebenwirkungen (1–10 %)

- Immunsystem
 - Sepsis (Blutvergiftung), Abszesse, Infektionen
- Veränderung bestimmter Blutwerte
 - Febrile Neutropenie (Erniedrigung einer speziellen Untergruppe der weißen Blutkörperchen in Verbindung mit Fieber)
 - Anämie (Blutarmut)
- Atemwege/Brustraum
 - Lungenembolie
 - Atemnot, Hypoxie (verminderte Sauerstoffaufnahme)
 - Nasenbluten
- Stoffwechsel/Ernährung
 - Dehydrierung (Austrocknung)
- Herz
 - Herzinsuffizienz
 - Herzrhythmusstörungen (supraventrikuläre Tachykardie)
- Gefäßsystem
 - Arterielle Thrombembolie, tiefe Beinvenenthrombose (Gefäßverschluss)
 - Blutungen
- Nervensystem und Psyche
 - Schlaganfall
 - Synkope (Ohnmacht)
 - Somnolenz (Schläfrigkeit)
 - Kopfschmerzen
- Magen-Darm-Trakt
 - Bauchschmerzen
 - Magen-Darm-Perforation (Durchbruch)
 - Darmverschluss
- Haut
 - Hand-Fuß-Syndrom

- Niere/Harnwege
 - Proteinurie (erhöhte Eiweißausscheidung)
 - Harnwegsinfektionen
- Allgemeinsymptome
 - Schmerzen
 - Lethargie (Schläfrigkeit, Antriebsschwäche)

Interferon α -2a

Sehr häufige Nebenwirkungen (>10 %)

- Allgemeinsymptome
 - Grippeartige Symptome (Fieber, Schüttelfrost, Schwitzen, Unwohlsein, Schwäche, Schmerzen), Müdigkeit, Rigor (Steifheit), Appetitverlust
 - Verzögerte Wundheilung
- Veränderung des Blutbilds
 - Leukopenie
 - Verzögerte Wundheilung
- Stoffwechsel/Ernährung
 - Anorexie (Appetitlosigkeit)
 - Übelkeit
 - Kalziummangel
- Nervensystem
 - Kopfschmerzen
- Magen- und Darmprobleme
 - Durchfall
 - Übelkeit, Erbrechen
- Haut und Unterhautzellgewebe
 - Haarausfall (Reversibel nach Therapieende; vermehrter Haarverlust kann sich nach einigen Wochen nach Therapieende fortsetzen)
 - Verstärktes Schwitzen
- Skelettmuskulatur/Bindegewebe
 - Myalgie (Muskelschmerzen)
 - Arthralgie (Gelenkschmerzen)

Häufige Nebenwirkungen (1–10 %)

- Veränderung des Blutbilds
 - Anämie (Blutarmut)
 - Thrombozytopenie (Erniedrigung der Gesamtzahl der Blutplättchen)
- Psychiatrische Erkrankungen
 - Depression, Angst, wechselnde Gemütslage, Verwirrtheit, abnormales Verhalten, Nervosität, Gedächtnisstörungen, Schlafstörungen

18.1.2 Orale Target-Therapie mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Sunitinib (Sutent®)

Orale Target-Therapie mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Sunitinib (Sutent®)

Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom
4 Wochen Therapie/2 Wochen Pause

Patientenaufkleber

Dosis: 50 mg 37,5 mg 25 mg

Therapiewochen-Nr.:

- **Sunitinib-Einnahme abends** zur besseren Verträglichkeit
- Bitte **vermeiden** Sie die Einnahme dieser **Medikamente**:
Erhöhung der Sunitinib-Konzentration: Ketokonazol, Ritonavir, Itraconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Grapefruitsaft
Verringerung der Sunitinib-Konzentration: Rifampicin, Dexamethason, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut
- Bei großen chirurgischen Eingriffen zweiwöchige Unterbrechung von Sunitinib!

Vor Einleitung der Target-Therapie
Arztdokumentation
<input type="checkbox"/> Aufklärung des Patienten vor Therapiebeginn
Spezifische Anamnese: <input type="checkbox"/> Hypertonus <input type="checkbox"/> Kardiovaskuläre Erkrankung: _____ <input type="checkbox"/> Diabetes mellitus <input type="checkbox"/> Schilddrüsenfunktionsstörung <input type="checkbox"/> Dauerhafte Antikoagulation
Symptomorientierte körperliche Untersuchung:
Labor: In den ersten 4 Wochen wöchentlich, danach mindestens alle 2 Wochen: Differenzialblutbild, Kalium, Natrium, Kreatinin, Kalzium, Phosphat, AP, GOT, GPT, Amylase, Lipase, CK, Blutzucker, Quick (INR), PTT TSH, fT3, fT4 alle 12 Wochen
Blutzuckermessung: Die ersten 4 Wochen wöchentlich, dann alle 2 Wochen Diabetiker mind. wöchentliche Kontrollen (Selbstkontrollen) BZ _____
Blutdruckmessung: jede Woche bzw. bei bekanntem Hypertonus täglich RR _____ mmHg
EKG: Vor Therapiebeginn und alle 12 Wochen (QT-Zeit-Verlängerung!) Befund:
UKG: Vor Therapiebeginn und alle 12 Wochen bei kardialen Risikopatienten Befund:

Woche ...				
Patientendokumentation				
Medikamenteneinnahme und Beschwerden dokumentieren, Blutdruck- und Temperaturmessung				
Datum	Sunitinib	Nebenwirkungen/Besonderheiten	Blutdruck	Temp.
	<input type="radio"/>			

Ende Woche ...			
Arztdokumentation			
Symptomorientierte körperliche Untersuchung:			
Laborkontrolle: Differenzialblutbild, Kalium, Natrium, Kreatinin, Kalzium, Phosphat, AP, GOT, GPT, Amylase, Lipase, CK, Blutzucker			
Nebenwirkung	Schwere (CTC)	Beginn	Ende
RR: _____ / _____ mmHg Temp.: _____ °C Gewicht: _____ kg ECOG: _____			
Aktuelle Medikation:			
Sonstiges:			
Weitere Sunitinib-Dosis: <input type="radio"/> 50 mg <input type="radio"/> 37,5 mg <input type="radio"/> 25 mg			

Woche ...				
Patientendokumentation				
Medikamenteneinnahme und Beschwerden dokumentieren, Blutdruck- und Temperaturmessung				
Datum	Sunitinib	Nebenwirkungen/Besonderheiten	Blutdruck	Temp.
	<input type="radio"/>			

Ende Woche ...			
Arztdokumentation			
Symptomorientierte körperliche Untersuchung:			
Laborkontrolle: Differenzialblutbild, Kalium, Natrium, Kreatinin, Kalzium, Phosphat, AP, GOT, GPT, Amylase, Lipase, CK, Blutzucker			
Nebenwirkung	Schwere (CTC)	Beginn	Ende
RR: _____ / _____ mmHg Temp.: _____ °C Gewicht: _____ kg ECOG: _____			
Aktuelle Medikation:			
Sonstiges:			
Weitere Sunitinib-Dosis: <input type="radio"/> 50 mg <input type="radio"/> 37,5 mg <input type="radio"/> 25 mg			

Woche ...				
Patientendokumentation				
Medikamenteneinnahme und Beschwerden dokumentieren, Blutdruck- und Temperaturmessung				
Datum	Sunitinib	Nebenwirkungen/Besonderheiten	Blutdruck	Temp.
	<input type="radio"/>			

Ende Woche ...			
Arztdokumentation			
Symptomorientierte körperliche Untersuchung:			
Laborkontrolle: Differenzialblutbild, Kalium, Natrium, Kreatinin, Kalzium, Phosphat, AP, GOT, GPT, Amylase, Lipase, CK, Blutzucker			
Nebenwirkung	Schwere (CTC)	Beginn	Ende
RR: _____ / _____ mmHg Temp.: _____ °C Gewicht: _____ kg ECOG: _____			
Aktuelle Medikation:			
Sonstiges:			
Weitere Sunitinib-Dosis: <input type="radio"/> 50 mg <input type="radio"/> 37,5 mg <input type="radio"/> 25 mg			

Woche ...				
Patientendokumentation				
Medikamenteneinnahme und Beschwerden dokumentieren, Blutdruck- und Temperaturmessung				
Datum	Sunitinib	Nebenwirkungen/Besonderheiten	Blutdruck	Temp.
	<input type="radio"/>			

Ende Woche ...			
Arztdokumentation			
Symptomorientierte körperliche Untersuchung:			
Laborkontrolle: Differenzialblutbild, Kalium, Natrium, Kreatinin, Kalzium, Phosphat, AP, GOT, GPT, Amylase, Lipase, CK, Blutzucker			
Nebenwirkung	Schwere (CTC)	Beginn	Ende
RR: _____ / _____ mmHg Temp.: _____ °C Gewicht: _____ kg ECOG: _____			
Aktuelle Medikation:			
Sonstiges:			
Weitere Sunitinib-Dosis: <input type="radio"/> 50 mg <input type="radio"/> 37,5 mg <input type="radio"/> 25 mg			

Woche ... und ...				
Patientendokumentation				
Medikamentenpause; Beschwerden dokumentieren, Blutdruck- und Temperaturmessung				
Datum	Sunitinib	Nebenwirkungen/Besonderheiten	Blutdruck	Temp.
	Pause			
Sonstiges:				

Ende Woche ... – vor erneutem Therapiebeginn			
Arztdokumentation			
Symptomorientierte körperliche Untersuchung:			
EKG (alle 12 Wochen): Befund: _____			
UKG (alle 12 Wochen) bei kardialen Risikopatienten und verminderter Herzleistung: Befund: _____			
Laborkontrolle: Differenzialblutbild, Kalium, Natrium, Kreatinin, Kalzium, Phosphat, AP, GOT, GPT, Amylase, Lipase, CK, Blutzucker TSH, fT3, fT4 alle 12 Wochen			
Nebenwirkung	Schwere (CTC)	Beginn	Ende
RR: _____ / _____ mmHg Temp.: _____ °C Gewicht: _____ kg ECOG: _____			
Aktuelle Medikation:			
Sonstiges:			
Weitere Sunitinib-Dosis: <input type="radio"/> 50 mg <input type="radio"/> 37,5 mg <input type="radio"/> 25 mg			

Dosismodifikation

Hämatologische Toxizitäten:

CTC-Grad III:

Leukozyten <2000/ μ l
Neutrophile <500/ μ l
Lymphozyten <500/ μ l
Thrombozyten <50.000/ μ l

CTC-Grad IV:

Leukozyten <1000/ μ l
Neutrophile <500/ μ l
Lymphozyten <200/ μ l
Thrombozyten <25.000/ μ l

Sonstige Toxizitäten:

CTC-Grad III:

CTC-Grad IV:

Dosislevel:

0	50 mg
-1	37,5 mg
-2	25 mg

kein Sunitinib

nach Erholung (Toxizität \leq CTC-Grad II) Fortsetzen ohne Dosismodifikation

kein Sunitinib

nach Erholung (Toxizität \leq CTC-Grad II) Fortsetzen und **Dosisreduktion** um eine Stufe

kein Sunitinib

nach Erholung (Toxizität \leq CTC-Grad II) Fortsetzen ohne Dosismodifikation

kein Sunitinib

nach Erholung (Toxizität \leq CTC-Grad II) Fortsetzen und **Dosisreduktion** um eine Stufe

Nebenwirkungsprofil Sunitinib

Sehr häufige Nebenwirkungen (>10 %)

- Magen- und Darmprobleme
 - Appetitlosigkeit, Beeinträchtigung des Geschmacksinns
 - Stomatitis (Schleimhautentzündung)
 - Übelkeit, Erbrechen
 - Durchfall, Verstopfung
- Neutropenie (Erniedrigung einer speziellen Untergruppe der weißen Blutkörperchen)
- Schmerzen (Bauchschmerzen, Kopfschmerzen, Gliederschmerzen)
- Erschöpfung, Kraftlosigkeit
- Hypertonie (erhöhter Blutdruck)
- Hautveränderungen (Ausschlag, Verfärbung, Rötung, trockene Haut, Hand-Fuß-Syndrom)
- Veränderung der Haarfarbe
- Schilddrüsenunterfunktion

Häufige Nebenwirkungen (1–10 %)

- Veränderungen des Blutbilds
 - Anämie (Blutarmut)
 - Leukopenie (Erniedrigung der weißen Blutkörperchen)
 - Thrombozytopenie (Erniedrigung der Blutplättchen mit erhöhter Blutungsneigung)
- Mundtrockenheit und Dehydratation (Flüssigkeitsmangel)
- Gewichtsverlust
- Blähungen
- Atemnot
- Muskelschmerzen
- Benommenheit
- Parästhesien (Missempfindungen)
- Nasenbluten
- Haarausfall
- Exfoliative Dermatitis (großflächige Hautablösung)
- Periorbitale Ödeme (Wassereinlagerung im Bereich der Augen)
- Verstärkter Tränenfluss

18.2 Erstlinientherapie bei Poor-risk-Patienten

18.2.1 Target-Therapie mit dem mTOR-Inhibitor Temozolomid (Temozolomid®)

Target-Therapie mit dem mTOR-Inhibitor Temozolomid (Temozolomid®)

Wochenschema (25 mg absolut)
Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom

Patientenaufkleber

Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) kann bei einer Kreatinin-Clearance von über 60 ml/min in guter Annäherung berechnet werden:

Kalkulierte Kreatinin-Clearance (GFR) nach Cockcroft und Gault:

Mann: $(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht (kg)} / [72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}] = \text{ml/min}$
Frau: $(140 - \text{Alter}) \times 0,85 \times \text{Gewicht (kg)} / [72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}] = \text{ml/min}$

Gewicht:kg Kreatinin-Clearance:ml/min

Therapiewochen-Nr.:

- Bitte **vermeiden** Sie die Einnahme dieser **Substanzen (CYP3A-Interaktion)**:
Erhöhung der Temozolomid-Konzentration: Ketokonazol, Itraconazol, Voriconazol, Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir, Verapamil, Diltiazem, Erythromycin, Clarithromycin, Cimetidin, Aprepitant, Fluvoxamin, Nefazodon, Grapefruitsaft
Verringerung der Temozolomid-Konzentration: Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin, Dexamethason, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut
- Bei größeren chirurgischen Eingriffen 6-wöchige Pause
- Bei Nachweis einer **Hyperlipidämie** unter der Temozolomid-Therapie sollte als Lipidsenker das **Pravastatin** eingesetzt werden. Andere Lipidsenker zeigen Wechselwirkungen mit CYP3A4 und können die Konzentration von Temozolomid verändern.
- Bei Nachweis einer **Hyperglykämie** unter der Temozolomid-Therapie sollten möglichst **keine Biguanide** (z. B. Metformin) eingesetzt werden. Biguanide sind CYP3A4-Inhibitoren und erhöhen die Temozolomid-Konzentration.

Beginn der Therapie mit Temezirolimus**Blutbild:**

Hämoglobin	≥10,0 g/dl
Leukozyten	≥3000/μl
Neutrophile	≥1500/μl
Thrombozyten	≥75.000/μl

Nierenfunktion:

Kreatinin	≤3facher Normwert
-----------	-------------------

Leber- und Pankreasfunktion:

GOT oder GPT	≤2,5facher Normwert
Bilirubin	≤1,5facher Normwert
Cholesterin	≤300 mg/dl
Triglyzeride	≤2,5facher Normwert

Nichthämatologische Toxizitäten:

Nichthämatologische Toxizitäten ≥Grad III: keine Gabe von Temezirolimus

Dosisreduktion:

Falls keine Rückbildung des Toxizitätsgrads ≥III auf ≤II innerhalb einer Woche:
Dosisreduktion von Temezirolimus um 5 mg/Woche nach Rückbildung der Toxizität auf ≤Grad II
(jedoch Minimaldosis von 15 mg/Woche erforderlich).

Nebenwirkungsprofil Temsirolimus

Vor Einleitung der Target-Therapie
<input type="radio"/> Aufklärung des Patienten vor Therapiebeginn
Spezifische Anamnese: <input type="radio"/> Kardiovaskuläre Erkrankung: _____ <input type="radio"/> Lungenfunktionsstörung: _____ <input type="radio"/> Diabetes mellitus <input type="radio"/> Fettstoffwechselstörung <input type="radio"/> Leberfunktionsstörung <input type="radio"/> Niereninsuffizienz
Symptomorientierte körperliche Untersuchung:
Labor: In den ersten 4 Wochen wöchentlich, danach alle 2 Wochen Differenzialblutbild, Kreatinin, Kalium, Natrium, Phosphat, GOT, GPT, Triglyzeride, Cholesterin, Quick, PTT, INR T3, T4, TSH
Blutzuckermessung: In den ersten 4 Wochen wöchentlich, danach alle 2 Wochen Diabetiker mind. wöchentliche Kontrollen (Selbstkontrollen) BZ _____
Blutdruckmessung: jede Woche bzw. bei bekanntem Hypertonus täglich RR _____ mmHg
EKG: Vor Therapiebeginn und Kontrolle bei Kardiopathien Befund:

Sehr häufige Nebenwirkungen (>10 %)

- Anämie, Thrombozytopenie
- Kreatinin-Erhöhung, Hypokaliämie
- Hyperlipidämie, Hypercholesterinämie
- Fieber
- Diabetes
- Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe
- Mukositis, Rhinitis, Pharyngitis
- Atemnot, Husten
- Nasenbluten
- Anorexie, Asthenie
- Schmerzen (inkl. Brustkorb)
- Hautreaktion mit Jucken, trockene Haut
- Veränderung der Nägel, Akne
- Ödeme (inkl. Gesichtsödeme)
- Arthralgie, Rückenschmerzen
- Bakterielle und virale Infektionen (inkl. Harnwegsinfektion)

Häufige Nebenwirkungen (1–10 %)

- Neutropenie
- Allergische Reaktion
- Nierenversagen
- Lungenentzündung
- Hypophosphatämie
- Konjunktivitis, Störung der Tränenbildung
- Thromboembolie, Thrombophlebitis
- Hypertonie
- Mundschleimhautentzündung, Aufhebung der Geschmacksempfindung (Ageusie)
- Erhöhung der Leberwerte (GOT, GPT)
- Trommelbauch

Woche Nr:

Datum:.....

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (min)	Hdz.
NaCl 0,9 %	100	Clemastin 2 mg	10	
NaCl 0,9 %	250		30	
NaCl 0,9 %	250	Temsirolimus _____ mg PVC-freies Infusionsbesteck	<input type="radio"/> 60 (bei 1. Gabe) <input type="radio"/> 45 (bei 2. Gabe) <input type="radio"/> 30 (ab 3. Gabe)	
NaCl 0,9 %	100		10	
Bedarfsmedikation: Granisetron 2 mg oral				

Nebenwirkung	Schwere (CTC)	Beginn	Ende

Temp.: _____ °C RR: _____ / _____ mmHg Puls: _____ /min ECOG: _____

Aktuelles:

Aktuelle Medikation:

Arztunterschrift

Weitere Temsirolimus-Dosis: 25 mg 20 mg 15 mg

Woche Nr:

Datum:.....

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (min)	Hdz.
NaCl 0,9 %	100	Clemastin 2 mg	10	
NaCl 0,9 %	250		30	
NaCl 0,9 %	250	Temsirolimus _____ mg PVC-freies Infusionsbesteck	<input type="radio"/> 60 (bei 1. Gabe) <input type="radio"/> 45 (bei 2. Gabe) <input type="radio"/> 30 (ab 3. Gabe)	
NaCl 0,9 %	100		10	
Bedarfsmedikation: Granisetron 2 mg oral				

Nebenwirkung	Schwere (CTC)	Beginn	Ende

Temp.: _____ °C RR: _____ / _____ mmHg Puls: _____ /min ECOG: _____

Aktuelles:

Aktuelle Medikation:

Arztunterschrift

Weitere Temsirolimus-Dosis: 25 mg 20 mg 15 mg

Woche Nr:

Datum:.....

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (min)	Hdz.
NaCl 0,9 %	100	Clemastin 2 mg	10	
NaCl 0,9 %	250		30	
NaCl 0,9 %	250	Temsirolimus _____ mg PVC-freies Infusionsbesteck	<input type="radio"/> 60 (bei 1. Gabe) <input type="radio"/> 45 (bei 2. Gabe) <input type="radio"/> 30 (ab 3. Gabe)	
NaCl 0,9 %	100		10	
Bedarfsmedikation: Granisetron 2 mg oral				

Nebenwirkung	Schwere (CTC)	Beginn	Ende

Temp.: _____ °C RR: _____ / _____ mmHg Puls: _____ /min ECOG: _____

Aktuelles:

Aktuelle Medikation:

Arztunterschrift

Weitere Temsirolimus-Dosis: 25 mg 20 mg 15 mg

Woche Nr:

Datum:.....

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (min)	Hdz.
NaCl 0,9 %	100	Clemastin 2 mg	10	
NaCl 0,9 %	250		30	
NaCl 0,9 %	250	Temsirolimus _____ mg PVC-freies Infusionsbesteck	<input type="radio"/> 60 (bei 1. Gabe) <input type="radio"/> 45 (bei 2. Gabe) <input type="radio"/> 30 (ab 3. Gabe)	
NaCl 0,9 %	100		10	
Bedarfsmedikation: Granisetron 2 mg oral				

Nebenwirkung	Schwere (CTC)	Beginn	Ende

Temp.: _____ °C RR: _____ / _____ mmHg Puls: _____ /min ECOG: _____

Aktuelles:

Aktuelle Medikation:

Arztunterschrift

Weitere Temsirolimus-Dosis: 25 mg 20 mg 15 mg

Nachsorge nach Chemotherapie 7–14 Tage nach Beendigung			
Symptomorientierte körperliche Untersuchung:			
Labor: Differenzialblutbild, Kreatinin, Kalium, Natrium, Phosphat, Bilirubin, GOT, GPT, Triglyzeride, Cholesterin			
Blutzuckermessung: BZ _____			
EKG: Kontrolle bei Kardiopathien Befund:			
Blutdruckmessung: RR _____ mmHg			
Nebenwirkung	Schwere (CTC)	Beginn	Ende
Temp.: _____ °C RR: _____ / _____ mmHg Puls: _____ /min Gewicht: _____ kg ECOG: _____ Aktuelles: Aktuelle Medikation:			
Arztunterschrift			

18.3 Zweitlinientherapie

18.3.1 Orale Target-Therapie mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus (Afinitor®)

Orale Target-Therapie mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus (Afinitor®)

Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom

Patientenaufkleber

Dosis: 10 mg 5 mg

Therapiewochen-Nr.:

- Tägliche Einnahme zur selben Zeit entweder immer während oder außerhalb der Mahlzeiten.
- Bitte **vermeiden** Sie die Einnahme dieser **Medikamente**:
Erhöhung der Everolimus-Konzentration durch starke CYP3A4-/p-GP-Inhibitoren wie z. B. Ketokonazol, Itrakonazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin, Clarithromycin, Nefazodon, Ritonavir, Atazanavir, Saquinavir, Darunavir, Indinavir, Nelfinavir, Grapefruitsaft
Verringerung der Everolimus-Konzentration durch starke CYP3A4-Induktoren wie z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Efavirenz, Nevirapin, Johanniskraut
- Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Gabe von moderaten CYP3A4- oder -p-GP-Inhibitoren wie z. B. Erythromycin, Verapamil, Ciclosporin, Fluconazol, Diltiazem, Amprenavir, Fosamprenavir.
- Bei großen chirurgischen Eingriffen zweiwöchige Unterbrechung von Everolimus!
- **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere Rapamycin-Derivate, ausgeprägte Leberfunktionsstörung (CHILD C), hereditäre Galaktoseintoleranz, Laktasemangel, Glukose-Galaktose-Malabsorption

Vor Einleitung der Target-Therapie
Arztdokumentation
<input type="checkbox"/> Aufklärung des Patienten vor Therapiebeginn
Spezifische Anamnese: <input type="checkbox"/> Leberfunktionsstörung <input type="checkbox"/> Kardiovaskuläre Erkrankung: _____ <input type="checkbox"/> Diabetes mellitus <input type="checkbox"/> Fettstoffwechselstörung <input type="checkbox"/> Dauerhafte Antikoagulation <input type="checkbox"/> Lungenerkrankung: _____
Symptomorientierte körperliche Untersuchung:
Labor: In den ersten 4 Wochen wöchentlich, danach mindestens alle 2 Wochen Differenzialblutbild, Kalium, Natrium, Kreatinin, Kalzium, Phosphat, AP, GOT, GPT, Bilirubin, CK, Cholesterin, Triglyzeride, Blutzucker, Quick (INR), PTT TSH, fT3, fT4
Blutzuckermessung: In den ersten 4 Wochen wöchentlich, danach alle 2 Wochen Diabetiker mind. wöchentliche Kontrollen (Selbstkontrollen) BZ _____
Blutdruckmessung: Jede Woche; bei bekanntem Hypertonus täglich RR _____ mmHg
EKG: Vor Therapiebeginn und Kontrolle bei Kardiopathien Befund:

Woche ...				
Patientendokumentation				
Medikamenteneinnahme und Beschwerden dokumentieren, Blutdruck- und Temperaturmessung				
Datum	Everolimus	Nebenwirkungen/Besonderheiten	Blutdruck	Temp.
	<input type="radio"/>			

Ende Woche ...			
Arztdokumentation			
Symptomorientierte körperliche Untersuchung:			
Laborkontrolle: Differenzialblutbild, Kalium, Natrium, Kreatinin, Kalzium, Phosphat, AP, GOT, GPT, Bilirubin, Cholesterin, Triglyzeride, Blutzucker, Quick (INR), PTT, Blutzucker			
Nebenwirkung	Schwere (CTC)	Beginn	Ende
RR: ___/___ mmHg Puls: ___ Temp.: ___ °C Gewicht: ___ kg ECOG: _____			
Aktuelle Medikation:		Sonstiges:	
Weitere Everolimus-Dosis: <input type="radio"/> 10 mg <input type="radio"/> 5 mg			

Woche ...				
Patientendokumentation				
Medikamenteneinnahme und Beschwerden dokumentieren, Blutdruck- und Temperaturmessung				
Datum	Everolimus	Nebenwirkungen/Besonderheiten	Blutdruck	Temp.
	<input type="radio"/>			

Ende Woche ...			
Arztdokumentation			
Symptomorientierte körperliche Untersuchung:			
Laborkontrolle: Differenzialblutbild, Kalium, Natrium, Kreatinin, Kalzium, Phosphat, AP, GOT, GPT, Bilirubin, Cholesterin, Triglyzeride, Blutzucker, Quick (INR), PTT, Blutzucker			
Nebenwirkung	Schwere (CTC)	Beginn	Ende
RR: ___/___ mmHg Puls: ___ Temp.: ___ °C Gewicht: ___ kg ECOG: _____			
Aktuelle Medikation:		Sonstiges:	
Weitere Everolimus-Dosis: <input type="radio"/> 10 mg <input type="radio"/> 5 mg			

Woche ...				
Patientendokumentation				
Medikamenteneinnahme und Beschwerden dokumentieren, Blutdruck- und Temperaturmessung				
Datum	Everolimus	Nebenwirkungen/Besonderheiten	Blutdruck	Temp.
	<input type="radio"/>			

Ende Woche ...			
Arztdokumentation			
Symptomorientierte körperliche Untersuchung:			
Laborkontrolle: Differenzialblutbild, Kalium, Natrium, Kreatinin, Kalzium, Phosphat, AP, GOT, GPT, Bilirubin, Cholesterin, Triglyzeride, Blutzucker, Quick (INR), PTT, Blutzucker			
Nebenwirkung	Schwere (CTC)	Beginn	Ende
RR: ___/___ mmHg Puls: ___ Temp.: ___ °C Gewicht: ___ kg ECOG: _____			
Aktuelle Medikation:		Sonstiges:	
Weitere Everolimus-Dosis: <input type="radio"/> 10 mg <input type="radio"/> 5 mg			

Woche ...				
Patientendokumentation				
Medikamenteneinnahme und Beschwerden dokumentieren, Blutdruck- und Temperaturmessung				
Datum	Everolimus	Nebenwirkungen/Besonderheiten	Blutdruck	Temp.
	<input type="checkbox"/>			

Notizen:

Ende Woche ... (alle 4 Wochen)			
Arztdokumentation			
Symptomorientierte körperliche Untersuchung:			
EKG (bei Karidiopathien): Befund: _____			
Blutzuckermessung: BZ_____			
Laborkontrolle: Differenzialblutbild, Kalium, Natrium, Kreatinin, Kalzium, Phosphat, AP, GOT, GPT, Bilirubin, CK, Cholesterin, Triglyzeride, Blutzucker, Quick (INR), PTT Blutzucker TSH, fT3, fT4 (bei Schilddrüsenfunktionsstörung)			
Nebenwirkung	Schwere (CTC)	Beginn	Ende
RR: ___/___ mmHg Puls: ___ Temp.: ___ °C Gewicht: ___ kg ECOG: _____			
Aktuelle Medikation:		Sonstiges:	
Weitere Everolimus-Dosis: <input type="radio"/> 10 mg <input type="radio"/> 5 mg			

Dosismodifikation

Hämatologische Toxizitäten:

CTC-Grad III:

Leukozyten <2000/μl
Neutrophile <1000/μl
Lymphozyten <500/μl
Thrombozyten <50.000/μl

CTC-Grad IV:

Leukozyten <1000/μl
Neutrophile <500/μl
Lymphozyten <200/μl
Thrombozyten <25.000/μl

Sonstige Toxizitäten:

CTC-Grad II: Pneumonie

CTC-Grad III:

Besonderheit Hyperlipidämie

Dosislevel:

0 10 mg
-1 5 mg

kein Everolimus

nach Erholung (Toxizität ≤CTC-Grad II) Fortsetzen ohne Dosismodifikation

kein Everolimus

nach Erholung (Toxizität ≤CTC-Grad II) Fortsetzen und **Dosisreduktion (5 mg/d)** oder ggf. auch **Therapieabbruch**

Dosisreduktion (5 mg/Tag)

kein Everolimus

nach Erholung (Toxizität ≤CTC-Grad II) Fortsetzen ohne Dosismodifikation

Keine Dosismodifikation, sondern medikamentöse Behandlung der Hyperlipidämie

Nebenwirkungsprofil Everolimus

Sehr häufige Nebenwirkungen (>10 %)

- Infektionen
- Veränderungen des Blutbilds
 - Anämie (Blutarmut)
 - Lymphopenie, Neutropenie (Erniedrigung von Zellen des Immunsystems)
 - Thrombozytopenie (Erniedrigung der Blutplättchen)
- Gestörte Glukosetoleranz
- Fettstoffwechselstörung (Erhöhung von Cholesterin, Triglyzeriden)
- Erniedrigung des Blutphosphatwertes
- Appetitlosigkeit, Geschmacksstörung
- Lungenerkrankungen, Dyspnoe (Atemnot), Husten
- Epistaxis (Nasenbluten)
- Stomatitis (Mundschleimhautentzündung), Mukositis (Schleimhautentzündung)
- Übelkeit, Erbrechen
- Diarrhoe (Durchfall)
- Leberwerterhöhung (GPT, GOT)
- Hautausschlag, Hauttrockenheit, Pruritus (Juckreiz)
- Nierenwerterhöhung (Kreatinin)
- Ermüdung, Asthenie (Kraftlosigkeit), peripheres Ödem (Flüssigkeitseinlagerung)

Häufige Nebenwirkungen (1–10 %)

- Dehydratation (Flüssigkeitsmangel)
- Schlafstörungen
- Kopfschmerzen, Brustschmerzen
- Konjunktivitis (Bindehautentzündung), Lidödem
- Hypertonie (Blutdruckerhöhung)
- Bluthusten
- Mundtrockenheit
- Dysphagie, Dyspepsie (gestörte Nahrungsaufnahme und -verdauung)
- Gewichtsverlust
- Abdominalschmerzen
- Leberwerterhöhung (Bilirubin)
- Hand-Fuß-Syndrom, Haut- und Nagelveränderungen
- Pyrexie (erhöhte Körpertemperatur)

18.3.2 Orale Target-Therapie mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Sorafenib (Nexavar®)

Orale Target-Therapie mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Sorafenib (Nexavar®)

Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom
kontinuierliche Therapie

Patientenaufkleber

Dosis: 200 mg 2-0-2 0-0-2
 0-0-2 (jeden zweiten Tag)

Therapiewochen-Nr.:

- Bitte **vermeiden** Sie die Einnahme dieser **Medikamente**:
Erhöhung der Sorafenib-Konzentration: Ketokonazol, Ritonavir, Itraconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Grapefruitsaft
Verringerung der Sorafenib-Konzentration: Rifampicin, Dexamethason, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut, Magensäureblocker
- Zweiwöchige Unterbrechung von Sorafenib bei großen chirurgischen Eingriffen!

Vor Einleitung der Target-Therapie
Arztdokumentation
<input type="checkbox"/> Aufklärung des Patienten vor Therapiebeginn
Spezifische Anamnese: <input type="checkbox"/> Hypertonus <input type="checkbox"/> Kardiovaskuläre Erkrankung: _____ <input type="checkbox"/> Diabetes mellitus <input type="checkbox"/> Schilddrüsenfunktionsstörung <input type="checkbox"/> Dauerhafte Antikoagulation
Symptomorientierte körperliche Untersuchung:
<p>Labor: In den ersten 4 Wochen wöchentlich, danach mindestens alle 2 Wochen Differenzialblutbild, Kalium, Natrium, Kreatinin, Kalzium, Phosphat, AP, GOT, GPT, Amylase, Lipase, CK, Blutzucker, Quick (INR), PTT</p>
<p>Blutdruckmessung: jede Woche; bei bekanntem Hypertonus täglich RR _____ mmHg</p>
<p>EKG: vor Therapiebeginn und bei kardialen Risikopatienten alle 12 Wochen Befund:</p>

Woche ...				
Patientendokumentation				
Medikamenteneinnahme und Beschwerden dokumentieren, Blutdruck- und Temperaturmessung				
Datum	Sorafenib	Nebenwirkungen/Besonderheiten	Blutdruck	Temp.
	<input type="radio"/>			

Ende Woche ...			
Arztdokumentation			
Symptomorientierte körperliche Untersuchung:			
Laborkontrolle: Differenzialblutbild, Kalium, Natrium, Kreatinin, Kalzium, Phosphat, AP, GOT, GPT, Amylase, Lipase, CK, Blutzucker			
Nebenwirkung	Schwere (CTC)	Beginn	Ende
RR: ___/___ mmHg Puls: ___ Temp.: ___ °C Gewicht: ___ kg ECOG: _____			
Aktuelle Medikation:		Sonstiges:	
Weitere Dosis: 200 mg <input type="radio"/> 2-0-2 <input type="radio"/> 0-0-2 <input type="radio"/> 0-0-2 (jeden zweiten Tag)			

Woche ...				
Patientendokumentation				
Medikamenteneinnahme und Beschwerden dokumentieren, Blutdruck- und Temperaturmessung				
Datum	Sorafenib	Nebenwirkungen/Besonderheiten	Blutdruck	Temp.
	<input type="radio"/>			

Ende Woche ...			
Arztdokumentation			
Symptomorientierte körperliche Untersuchung:			
Laborkontrolle: Differenzialblutbild, Kalium, Natrium, Kreatinin, Kalzium, Phosphat, AP, GOT, GPT, Amylase, Lipase, CK, Blutzucker			
Nebenwirkung	Schwere (CTC)	Beginn	Ende
RR: ___/___ mmHg Puls: ___ Temp.: ___ °C Gewicht: ___ kg ECOG: _____			
Aktuelle Medikation:		Sonstiges:	
Weitere Dosis: 200 mg <input type="radio"/> 2-0-2 <input type="radio"/> 0-0-2 <input type="radio"/> 0-0-2 (jeden zweiten Tag)			

Woche ...				
Patientendokumentation				
Medikamenteneinnahme und Beschwerden dokumentieren, Blutdruck- und Temperaturmessung				
Datum	Sorafenib	Nebenwirkungen/Besonderheiten	Blutdruck	Temp.
	<input type="radio"/>			

Ende Woche ...			
Arztdokumentation			
Symptomorientierte körperliche Untersuchung:			
Nebenwirkung	Schwere (CTC)	Beginn	Ende
RR: ___/___ mmHg Puls: ___ Temp.: ___ °C Gewicht: ___ kg ECOG: _____ Aktuelle Medikation: _____ Sonstiges: _____			
Weitere Dosis: 200 mg <input type="radio"/> 2-0-2 <input type="radio"/> 0-0-2 <input type="radio"/> 0-0-2 (jeden zweiten Tag)			

Woche ...				
Patientendokumentation				
Medikamenteneinnahme und Beschwerden dokumentieren, Blutdruck- und Temperaturmessung				
Datum	Sorafenib	Nebenwirkungen/Besonderheiten	Blutdruck	Temp.
	<input type="radio"/>			

Notizen:

Ende Woche ... (alle 4 Wochen)			
Arztdokumentation			
Symptomorientierte körperliche Untersuchung:			
Laborkontrolle: Differenzialblutbild, Kalium, Natrium, Kreatinin, Kalzium, Phosphat, AP, GOT, GPT, Amylase, Lipase, CK, Blutzucker, Quick (INR), PTT			
EKG			
Befund: _____			
Nebenwirkung	Schwere (CTC)	Beginn	Ende
RR: ___/___ mmHg Puls: ___ Temp.: ___ °C Gewicht: ___ kg ECOG: _____			
Aktuelle Medikation:		Sonstiges:	
Weitere Dosis: 200 mg <input type="radio"/> 2-0-2 <input type="radio"/> 0-0-2 <input type="radio"/> 0-0-2 (jeden zweiten Tag)			

Dosismodifikation**Hämatologische Toxizitäten:****CTC-Grad III:**

Leukozyten <2000/ μ l
 Neutrophile <500/ μ l
 Lymphozyten <500/ μ l
 Thrombozyten <50.000/ μ l

Fortsetzen mit **Dosisreduktion** um eine Stufe

CTC-Grad IV:

Leukozyten <1000/ μ l
 Neutrophile <500/ μ l
 Lymphozyten <200/ μ l
 Thrombozyten <25.000/ μ l

kein Sorafenib,

nach Erholung (Toxizität \leq CTC-Grad II) Fortsetzen und **Dosisreduktion** um eine Stufe

Sonstige Toxizitäten:**CTC-Grad III:****kein Sorafenib,**

nach Erholung (Toxizität \leq CTC-Grad II) Fortsetzen und **Dosisreduktion** um eine Stufe

CTC-Grad IV:**Therapieabbruch****Dosislevel:**

0	200 mg	2-0-2	
-1	200 mg	0-0-2	
-2	200 mg	0-0-2	jeden zweiten Tag

Nebenwirkungsprofil Sorafenib

Sehr häufige Nebenwirkungen (>10 %)

- Magen- und Darmprobleme
 - Übelkeit, Erbrechen
 - Durchfall
- Lymphopenie (Erniedrigung einer speziellen Untergruppe der weißen Blutkörperchen)
- Schmerzen (im Mundbereich, Bauch-, Kopf-, Knochenschmerzen)
- Müdigkeit
- Hypertonie (erhöhter Blutdruck)
- Blutungen
- Hautveränderungen (Ausschlag, Rötung, Hand-Fuß-Syndrom), Pruritus (Juckreiz)
- Alopezie (Haarausfall)

Häufige Nebenwirkungen (1–10 %)

- Veränderungen des Blutbilds
 - Anämie (Blutarmut)
 - Leukopenie (Erniedrigung der weißen Blutkörperchen)
 - Neutropenie (Erniedrigung einer speziellen Untergruppe der weißen Blutkörperchen)
 - Thrombozytopenie (Erniedrigung der Blutplättchen mit erhöhter Blutungsneigung)
- Stomatitis (Entzündung im Mundbereich), Mundtrockenheit
- Appetitlosigkeit, Verdauungsstörungen, Gewichtsabnahme, Verstopfung
- Arthralgie (Gelenkschmerzen), Myalgie (Muskelschmerzen)
- Asthenie (Kraftlosigkeit)
- Fieber, grippeartige Erkrankung
- Hautveränderungen: trockene Haut, exfoliative Dermatitis (großflächige Hautablösung), Akne, Hautabschuppung
- Heiserkeit
- Depression
- Periphere sensorische Neuropathie (Sensibilitätsstörungen)
- Tinnitus (Ohrensausen)
- Erektile Dysfunktion

Hodentumor

- 19.1 Fortgeschrittener Hodentumor – 240**
 - 19.1.1 PEB – 240
 - 19.1.2 PEI – 257

- 19.2 Seminom Stadium I – 274**
 - 19.2.1 Carboplatin – Monotherapie (AUC 7) – 274

19.1 Fortgeschrittener Hodentumor

19.1.1 PEB

PEB

	Hodentumor	
Cisplatin	20 mg/m ²	Tage 1, 2, 3, 4, 5
Etoposid	100 mg/m ²	Tage 1, 2, 3, 4, 5
Bleomycin	30 mg absolut	Tage 1, 8, 15

Tag 22 = Tag 1 = neuer Zyklus

Patientenaufkleber

Kalkulierte Kreatinin-Clearance (GFR) nach Cockcroft und Gault:

Mann: $(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht (kg)} / [72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}] = \text{ml/min}$

Größe:.....cm

Gewicht:.....kg

Körperoberfläche:.....m²

Kreatinin-Clearance:.....ml/min

Cisplatin (20 mg/m²):

Absolutdosis.....mg

Etoposid (100 mg/m²):

Absolutdosis.....mg

Bleomycin:

Absolutdosis: 30 mg

Zyklus-Nr.:

- **Wichtig:** Aufklärung des Patienten vor Chemotherapie
- **Labor:** Differenzialblutbild, Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, Kreatinin, Leberwerte, Gerinnung, AFP, β-HCG, LDH und U-Stix
- **Vor dem ersten Zyklus:** EKG und Audiometrie
- **Vor dem zweiten und dritten Zyklus:** Lungenfunktion
- **ZVK-Anlage am Tag 0**

Zyklus:

Tag: 0

Datum:

MEMO: Differenzialblutbild, Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, Kreatinin, Leberwerte, Gerinnung, AFP, LDH, β-HCG und U-Stix

ZVK-Anlage

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (h)	Uhrzeit	Hdz.
NaCl 0,9 %	1000		24	8	
Glukose 5 %	1000		24		
Niedermolekulares Heparin s.c.				20:00 h	
Omeprazol 40 mg i.v.				20:00 h	

Bedarfsmedikation	Uhrzeit	Hdz.	Uhrzeit	Hdz.
Furosemid 20 mg i.v. bei Gewicht +1 kg				

	Temp (°C)	RR (mmHg)	Puls (min)	Gewicht (kg)
Aufnahme				
20 h				

Nebenwirkung	Schwere (CTC)	Beginn	Ende

ECOG:

Zyklus:

Tag: 1

Datum:

MEMO: Differenzialblutbild, Elektrolyte, Kreatinin, Leberwerte, Gerinnung und U-Stix am Morgen vor Chemotherapie

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (h)	Uhrzeit	Hdz.
KCl 40 mmol	50	über Perfusor	24	8:00 h	
NaCl 0,9 %	1000		24	8:00 h	

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (min)	Uhrzeit	Hdz.
125 mg Aprepitant oral				8.00 h	
NaCl 0,9 %	100	12 mg Dexamethason + 1 mg Granisetron	15	8:00 h	
Mannitol 10 %	250		30		
NaCl 0,9 %	500	_____ mg Cisplatin 20 mg/m²	60		
Mannitol 10 %	250		30		
Glukose 5 %	500	6 mval Magnesium	60		
NaCl 0,9 %	500	_____ mg Etoposid 100 mg/m²	60		
Glukose 5 %	500		60		
NaCl 0,9 %	100	Bleomycin 30 mg	10		
NaCl 0,9 %	1000		360		

Medikation	Infusion	Uhrzeit	Hdz.
Niedermolekulares Heparin s.c.		20:00 h	
Omeprazol 40 mg	100 ml NaCl 0,9 %, 15 min	20:00 h	
Bedarfsmedikation	Uhrzeit	Hdz.	Uhrzeit
Furosemid 20 mg i.v. bei Gewicht +1 kg; Alternative: 250 ml Mannitol 10 %			
8 mg Dexamethason in 100 ml NaCl 0,9 %			

	Temp (°C)	RR (mmHg)	Puls (min)	Gewicht (kg)
8 h				
20 h				

Nebenwirkung	Schwere (CTC)	Beginn	Ende
ECOG:			

Zyklus:

Tag: 2

Datum:

MEMO: Differenzialblutbild, Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, Kreatinin, Leberwerte

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (h)	Uhrzeit	Hdz.
KCl 40 mmol	50	über Perfusor	24	8:00 h	
NaCl 0,9 %	1000		24	8:00 h	

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (min)	Uhrzeit	Hdz.
80 mg Aprepitant oral				8.00 h	
NaCl 0,9 %	100	12 mg Dexamethason + 1 mg Granisetron	15	8.00 h	
Mannitol 10 %	250		30		
NaCl 0,9 %	500	_____ mg Cisplatin 20 mg/m²	60		
Mannitol 10 %	250		30		
Glukose 5 %	500	6 mval Magnesium	60		
NaCl 0,9 %	500	_____ mg Etoposid 100 mg/m²	60		
Glukose 5 %	500		120		
NaCl 0,9 %	1000		360		

Medikation	Infusion	Uhrzeit	Hdz.
Niedermolekulares Heparin s.c.		20:00 h	
Omeprazol 40 mg	100 ml NaCl 0,9 %, 15 min	20:00 h	
Bedarfsmedikation	Uhrzeit	Hdz.	Uhrzeit
Furosemid 20 mg i.v. bei Gewicht +1 kg; Alternative: 250 ml Mannitol 10 %			
8 mg Dexamethason in 100 ml NaCl 0,9 %			

	Temp (°C)	RR (mmHg)	Puls (min)	Gewicht (kg)
8 h				
20 h				

Nebenwirkung	Schwere (CTC)	Beginn	Ende
ECOG:			

Zyklus:

Tag: 3

Datum:

MEMO: Differenzialblutbild, Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, Kreatinin, Leberwerte

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (h)	Uhrzeit	Hdz.
KCl 40 mmol	50	über Perfusor	24	8:00 h	
NaCl 0,9 %	1000		24	8:00 h	

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (min)	Uhrzeit	Hdz.
80 mg Aprepitant oral				8.00 h	
NaCl 0,9 %	100	12 mg Dexamethason + 1 mg Granisetron	15	8.00 h	
Mannitol 10 %	250		30		
NaCl 0,9 %	500	_____ mg Cisplatin 20 mg/m²	60		
Mannitol 10 %	250		30		
Glukose 5 %	500	6 mval Magnesium	60		
NaCl 0,9 %	500	_____ mg Etoposid 100 mg/m²	60		
Glukose 5 %	500		120		
NaCl 0,9 %	1000		360		

Medikation	Infusion	Uhrzeit	Hdz.
Niedermolekulares Heparin s.c.		20:00 h	
Omeprazol 40 mg	100 ml NaCl 0,9 %, 15 min	20:00 h	
Bedarfsmedikation	Uhrzeit	Hdz.	Uhrzeit
Furosemid 20 mg i.v. bei Gewicht +1 kg; Alternative: 250 ml Mannitol 10 %			
8 mg Dexamethason in 100 ml NaCl 0,9 %			

	Temp (°C)	RR (mmHg)	Puls (min)	Gewicht (kg)
8 h				
20 h				

Nebenwirkung	Schwere (CTC)	Beginn	Ende
ECOG:			

Zyklus:

Tag: 4

Datum:

MEMO: Differenzialblutbild, Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, Kreatinin, Leberwerte

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (h)	Uhrzeit	Hdz.
KCl 40 mmol	50	über Perfusor	24	8:00 h	
NaCl 0,9 %	1000		24	8:00 h	

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (min)	Uhrzeit	Hdz.
80 mg Aprepitant oral				8.00 h	
NaCl 0,9 %	100	12 mg Dexamethason + 1 mg Granisetron	15	8.00 h	
Mannitol 10 %	250		30		
NaCl 0,9 %	500	_____ mg Cisplatin 20 mg/m²	60		
Mannitol 10 %	250		30		
Glukose 5 %	500	6 mval Magnesium	60		
NaCl 0,9 %	500	_____ mg Etoposid 100 mg/m²	60		
Glukose 5 %	500		120		
NaCl 0,9 %	1000		360		

Medikation	Infusion	Uhrzeit	Hdz.
Niedermolekulares Heparin s.c.		20:00 h	
Omeprazol 40 mg	100 ml NaCl 0,9 %, 15 min	20:00 h	
Bedarfsmedikation	Uhrzeit	Hdz.	Uhrzeit
Furosemid 20 mg i.v. bei Gewicht +1 kg; Alternative: 250 ml Mannitol 10 %			
8 mg Dexamethason in 100 ml NaCl 0,9 %			

	Temp (°C)	RR (mmHg)	Puls (min)	Gewicht (kg)
8 h				
20 h				

Nebenwirkung	Schwere (CTC)	Beginn	Ende
ECOG:			

Zyklus:

Tag: 5

Datum:

MEMO: Differenzialblutbild, Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, Kreatinin, Leberwerte

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (h)	Uhrzeit	Hdz.
KCl 40 mmol	50	über Perfusor	24	8:00 h	
NaCl 0,9 %	1000		24	8:00 h	

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (min)	Uhrzeit	Hdz.
80 mg Aprepitant oral				8.00 h	
NaCl 0,9 %	100	12 mg Dexamethason + 1 mg Granisetron	15	8.00 h	
Mannitol 10 %	250		30		
NaCl 0,9 %	500	_____ mg Cisplatin 20 mg/m²	60		
Mannitol 10 %	250		30		
Glukose 5 %	500	6 mval Magnesium	60		
NaCl 0,9 %	500	_____ mg Etoposid 100 mg/m²	60		
Glukose 5 %	500		120		
NaCl 0,9 %	1000		360		

Medikation	Infusion	Uhrzeit	Hdz.
Niedermolekulares Heparin s.c.		20:00 h	
Omeprazol 40 mg	100 ml NaCl 0,9 %, 15 min	20:00 h	
Bedarfsmedikation	Uhrzeit	Hdz.	Uhrzeit
Furosemid 20 mg i.v. bei Gewicht +1 kg; Alternative: 250 ml Mannitol 10 %			
8 mg Dexamethason in 100 ml NaCl 0,9 %			

	Temp (°C)	RR (mmHg)	Puls (min)	Gewicht (kg)
8 h				
20 h				

Nebenwirkung	Schwere (CTC)	Beginn	Ende
ECOG:			

Zyklus:

Tag: 6

Datum:

MEMO: Differenzialblutbild, Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, Kreatinin, Leberwerte

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (h)	Uhrzeit	Hdz.
80 mg Aprepitant oral				8:00 h	
NaCl 0,9 %	100	8 mg Dexamethason	15	8:00 h	

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (h)	Uhrzeit	Hdz.
NaCl 0,9 %	1000		12	8:00 h	
Glukose 5 %	1000		12	20:00 h	

Medikation	Infusion	Uhrzeit	Hdz.
Niedermolekulares Heparin s.c.		20:00 h	
Omeprazol 40 mg	100 ml NaCl 0,9 %, 15 min	20:00 h	
Bedarfsmedikation	Uhrzeit	Hdz.	Uhrzeit
Furosemid 20 mg i.v. bei Gewicht +1 kg; Alternative: 250 ml Mannitol 10 %			
8 mg Dexamethason in 100 ml NaCl 0,9 %			

	Temp (°C)	RR (mmHg)	Puls (min)	Gewicht (kg)
8 h				
20 h				

Nebenwirkung	Schwere (CTC)	Beginn	Ende

ECOG:

Zyklus:

Tag: 7

Datum:

MEMO: Differenzialblutbild, Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, Kreatinin, Leberwerte

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (h)	Uhrzeit	Hdz.
80 mg Aprepitant oral				8:00 h	
NaCl 0,9 %	100	8 mg Dexamethason	15	8:00 h	

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (h)	Uhrzeit	Hdz.
NaCl 0,9 %	1000		12	8:00 h	
Glukose 5 %	1000		12	20:00 h	

Medikation	Infusion	Uhrzeit	Hdz.
Niedermolekulares Heparin s.c.		20:00 h	
Omeprazol 40 mg	100 ml NaCl 0,9 %, 15 min	20:00 h	
Bedarfsmedikation	Uhrzeit	Hdz.	Uhrzeit
Furosemid 20 mg i.v. bei Gewicht +1 kg; Alternative: 250 ml Mannitol 10 %			
8 mg Dexamethason in 100 ml NaCl 0,9 %			

	Temp (°C)	RR (mmHg)	Puls (min)	Gewicht (kg)
8 h				
20 h				

Nebenwirkung	Schwere (CTC)	Beginn	Ende

ECOG:

Zyklus:

Tag: 8

Datum:

MEMO: Differenzialblutbild, Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, Kreatinin, Leberwerte morgens

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (h)	Uhrzeit	Hdz.
NaCl 0,9 %	100	100 mg Prednisolon	15	8:00 h	
NaCl 0,9 %	500		60		
NaCl 0,9 %	100	Bleomycin 30 mg	10		
NaCl 0,9 %	1000		Bis nächsten Tag 8:00 h		

Medikation	Infusion	Uhrzeit	Hdz.
Niedermolekulares Heparin s.c..		20:00 h	
Omeprazol 40 mg	100 ml NaCl 0,9 %, 15 min	20:00 h	
Bedarfsmedikation	Uhrzeit	Hdz.	Uhrzeit
Furosemid 20 mg i.v. bei Gewicht +1 kg; Alternative: 250 ml Mannitol 10 %			
8 mg Dexamethason in 100 ml NaCl 0,9 %			

	Temp (°C)	RR (mmHg)	Puls (min)	Gewicht (kg)
8 h				
20 h				

Nebenwirkung	Schwere (CTC)	Beginn	Ende

ECOG:

Zyklus:

Tag: 8

Datum:

MEMO: Differenzialblutbild, Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, Kreatinin, Leberwerte morgens

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (h)	Uhrzeit	Hdz.
NaCl 0,9 %	100	100 mg Prednisolon	15	8:00 h	
NaCl 0,9 %	500		60		
NaCl 0,9 %	100	Bleomycin 30 mg	10		
NaCl 0,9 %	1000		Bis nächsten Tag 8:00 h		

Medikation	Infusion	Uhrzeit	Hdz.
Niedermolekulares Heparin s.c..		20:00 h	
Omeprazol 40 mg	100 ml NaCl 0,9 %, 15 min	20:00 h	
Bedarfsmedikation	Uhrzeit	Hdz.	Uhrzeit
Furosemid 20 mg i.v. bei Gewicht +1 kg; Alternative: 250 ml Mannitol 10 %			
8 mg Dexamethason in 100 ml NaCl 0,9 %			

	Temp (°C)	RR (mmHg)	Puls (min)	Gewicht (kg)
8 h				
20 h				

Nebenwirkung	Schwere (CTC)	Beginn	Ende

ECOG:

Nachsorge nach Chemotherapie			
Tage 18–21 Datum:			
Laborkontrolle: Differenzialblutbild, Na ⁺ , K ⁺ , Ca ²⁺ , Mg ²⁺ , Kreatinin, Leberwerte, Gerinnung, U-Stix AFP, β-HCG, LDH			
EKG (nach Chemotherapieabschluss oder bei Symptomatik) Befund: _____			
Audiometrie (nach Chemotherapieabschluss oder bei Hörminderung): Befund: _____			
Lungenfunktion (nach zweitem Zyklus oder bei Dyspnoe): Befund: _____			
Nebenwirkung	Schwere (CTC)	Beginn	Ende
Temp: _____ °C RR: ____/____ mmHg Puls: ____/min ECOG: _____ Gewicht: _____ kg Symptomorientierte körperliche Untersuchung:			
Arztunterschrift			

19.1.2 PEI

PEI
Hodentumor

Cisplatin 20 mg/m ²	Tage 1, 2, 3, 4, 5
Etoposid 75 mg/m ²	Tage 1, 2, 3, 4, 5
Ifosfamid 1200 mg/m ²	Tage 1, 2, 3, 4, 5
Tag 22 = Tag 1 = neuer Zyklus	

Patientenaufkleber

Kalkulierte Kreatinin-Clearance (GFR) nach Cockcroft und Gault:

Mann: $(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht (kg)} / [72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}] = /\text{min}$

Größe:cm

Gewicht:kg

Körperoberfläche:m²

Kreatinin-Clearance:ml/min

Cisplatin (20 mg/m²):

Absolutdosis:mg

Etoposid (75 mg/m²):

Absolutdosis:mg

Ifosfamid (1200 mg/m²):

Absolutdosis:mg

Zyklus-Nr.:

- **Wichtig:** Aufklärung des Patienten vor Chemotherapie
- **Labor:** Differenzialblutbild, Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, Kreatinin, Leberwerte, Gerinnung, AFP, β-HCG, LDH und U-Stix
- **Vor dem ersten Zyklus:** EKG und Audiometrie
- **ZVK-Anlage am Tag 0**

Zyklus:

Tag: 0

Datum:

MEMO: Differenzialblutbild, Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, Kreatinin, Leberwerte, Gerinnung, AFP, LDH, β-HCG und U-Stix

ZVK-Anlage

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (h)	Uhrzeit	Hdz.
NaCl 0,9 %	1000		6		
Glukose 5 %	1000		6		
Niedermolekulares Heparin s.c.				20:00 h	
Omeprazol 40 mg i.v.				20:00 h	

Bedarfsmedikation	Uhrzeit	Hdz.	Uhrzeit	Hdz.
Furosemid 20 mg i.v. bei Gewicht +1 kg				

	Temp (°C)	RR (mmHg)	Puls (min)	Gewicht (kg)
Aufnahme				
20 h				

Nebenwirkung	Schwere (CTC)	Beginn	Ende

ECOG:

Zyklus:

Tag: 1

Datum:

MEMO: Differenzialblutbild, Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, Kreatinin, Leberwerte, Gerinnung und U-Stix am Morgen vor Chemotherapie

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (h)	Uhrzeit	Hdz.
KCl 40 mmol	50	über Perfusor	24	8:00 h	
NaCl 0,9 %	1000		12	8:00 h	
Glukose 5 %	1000		12	20:00 h	

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (min)	Uhrzeit	Hdz.
125 mg Aprepitant oral				8:00 h	
NaCl 0,9 %	100	12 mg Dexamethason + 1 mg Granisetron	15	8:00 h	
Mannitol 10 %	250		30		
NaCl 0,9 %	250	_____ mg Cisplatin 20 mg/m ²	30		
Mannitol 10 %	250		30		
NaCl 0,9 %	250	_____ mg Etoposid 75 mg/m ²	60		
Glukose 5 %	500	6 mval Magnesium	60		
NaCl 0,9 %	100	_____ mg Mesna 240 mg/m ²	10		
NaCl 0,9 %	500	_____ mg Ifosamid 1200 mg/m ²	60		
NaCl 0,9 %	500	_____ mg Mesna 480 mg/m ²	12 h	Parallel mit Ifosamid beginnen	

Medikation	Infusion	Uhrzeit	Hdz.
Niedermolekulares Heparin s.c.		20:00 h	
Omeprazol 40 mg	100 ml NaCl 0,9 %, 15 min	20:00 h	
Bedarfsmedikation	Uhrzeit	Hdz.	Uhrzeit
Furosemid 20 mg i.v. bei Gewicht +1 kg; Alternative: 250 ml Mannitol 10 %			
8 mg Dexamethason in 100 ml NaCl 0,9 %			

	Temp (°C)	RR (mmHg)	Puls (min)	Gewicht (kg)
8 h				
20 h				

Nebenwirkung	Schwere (CTC)	Beginn	Ende
ECOG:			

Zyklus:

Tag: 2

Datum:

MEMO: Differenzialblutbild, Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, Kreatinin, Leberwerte, Gerinnung und U-Stix am Morgen vor Chemotherapie

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (h)	Uhrzeit	Hdz.
KCl 40 mmol	50	über Perfusor	24	8:00 h	
NaCl 0,9 %	1000		12	8:00 h	
Glukose 5 %	1000		12	20:00 h	

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (min)	Uhrzeit	Hdz.
125 mg Aprepitant oral				8:00 h	
NaCl 0,9 %	100	12 mg Dexamethason + 1 mg Granisetron	15	8:00 h	
Mannitol 10 %	250		30		
NaCl 0,9 %	250	_____ mg Cisplatin 20 mg/m ²	30		
Mannitol 10 %	250		30		
NaCl 0,9 %	250	_____ mg Etoposid 75 mg/m ²	60		
Glukose 5 %	500	6 mval Magnesium	60		
NaCl 0,9 %	100	_____ mg Mesna 240 mg/m ²	10		
NaCl 0,9 %	500	_____ mg Ifosamid 1200 mg/m ²	60		
NaCl 0,9 %	500	_____ mg Mesna 480 mg/m ²	12 h	Parallel mit Ifosamid beginnen	

Medikation	Infusion	Uhrzeit	Hdz.
Niedermolekulares Heparin s.c.		20:00 h	
Omeprazol 40 mg	100 ml NaCl 0,9 %, 15 min	20:00 h	
Bedarfsmedikation	Uhrzeit	Hdz.	Uhrzeit
Furosemid 20 mg i.v. bei Gewicht +1 kg; Alternative: 250 ml Mannitol 10 %			
8 mg Dexamethason in 100 ml NaCl 0,9 %			

	Temp (°C)	RR (mmHg)	Puls (min)	Gewicht (kg)
8 h				
20 h				

Nebenwirkung	Schwere (CTC)	Beginn	Ende
ECOG:			

Zyklus:

Tag: 3

Datum:

MEMO: Differenzialblutbild, Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, Kreatinin, Leberwerte, Gerinnung und U-Stix am Morgen vor Chemotherapie

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (h)	Uhrzeit	Hdz.
KCl 40 mmol	50	über Perfusor	24	8:00 h	
NaCl 0,9 %	1000		12	8:00 h	
Glukose 5 %	1000		12	20:00 h	

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (min)	Uhrzeit	Hdz.
125 mg Aprepitant oral				8:00 h	
NaCl 0,9 %	100	12 mg Dexamethason + 1 mg Granisetron	15	8:00 h	
Mannitol 10 %	250		30		
NaCl 0,9 %	250	_____ mg Cisplatin 20 mg/m ²	30		
Mannitol 10 %	250		30		
NaCl 0,9 %	250	_____ mg Etoposid 75 mg/m ²	60		
Glukose 5 %	500	6 mval Magnesium	60		
NaCl 0,9 %	100	_____ mg Mesna 240 mg/m ²	10		
NaCl 0,9 %	500	_____ mg Ifosfamid 1200 mg/m ²	60		
NaCl 0,9 %	500	_____ mg Mesna 480 mg/m ²	12 h	Parallel mit Ifosfamid beginnen	

Medikation	Infusion	Uhrzeit	Hdz.
Niedermolekulares Heparin s.c.		20:00 h	
Omeprazol 40 mg	100 ml NaCl 0,9 %, 15 min	20:00 h	
Bedarfsmedikation	Uhrzeit	Hdz.	Uhrzeit
Furosemid 20 mg i.v. bei Gewicht +1 kg; Alternative: 250 ml Mannitol 10 %			
8 mg Dexamethason in 100 ml NaCl 0,9 %			

	Temp (°C)	RR (mmHg)	Puls (min)	Gewicht (kg)
8 h				
20 h				

Nebenwirkung	Schwere (CTC)	Beginn	Ende
ECOG:			

Zyklus:

Tag: 4

Datum:

MEMO: Differenzialblutbild, Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, Kreatinin, Leberwerte, Gerinnung und U-Stix am Morgen vor Chemotherapie

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (h)	Uhrzeit	Hdz.
KCl 40 mmol	50	über Perfusor	24	8:00 h	
NaCl 0,9 %	1000		12	8:00 h	
Glukose 5 %	1000		12	20:00 h	

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (min)	Uhrzeit	Hdz.
125 mg Aprepitant oral				8:00 h	
NaCl 0,9 %	100	12 mg Dexamethason + 1 mg Granisetron	15	8:00 h	
Mannitol 10 %	250		30		
NaCl 0,9 %	250	_____ mg Cisplatin 20 mg/m ²	30		
Mannitol 10 %	250		30		
NaCl 0,9 %	250	_____ mg Etoposid 75 mg/m ²	60		
Glukose 5 %	500	6 mval Magnesium	60		
NaCl 0,9 %	100	_____ mg Mesna 240 mg/m ²	10		
NaCl 0,9 %	500	_____ mg Ifosfamid 1200 mg/m ²	60		
NaCl 0,9 %	500	_____ mg Mesna 480 mg/m ²	12 h	Parallel mit Ifosfamid beginnen	

Medikation	Infusion	Uhrzeit	Hdz.
Niedermolekulares Heparin s.c.		20:00 h	
Omeprazol 40 mg	100 ml NaCl 0,9 %, 15 min	20:00 h	
Bedarfsmedikation	Uhrzeit	Hdz.	Uhrzeit
Furosemid 20 mg i.v. bei Gewicht +1 kg; Alternative: 250 ml Mannitol 10 %			
8 mg Dexamethason in 100 ml NaCl 0,9 %			

	Temp (°C)	RR (mmHg)	Puls (min)	Gewicht (kg)
8 h				
20 h				

Nebenwirkung	Schwere (CTC)	Beginn	Ende
ECOG:			

Zyklus:

Tag: 5

Datum:

MEMO: Differenzialblutbild, Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, Kreatinin, Leberwerte, Gerinnung und U-Stix am Morgen vor Chemotherapie

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (h)	Uhrzeit	Hdz.
KCl 40 mmol	50	über Perfusor	24	8:00 h	
NaCl 0,9 %	1000		12	8:00 h	
Glukose 5 %	1000		12	20:00 h	

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (min)	Uhrzeit	Hdz.
125 mg Aprepitant oral				8:00 h	
NaCl 0,9 %	100	12 mg Dexamethason + 1 mg Granisetron	15	8:00 h	
Mannitol 10 %	250		30		
NaCl 0,9 %	250	_____ mg Cisplatin 20 mg/m ²	30		
Mannitol 10 %	250		30		
NaCl 0,9 %	250	_____ mg Etoposid 75 mg/m ²	60		
Glukose 5 %	500	6 mval Magnesium	60		
NaCl 0,9 %	100	_____ mg Mesna 240 mg/m ²	10		
NaCl 0,9 %	500	_____ mg Ifosamid 1200 mg/m ²	60		
NaCl 0,9 %	500	_____ mg Mesna 480 mg/m ²	12 h	Parallel mit Ifosamid beginnen	

Medikation	Infusion	Uhrzeit	Hdz.
Niedermolekulares Heparin s.c.		20:00 h	
Omeprazol 40 mg	100 ml NaCl 0,9 %, 15 min	20:00 h	
Bedarfsmedikation	Uhrzeit	Hdz.	Uhrzeit
Furosemid 20 mg i.v. bei Gewicht +1 kg; Alternative: 250 ml Mannitol 10 %			
8 mg Dexamethason in 100 ml NaCl 0,9 %			

	Temp (°C)	RR (mmHg)	Puls (min)	Gewicht (kg)
8 h				
20 h				

Nebenwirkung	Schwere (CTC)	Beginn	Ende
ECOG:			

Zyklus:

Tag: 6

Datum:

MEMO: Differenzialblutbild, Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, Kreatinin, Leberwerte morgens

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (h)	Uhrzeit	Hdz.
80 mg Aprepitant oral				8:00 h	
NaCl 0,9 %	100	8 mg Dexamethason	15	8:00 h	

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (h)	Uhrzeit	Hdz.
NaCl 0,9 %	1000		12	8:00 h	
Glukose 5 %	1000		12	20:00 h	

Medikation	Infusion	Uhrzeit	Hdz.
Niedermolekulares Heparin s.c.		20:00 h	
Omeprazol 40 mg	100 ml NaCl 0,9 %, 15 min	20:00 h	
Bedarfsmedikation	Uhrzeit	Hdz.	Uhrzeit
Furosemid 20 mg i.v. bei Gewicht +1 kg; Alternative: 250 ml Mannitol 10 %			
8 mg Dexamethason in 100 ml NaCl 0,9 %			

	Temp (°C)	RR (mmHg)	Puls (min)	Gewicht (kg)
8 h				
20 h				

Nebenwirkung	Schwere (CTC)	Beginn	Ende

ECOG:

Zyklus:

Tag: 7

Datum:

MEMO: Differenzialblutbild, Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, Kreatinin, Leberwerte morgens

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (h)	Uhrzeit	Hdz.
80 mg Aprepitant oral				8:00h	
NaCl 0,9 %	100	8 mg Dexamethason	15	8:00h	

Bedarfsmedikation	Uhrzeit	Hdz.	Uhrzeit	Hdz.
Furosemid 20 mg i.v. bei Gewicht +1 kg				

	Temp (°C)	RR (mmHg)	Puls (min)	Gewicht (kg)
bei Entlassung				

Nebenwirkung	Schwere (CTC)	Beginn	Ende

ECOG:

Kontrolle nach Chemotherapie			
Tage 10–14 Datum:			
Laborkontrolle: Differenzialblutbild, Na ⁺ , K ⁺ , Ca ²⁺ , Mg ²⁺ , Kreatinin, Leberwerte, Gerinnung, U-Stix			
EKG (nach Chemotherapieabschluss oder bei Symptomatik): Befund: _____			
Audiometrie (nach Chemotherapieabschluss oder bei Hörminderung): Befund: _____			
Nebenwirkung	Schwere (CTC)	Beginn	Ende
Temp.: _____ °C RR: ____/____ mmHg Puls: ____/min ECOG: _____ Gewicht: _____ kg Symptomorientierte körperliche Untersuchung:			
			Arztunterschrift

Nachsorge nach Chemotherapie			
Tage 17–21 Datum:			
Laborkontrolle: Differenzialblutbild, Na ⁺ , K ⁺ , Ca ²⁺ , Mg ²⁺ , Leberwerte, Kreatinin, Gerinnung, AFP, LDH, β-HCG, U-Stix			
EKG (nach Chemotherapieabschluss oder bei Symptomatik): Befund: _____			
Audiometrie (nach Chemotherapieabschluss oder bei Hörminderung): Befund: _____			
Nebenwirkung	Schwere (CTC)	Beginn	Ende
Temp.: _____ °C RR: ____/____ mmHg Puls: ____/min ECOG: _____ Gewicht: _____ kg Symptomorientierte körperliche Untersuchung:			
			Arztunterschrift

Cave:

- PEI-Schema hat ein Therapierisiko der febrilen Neutropenie >20 %
- Empfehlung der Primärprophylaxe mit G-CSF
- G-CSF Medikation:
(Filgrastim), Neupogen®:
1 Amp. Neupogen 30 (300 µg)/Tag s.c. o. i.v. bei KG <60 kg
1 Amp. Neupogen 48 (480 µg)/Tag s.c. o. i.v. bei KG >60 kg
oder
Pegyliertes G-CSF (Pegfilgrastim), Neulasta®:
Pro Chemotherapiezyklus einmalig 6 mg Dosis s.c.

- **Nebenwirkungen der G-CSF-Präparate:**
Muskel- und Knochenschmerzen
RR-Abfall

- **Wichtig:** Keine Stimulation während der Chemotherapie
Beginn Stimulation >24 h nach Chemotherapie

- **Therapiedauer bei Neutropenie:**
Kein Infektionsnachweis:
Therapie mit G-CSF beenden, wenn Neutrophile >500/µl für 2 Tage

Bei Infektionsnachweis:
Therapie mit G-CSF beenden, wenn Neutrophile >1500/µl für 2 Tage

19.2 Seminom Stadium I

19.2.1 Carboplatin – Monotherapie (AUC 7)

Carboplatin – Monotherapie (AUC 7)

Seminom Stadium I

1 Zyklus (keine Wiederholung!)

Patientenaufkleber

Kalkulierte Kreatinin-Clearance (GFR) nach Cockcroft und Gault:

Mann: $(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht (kg)} / [72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}] = /\text{min}$

Formel nach Calvert:

$\text{AUC 7 (mg)} = 7 \times (25 + \text{Kreatinin-Clearance})$

Größe:cm

Gewicht:kg

Kreatinin:mg/dl

Kreatinin-Clearance:ml/min

Carboplatin (AUC 7) Absolutdosis:mg

1 Zyklus!

Vor Beginn der Chemotherapie mit Docetaxel

- **Wichtig:** Aufklärung des Patienten vor Chemotherapie
- **Bei Hörminderung:** Audiometrie vor Chemotherapie
- **Labor:** Differenzialblutbild, Elektrolyte, Kreatinin, Leberwerte

Nebenwirkungsprofil Carboplatin (>10 %)

- Leukopenie, Thrombozytopenie
- Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Appetitlosigkeit
- Neurotoxizität mit peripherer Neuropathie und Hörverlust
- Hyperurikämie
- Allergische Reaktion
- Leberwerterhöhung (GOT, GPT, AP, Bilirubin)

Dosisanpassung**Blutbild:**

Thrombozyten $\geq 100.000/\mu\text{l}$ und Neutrophile $\geq 1000/\mu\text{l}$ und Leukozyten $\geq 3000/\mu\text{l}$	100 % Carboplatin
Thrombozyten $< 50.000/\mu\text{l}$ oder Neutrophile $< 500/\mu\text{l}$ oder Leukozyten $< 1000/\mu\text{l}$	kein Carboplatin

Nierenfunktion:

Kreatinin-Clearance (GFR) $< 40 \text{ ml/min}$	kein Carboplatin
---	------------------

Leberfunktion:

GOT, GPT $\leq 2,5$ facher Normwert	100 % Carboplatin
GOT oder GPT $> 2,5$ facher Normwert	nach Rücksprache

Neurologische Toxizität

Grad III-IV	kein Carboplatin
-------------	------------------

Zyklus: 1

Datum:.....

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (min)	Uhrzeit	Hdz.
Dexamethason 8 mg oral				8:00 h	
Granisetron 2 mg oral				8:00 h	
NaCl 0,9 %	500		30		
Glukose 5 %	500	_____ mg Carboplatin AUC 7	60		
NaCl 0,9 %	100		10		

Medikation		Hdz.
Dexamethason 8 mg oral	Tag 1 bis Tag 3 fortführen	Rezept
Bedarfsmedikation		Hdz.
Granisetron 2 mg		Rezept

Temp.: _____ °C RR: _____ / _____ mmHg Puls: _____ /min ECOG: _____

Aktuelles:

Nebenwirkungen

Aktuelle Medikation:

Arztunterschrift

Nachsorge nach Chemotherapie			
Zyklus 1	Tage 7–9	Datum.....	
Laborkontrolle: Differenzialblutbild, Kalium, Natrium, Leberwerte, Kreatinin			
Nebenwirkung	Schwere (CTC)	Beginn	Ende
Temp.: _____ °C RR: _____ / _____ mmHg Puls: _____ /min ECOG: _____			
Symptomorientierte körperliche Untersuchung:			
Arztunterschrift			

Knochenmetastasen

20.1 Bisphosphonat-Therapie mit Zoledronsäure (Zometa®) – 280

20.1 Bisphosphonat-Therapie mit Zoledronsäure (Zometa®)

Bisphosphonat-Therapie mit Zoledronsäure (Zometa®)

alle 4 Wochen _____

Patientenaufkleber

Kalkulierte Kreatinin-Clearance (GFR) nach Cockcroft und Gault:

Mann: $(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht (kg)} / [72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}] = \text{ml/min}$

Frau: $(140 - \text{Alter}) \times 0,85 \times \text{Gewicht (kg)} / [72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}] = \text{ml/min}$

Größe:cm

Gewicht:kg

Kreatinin:mg/dl

Kreatinin-Clearance:ml/min

Dosisreduktion:

Kreatinin-Clearance:	>60 ml/min	Dosis: 4,0 mg
Kreatinin-Clearance:	50–59 ml/min	Dosis: 3,5 mg
Kreatinin-Clearance:	40–49 ml/min	Dosis: 3,3 mg
Kreatinin-Clearance:	30–39 ml/min	Dosis: 3,0 mg
Kreatinin-Clearance:	<30 ml/min	kein Zometa

Dosis Zoledronsäure:mg

Zyklus-Nr.:

- **Wichtig:** Aufklärung des Patienten vor Bisphosphonat-Therapie
- **Zahnsanierung** vor Bisphosphonat-Therapie
- **Unterbrechung** bei kieferorthopädischen oder zahnärztlichen Eingriffe
- **Labor:** kleines Blutbild, Kreatinin, Elektrolyte, Kalzium, Phosphat, Magnesium

Nebenwirkungsprofil Zoledronsäure

Sehr häufige Nebenwirkungen (>10 %)

- Hypophosphatämie (meist nicht behandlungsbedürftig)

Häufige Nebenwirkungen (1–10 %)

- Grippeähnliche Symptome (Fieber, Müdigkeit, Schüttelfrost, Krankheitsgefühl)
- Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit
- Schmerzen (Knochenschmerzen, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, Kopfschmerzen)
- Nierenfunktionsstörung
- Anämie
- Konjunktivitis

Seltene Nebenwirkungen (>1 %)

- Aseptische Osteonekrose des Kieferknochens

Zyklus:

Datum:

Infusion	Menge (ml)	Medikamentenzusatz	Infusionszeit (min)	Uhrzeit
NaCl 0,9 %	100		10	
NaCl 0,9 %	100	Zoledronsäure _____ mg	15-30	
NaCl 0,9 %	100		10	

Begleitmedikation: Vitamin D + Kalzium

Temp.: _____ °C RR: _____/_____ mmHg Puls: _____/min
 ECOG: _____ Gewicht: _____ kg PSA: _____ ng/ml
 Aktuelles:

Aktuelle Medikation:

Arztunterschrift

Kontrolle nach Bisphosphonat-Therapie

Tage 7-14 Datum:

Laborkontrolle: kleines Blutbild, Kreatinin, Kalium, Natrium, Kalzium, Phosphat, Magnesium

Nebenwirkung	Schwere (CTC)	Beginn	Ende

Temp.: _____ °C RR: _____/_____ mmHg Puls: _____/min ECOG: _____

Symptomorientierte körperliche Untersuchung:

Arztunterschrift

Sektion V Patientenaufklärungsbögen

Kapitel 21	Harnblasentumor – 285
Kapitel 22	Postatakarzinom – 327
Kapitel 23	Nierentumor – 337
Kapitel 24	Hodentumor – 359
Kapitel 25	Knochenmetastasen – 375

Harnblasentumor

- 21.1 Fortgeschrittener Harnblasentumor – Erstlinientherapie – 286**
 - 21.1.1 Gemcitabin und Cisplatin – 286
 - 21.1.2 Methotrexat, Vinblastin, Epirubicin und Cisplatin – 291

- 21.2 Fortgeschrittener Harnblasentumor – Zweitlinientherapie – 297**
 - 21.2.1 Gemcitabin und Paclitaxel – 297
 - 21.2.2 Vinflunin (Javlor®) – 302

- 21.3 Fortgeschrittener Harnblasentumor – Drittlinientherapie – 306**
 - 21.3.1 Pemetrexed (ALIMTA®) – 306

- 21.4 Fortgeschrittener Harnblasentumor – Niereninsuffizienz – 310**
 - 21.4.1 Gemcitabin Monotherapie – 310
 - 21.4.2 Gemcitabin und Carboplatin – 314

- 21.5 Oberflächlicher Harnblasentumor – 319**
 - 21.5.1 Harnblaseninstillationstherapie mit Mitomycin – 319
 - 21.5.2 Harnblaseninstillationstherapie mit BCG – 323

21.1 Fortgeschrittener Harnblasentumor – Erstlinientherapie

21.1.1 Gemcitabin und Cisplatin

Patientenaufklärung

Chemotherapie mit Gemcitabin (Gemzar®) und Cisplatin

Patientenaufkleber

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bei Ihnen wurde ein fortgeschrittener Harnblasentumor oder ein Harnblasentumor mit Absiedlung von Tochtergeschwülsten (Metastasen) festgestellt. Aus diesem Grund empfehlen wir Ihnen eine Kombinationstherapie mit Gemcitabin und Cisplatin. Ein Behandlungszyklus dauert 21 Tage mit:

- Gabe von Gemcitabin (1200 mg/m²) an Tag 1 und Tag 8 und Gabe von Cisplatin (70 mg/m²) an Tag 2**

Welche Vorbereitungen sind vor der ersten Gabe notwendig?

Da es sich bei Cisplatin um eine potenziell herz- und gehörschädigende Substanz handelt, müssen alle Patienten vor der ersten Gabe eine Audiometrie (Gehörmessung) und ein EKG durchführen lassen.

Wie wird die Chemotherapie mit Gemcitabin und Cisplatin verabreicht?

Gemcitabin und Cisplatin sind in Deutschland zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Harnblasentumor zugelassen. An den Tagen 1 und 2 wird die Chemotherapie im Rahmen eines stationären Aufenthalts verabreicht. Sowohl Gemcitabin als auch Cisplatin werden als Infusion über die Vene gegeben. Vor und nach der Gabe des jeweiligen Medikaments sind weitere Infusionen notwendig, um eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr des Patienten zu gewährleisten. An Tag 2 wird Ihnen zusätzlich ein Blasenkatheter eingelegt (Ausnahme bei Patienten mit Ileum-Conduit), welcher am Folgetag wieder entfernt wird. In der Regel können die Patienten die Klinik am Vormittag des dritten Tages wieder verlassen. Die Gabe von Gemcitabin am Tag 8 wird ambulant durchgeführt. Bitte planen Sie insgesamt 3 Stunden Aufenthalt ein. Da die Substanz Cisplatin relativ häufig Übelkeit und Erbrechen auslösen kann, werden sie schon während der Therapie Aprepitant (Emend®) in Tablettenform und Infusionen mit Granisetron (Kevatril®) sowie zusätzlich Dexamethason (Fortecortin®) als Tablette erhalten, welche diese Nebenwirkungen erheblich reduzieren bzw. gänzlich verhindern können.

Wann sollte eine Chemotherapie mit Gemcitabin und Cisplatin nicht verabreicht werden?

Unter bestimmten Voraussetzungen sollte **Gemcitabin** nicht oder nur unter strenger Indikationsstellung angewandt werden. Dabei handelt es sich um Patienten, bei denen eine Untergruppe der weißen Blutkörperchen (neutrophile Granulozytenzahl <500/μl) oder die Zahl der Blutplättchen (Thrombozyten <50.000/μl) deutlich erniedrigt ist. Weiterhin sollte bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung sowie einer stark eingeschränkten Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate <30 ml/min) kein Gemcitabin verabreicht werden. Eine **Strahlentherapie** darf **nicht** gleichzeitig mit einer Gemcitabin-Therapie durchgeführt werden.

Cisplatin darf nicht bei einer eingeschränkten Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <45 ml/min) sowie bei einer Erniedrigung von weißen Blutkörperchen (Leukozyten $<3000/\mu\text{l}$) und Blutplättchen (Thrombozyten $<100.000/\mu\text{l}$) gegeben werden. Bei eingeschränktem Hörvermögen (besonders Hochfrequenzbereich), bestehender Knochenmarkschädigung, akuten Entzündungen und wenn es durch Cisplatin bereits zu einer Schädigung des Nervensystems gekommen ist, muss die Dosis reduziert oder auf die Gabe verzichtet werden.

Gemcitabin und Cisplatin dürfen darüber hinaus nicht bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber diesen Substanzen oder einem der Hilfsstoffe angewandt werden. Ihr betreuender Arzt wird daher regelmäßig Ihre aktuellen Blutwerte überprüfen. Sollte es im Laufe der Therapie zu Wassereinsparungen ins Gewebe kommen, darf nur eingeschränkt mit **Schleifendiuretika** (z. B. Lasix®) behandelt werden.

Welche Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind zu erwarten?

Substanzen, bei denen ebenfalls eine Schädigung der Nierenfunktion möglich ist, sollten nicht gleichzeitig mit Cisplatin gegeben werden. Dazu gehören bestimmte Antibiotika/Antimykotika (Aminoglykoside, Cephalosporine, Amphotericin B) und Entwässerungsmedikamente (Schleifendiuretika, z. B. Lasix®, die nur in reduzierter Dosis verabreicht werden sollten; alternativ kann eine Diurese mit Mannitol 10 % erwirkt werden). Eine Dosisanpassung von Medikamenten gegen erhöhte Harnsäure (z. B. Allopurinol) und gegen Krampfanfälle ist evtl. notwendig.

Welche Nebenwirkungen sind zu erwarten?

Gemcitabin:

Sehr häufige Nebenwirkungen (>10 %):

- Veränderungen des Blutbilds
 - Neutropenie (Erniedrigung einer speziellen Untergruppe der weißen Blutkörperchen)
 - Anämie (Blutarmut)
 - Thrombozytopenie (Erniedrigung der Blutplättchen mit erhöhter Blutungsneigung)
- Magen-, Leber- und Darmprobleme
 - Übelkeit und Erbrechen
 - Erhöhung von Leberwerten im Blut (Transaminasen, alkalische Phosphatase, Bilirubin)
- Erkrankungen der Nieren und Harnwege
 - Proteinausscheidung im Urin, Blut im Urin (sichtbar und nicht sichtbar)
- Atemnot
- Überempfindlichkeitsreaktionen (Hautausschlag, Juckreiz)
- Ödeme (Flüssigkeitseinlagerungen, vor allem in den Beinen)
- Neurosensorische Störungen (Gefühlsstörungen, vor allem in Händen und Füßen, Gehörschädigung, Sehstörungen, Krämpfe)
- Muskel-, Rücken- und Gelenkschmerzen
- Grippe-symptome: Schüttelfrost, Fieber, Husten, Schnupfen, Kopfschmerzen, Schwitzen, Schlafstörungen; Asthenie (allgemeine Schwäche, Ermüdbarkeit)

Häufige Nebenwirkungen (1–10 %):

- Fieberhafte Neutropenie (Erniedrigung einer speziellen Untergruppe der weißen Blutkörperchen mit Temperatur $>38,5^{\circ}\text{C}$), Fieber, Schüttelfrost
- Appetitlosigkeit, Obstipation (Verstopfung), Durchfall
- Mundschleimhautentzündungen (Stomatitis)
- Haarausfall

Cisplatin:**Sehr häufige Nebenwirkungen (>10 %):**

- Veränderungen des Blutbilds
 - Leukopenie/Neutropenie (Erniedrigung der Gesamtzahl und einer speziellen Untergruppe der weißen Blutkörperchen)
 - Anämie (Blutarmut)
 - Thrombozytopenie (Erniedrigung der Blutplättchen mit erhöhter Blutungsneigung)
- Magen-, Leber- und Darmprobleme
 - Übelkeit, Erbrechen, Durchfall (mit Flüssigkeitsverlust), Appetitverlust, Bauchschmerzen
- Erkrankungen der Nieren und Harnwege
 - Akutes Nierenversagen
 - Hyperurikämie (erhöhte Blutharnstoffwerte)
- Hörstörungen, Tinnitus (Ohrgeräusche)

Häufige Nebenwirkungen (1–10 %):

- Erhöhung der Bluteisenwerte
- Hypercholesterinämie (Erhöhung der Blutfettwerte)
- Periphere Polyneuropathien (Nervenschädigungen), oft irreversibel
 - Parästhesien (Empfindungsstörungen), Verlust von Sehnenreflexen
 - Schmerzen, Krämpfe, Muskelschwäche, Bewegungseinschränkungen
 - Geschmacksverlust, Hör-/Sehverlust
- Taubheit
- Schwindel, Schwäche, Müdigkeit, Unwohlsein
- Ödeme, Venenreizungen und -entzündungen, Rötungen oder Geschwüre an der Einstichstelle

Zytostatika können prinzipiell die Bildung von Samenzellen verhindern oder stören. Damit keine Befruchtung von Eizellen mit fehlgebildeten Samenzellen erfolgt, empfehlen wir die Einhaltung von Verhütungsmaßnahmen bis 6 Monate nach Beendigung der Chemotherapie.

Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen:

Gemcitabin und Cisplatin können leichte bis mäßige Müdigkeit auslösen. Daher kann das Reaktionsvermögen soweit beeinträchtigt sein, dass die Fähigkeit zum Autofahren und Bedienen von Maschinen betroffen ist.

Ärztliche Maßnahmen bzw. Medikamentengabe als Folge von Nebenwirkungen:

In einigen Fällen können Nebenwirkungen wie z. B. verminderte Leberfunktion, Verschlechterung der Nierenfunktion, Abfall von weißen Blutkörperchen und Gefühlsstörungen auftreten, die zu einer Reduzierung der verabreichten Dosis führen. Bei ausgeprägten Nebenwirkungen müssen die Substanzen Gemcitabin bzw. Cisplatin eventuell abgesetzt werden. Daher ist es wichtig, dass Sie uns alle Nebenwirkungen mitteilen, damit wir entsprechende Dosisanpassungen durchführen können.

Beim Auftreten anderer Nebenwirkungen, wie z. B. Übelkeit, Überempfindlichkeitsreaktionen, Flüssigkeitseinlagerungen, Schwäche oder Blutarmut, können wir mit einer Gabe von Medikamenten oder durch Verabreichung einer Bluttransfusion entgegenwirken. Bitte teilen Sie uns daher alle beobachteten Nebenwirkungen mit.

Sehr selten kann das Medikament ins umliegende Gewebe austreten (Paravasat) und unerwünschte Reaktionen hervorrufen, die durch Ihren betreuenden Arzt gezielt behandelt werden müssen.

Sollten eine dieser oder andere Nebenwirkungen auftreten, können Sie sich selbstverständlich jederzeit an uns wenden. (Tel.: oder Notfalldienst nachts:). Beim Auftreten schwerer Nebenwirkungen kann ein stationärer Krankenhausaufenthalt notwendig werden.

Anmerkungen zum Ablauf:

Um Ihnen den Aufenthalt in unserer Klinik so angenehm und kurz wie möglich zu gestalten, bitten wir Sie um Ihre Unterstützung:

Bitte faxen Sie uns **einen Tag vor jeder neuen Chemotherapie** folgende aktuelle Blutwerte zu, die in aller Regel bei Ihrem Hausarzt oder Urologen abgenommen werden:

Kreatinin, Natrium, Kalium, GOT, GPT, alkalische Phosphatase, Bilirubin, großes Blutbild

Faxnummer:

Bei Rückfragen stehen wir Ihnen unter der Telefonnummer zur Verfügung.

Vielen Dank für Ihre Mithilfe und mit den besten Wünschen für eine gute Zusammenarbeit und eine erfolgreiche Behandlung,

Ihr Klinik-Team

Patientenaufklärung

Gemcitabin (Gemzar®) und Cisplatin

Patientenaufkleber

Chemotherapieschema:

- Gabe von Gemcitabin (1200 mg/m²) an Tag 1 und Tag 8 und Gabe von Cisplatin (70 mg/m²) an Tag 2
- _____

Ärztliche Anmerkungen zum Aufklärungsgespräch:

(Ort, Datum, Uhrzeit)

(Unterschrift der Ärztin / des Arztes)

- Über die geplante Chemotherapie sowie evtl. auftretende Nebenwirkungen wurde ich in einem Aufklärungsgespräch mit Frau/Herrn Dr. _____ ausführlich informiert. Dabei konnte ich alle mir wichtig erscheinenden Fragen über Art und Bedeutung der Behandlung, über Risiken und mögliche Komplikationen sowie über Neben- und Folgeeingriffe und deren Risiken stellen.
- Ich habe die Patienteninformation (Seiten 1 bis 4) erhalten und den Inhalt verstanden.
- Ich habe **keine weiteren Fragen**, fühle mich **genügend informiert** und **willige** hiermit nach **ausreichender Bedenkzeit** in die geplante Chemotherapie **ein**. Mit erforderlichen, auch unvorhersehbaren Erweiterungen der Behandlung bin ich ebenfalls einverstanden.

(Ort, Datum, Uhrzeit)

(Unterschrift des Patienten)

21.1.2 Methotrexat, Vinblastin, Epirubicin und Cisplatin

Patientenaufklärung

Chemotherapie mit Methotrexat, Vinblastin, Epirubicin und Cisplatin (MVEC)

Patientenaufkleber

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bei Ihnen wurde ein fortgeschrittener Harnblasentumor oder ein Harnblasentumor mit Absiedlung von Tochtergeschwülsten (Metastasen) festgestellt. Aus diesem Grund empfehlen wir Ihnen eine Kombinationstherapie mit Methotrexat, Vinblastin, Epirubicin und Cisplatin. Ein Behandlungszyklus dauert 28 Tage mit:

○ **Gabe von Methotrexat (30 mg/m²) an den Tagen 1, 15, 22**

Gabe von Vinblastin (3 mg/m²) an den Tagen 2, 15, 22

Gabe von Epirubicin (30 mg/m²) an Tag 2

Gabe von Cisplatin (70 mg/m²) an Tag 2

○

Welche Vorbereitungen sind vor der ersten Gabe notwendig?

Da es sich bei Cisplatin um eine potenziell herz- und gehörschädigende Substanz handelt, müssen alle Patienten vor der ersten Gabe eine Audiometrie (Gehörmessung) und ein EKG durchführen lassen. Epirubicin verlangt regelmäßige EKG- und Ultraschallkontrollen während der Therapie.

Wie wird die Chemotherapie mit Methotrexat, Vinblastin, Epirubicin und Cisplatin verabreicht?

Die Kombinationschemotherapie mit Methotrexat, Vinblastin, Epirubicin und Cisplatin ist in Deutschland zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Blasenentumor zugelassen. An den Tagen 1 und 2 wird die Chemotherapie im Rahmen eines stationären Aufenthalts verabreicht. Alle vier Medikamente werden über die Vene oder über einen zentralen Venenkatheter gegeben: Vinblastin als Bolusinjektion, Epirubicin, Cisplatin und Methotrexat als Infusion. Vor und nach der Gabe des jeweiligen Medikaments sind weitere Infusionen notwendig, um die Verträglichkeit zu verbessern, Nebenwirkungen abzumildern und eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr des Patienten zu gewährleisten. An Tag 2 wird Ihnen zusätzlich ein Blasenkatheeter eingelegt (Ausnahme bei Patienten mit Ileum-Conduit), welcher am Folgetag wieder entfernt wird. In der Regel können die Patienten die Klinik am Vormittag des dritten Tages wieder verlassen. Die Gabe von Methotrexat und Vinblastin an den Tagen 15 und 22 wird ambulant durchgeführt. Bitte planen Sie insgesamt 3 Stunden Aufenthalt ein. Da die Substanz Cisplatin relativ häufig Übelkeit und Erbrechen auslösen kann, werden sie schon zu Beginn eines jeden Therapiezyklus Tabletten (Wirkstoffe: Aprepitant und Dexamethason) und Infusionen (Wirkstoff: Granisetron) erhalten, welche diese Nebenwirkungen erheblich reduzieren bzw. gänzlich verhindern können.

Wann sollte eine Chemotherapie mit Methotrexat, Vinblastin, Epirubicin und Cisplatin nicht gegeben werden? Welche Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind zu erwarten?

Unter bestimmten Voraussetzungen sollten die Medikamente nicht oder nur unter strenger Indikationsstellung angewandt werden. Grundsätzlich darf keines der vier Medikamente gegeben werden, wenn eine Überempfindlichkeit gegen den jeweiligen Wirkstoff oder die jeweiligen Hilfsstoffe besteht.

Methotrexat sollte nicht angewandt werden bei aktiven Infekten, Mundschleimhautentzündung, Geschwüren im Magen-Darm-Trakt, schwerer Leberfunktionsstörung sowie einer eingeschränkten Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate <60 ml/min), erhöhtem Alkoholkonsum, Immunschwäche, Störung der Blutbildung (durch vorhergehende Chemo- oder Strahlentherapie) sowie in der Stillzeit. Das Medikament darf nicht oder nur unter strenger Aufsicht gleichzeitig verabreicht werden mit: Betäubungsmitteln auf Stickoxidbasis, L-Asparaginase, Colestyramin, Sulfonamiden, Trimethoprim/Sulfamethoxazol, folsäurehaltigen Vitaminpräparaten, leberschädigenden Medikamenten (z. B. Azathioprin, Leflunomid, Retinoide, Sulfasalazin), Kortikosteroiden bei Patienten mit Herpes zoster, Mercaptopurin, bestimmten Schmerzmedikamenten (nichtsteroidale Antiphlogistika), Tetrazyklinen, Penicillinen, Phenytoin, Pyrimethamin, Procarbazin, Magenschutzmedikamenten (z. B. Omeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol), Strahlentherapie, Theophyllin, Arzneimitteln, die die Methotrexatbindung an Eiweiß beeinflussen (z. B. Amidopyrinderivate, Para-Aminobenzoesäure, Barbiturate, Doxorubicin, orale Verhütungsmittel, Phenylbutazon, Probenecid, Salizylate, Tranquilizer), Para-Aminohippursäure, Probenecid, Cisplatin. Vorsicht ist bei Bluttransfusionen während der Therapie geboten.

Vinblastin darf nicht gegeben werden bei vorbestehenden neuromuskulären Erkrankungen, Erniedrigung einer Untergruppe der weißen Blutkörperchen (Granulozyten) oder der Blutplättchen (Thrombozyten), die nicht auf die Tumorerkrankung oder eine chronische Immun-Thrombozytopenie (Morbus Werlhof) zurückzuführen ist, akuten Infekten, schwerer Leberfunktionsstörung sowie nach einer Bestrahlung der Leber.

Vinblastin schwächt die Wirkung von Phenytoin und Digoxin ab. Eine gleichzeitige Gabe von Mitomycin C kann eine Lungenentzündung auslösen und die Lunge schädigen, Kombination mit Bleomycin kann zum Raynaud-Syndrom (Gefäßspasmen) führen. Vinblastin kann die Hautreaktion durch Sonneneinstrahlung und Strahlentherapie verstärken, die Wirkung von harnsäuresenkenden Medikamenten kann abgeschwächt werden (z. B. Probenecid, Allopurinol), das Entwässerungsmedikament Furosemid sollte ebenfalls nicht mit Vinblastin gegeben werden.

Epirubicin darf keine Verwendung finden bei schweren Knochenmarkschäden nach vorhergehender Chemo- oder Bestrahlungstherapie, bei Patienten, die bereits die Höchstdosis von anderen Wirkstoffen der gleichen Gruppe erhielten (z. B. Daunorubicin, Doxorubicin), bei eingeschränkter Herzfunktion, akuten Infekten sowie in der Stillzeit.

Cimetidin, Dexverapamil, Dexrazoxan, Docetaxel, Interferon α -2a, Paclitaxel und Chinin zeigen Wechselwirkungen mit Epirubicin. Daneben sollten leberschädigende Begleitmedikamente vermieden werden. Die gleichzeitige Gabe von anderen Zytostatika, Sulfonamiden, Chloramphenicol, Diphenylhydantoin, Amidopyridinderivaten und antiretroviralen Arzneimitteln verstärkt die knochenmarkschädigende Wirkung von Epirubicin. Die herzscheidigende Wirkung kann u. a. durch Kalziumkanalblocker, 5-Fluorouracil, Cyclophosphamid, Cisplatin oder Taxane sowie durch eine vorhergehende oder begleitende Bestrahlung des Mediastinums ausgeprägter sein.

Cisplatin soll nicht bei einer eingeschränkten Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <45 ml/min), einer Erniedrigung der weißen Blutkörperchen (Leukozyten $<3000/\mu\text{l}$) und/oder der Blutplättchen (Thrombozyten $<100.000/\mu\text{l}$) gegeben werden. Bei eingeschränktem Hörvermögen (besonders im Hochfrequenzbereich), bestehender Knochenmarkschädigung, akuten Entzündungen und wenn es durch Cisplatin bereits zu einer Schädigung des Nervensystems gekommen ist, muss die Dosis reduziert oder auf die Gabe verzichtet werden.

Substanzen bei denen ebenfalls eine Schädigung der Nierenfunktion möglich ist, sollten nicht gleichzeitig mit Cisplatin gegeben werden. Dazu gehören bestimmte Antibiotika und Antimykotika (Aminoglykoside, Cephalosporine, Amphotericin B). Gleiches gilt für Entwässerungsmedikamente (Schleifendiuretika, z. B. Lasix®). Sie sollten nur in reduzierter Dosis verabreicht werden, alternativ kann eine Diurese mit Mannitol 10% erwirkt werden. Eine Dosisanpassung von Medikamenten gegen erhöhte Harnsäure (z. B. Allopurinol) und gegen Krampfanfälle ist evtl. notwendig.

Welche Nebenwirkungen sind zu erwarten?

Methotrexat:

Sehr häufige Nebenwirkungen (>10 %):

- Leukopenie (Erniedrigung der Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen)
- Thrombozytopenie (Erniedrigung der Blutplättchen mit erhöhter Blutungsneigung)
- Stomatitis (Entzündung der Mundschleimhaut), Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Anorexie (Appetitverlust)
- Leber- und Gallenblasenfunktionsstörung (Erhöhung von GOT, GPT, alkalischer Phosphatase, Bilirubin)
- Nierenfunktionsstörung (Erniedrigung der Kreatinin-Clearance)

Häufige Nebenwirkungen (1–10 %):

- Herpes zoster
- Anämie (Blutarmut), Panzytopenie (Mangel aller Blutzellen), Agranulozytose (starke Erniedrigung einer speziellen Untergruppe der weißen Blutkörperchen)
- Kopfschmerzen, Müdigkeit, Benommenheit
- Lungengewebzentzündung (interstitielle Pneumonitis, Alveolitis)
- Durchfall
- Exantheme (Ausschläge), Erytheme (Rötungen der Haut), Juckreiz

Vinblastin

Keine sehr häufigen Nebenwirkungen (>10 %)

Häufige Nebenwirkungen (1–10 %):

- Übelkeit, Erbrechen, Anorexie (Appetitverlust)
- Leukopenie/Granulozytopenie (Erniedrigung der Gesamtzahl und/oder einer speziellen Untergruppe der weißen Blutkörperchen)
- Parästhesien (Missempfindungen, Gefühlsstörungen), Ausfall von Sehnenreflexen

Epirubicin:**Sehr häufige Nebenwirkungen (>10%):**

- Haarausfall
- Mundschleimhautentzündungen (mit Blutungen, Geschwüren, Schmerzen, Brennen)

Häufige Nebenwirkungen (1–10 %):

- Veränderungen des Blutbildes
 - Leukopenie/Granulozytopenie/Neutropenie (Erniedrigung der Gesamtzahl und/oder spezieller Untergruppen der weißen Blutkörperchen)
 - Anämie (Blutarmut)
 - Thrombozytopenie (Erniedrigung der Blutplättchen mit erhöhter Blutungsneigung)
- Fieber, Infektionen, Hitzewallungen
- Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Dehydratation (Flüssigkeitsverlust), Anorexie (Appetitverlust), Bauchschmerzen, Speiseröhrentzündung, Verfärbung der Mundschleimhaut
- Rötungen, Gefäßentzündungen/-vernarbungen im Bereich der Infusionsvene
- Herzrhythmusstörungen (EKG-Veränderungen, Herzrasen, Arrhythmien)

Cisplatin:**Sehr häufige Nebenwirkungen (>10 %):**

- Veränderungen des Blutbilds
 - Leukopenie/Neutropenie (Erniedrigung der Gesamtzahl und/oder einer speziellen Untergruppe der weißen Blutkörperchen)
 - Anämie (Blutarmut)
 - Thrombozytopenie (Erniedrigung der Blutplättchen mit erhöhter Blutungsneigung)
- Magen-, Leber- und Darmprobleme
 - Übelkeit, Erbrechen, Durchfall (mit Flüssigkeitsverlust)
 - Appetitverlust, Bauchschmerzen
- Erkrankungen der Nieren und Harnwege
 - Akutes Nierenversagen
 - Hyperurikämie (erhöhte Blutharnstoffwerte)
- Hörstörungen, Tinnitus (Ohrgeräusche)

Häufige Nebenwirkungen (1–10 %):

- Hypercholesterinämie (Erhöhung der Blutfettwerte)
- Periphere Polyneuropathien (Nervenschädigungen), oft irreversibel
 - Parästhesien (Empfindungsstörungen), Verlust von Sehnenreflexen
 - Schmerzen, Krämpfe, Muskelschwäche, Bewegungseinschränkungen
 - Geschmacksverlust, Hör-/Sehverlust
- Taubheit, Schwindel
- Schwäche, Müdigkeit, Unwohlsein
- Ödeme, Venenreizungen und -entzündungen, Rötungen oder Geschwüre an der Einstichstelle

Zytostatika können prinzipiell die Bildung von Samenzellen verhindern oder stören. Damit keine Befruchtung von Eizellen mit fehlgebildeten Samenzellen erfolgt, empfehlen wir die Einhaltung von Verhütungsmaßnahmen bis 6 Monate nach Beendigung der Chemotherapie.

Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen:

Methotrexat, Vinblastin, Epirubicin und Cisplatin können alle direkt oder über Nebenwirkungen jeweils das Reaktionsvermögen soweit beeinträchtigen, dass die Fähigkeit zum Autofahren oder Bedienen von Maschinen betroffen ist.

Ärztliche Maßnahmen bzw. Medikamentengabe als Folge von Nebenwirkungen:

In einigen Fällen können Nebenwirkungen wie z. B. verminderte Leberfunktion, Verschlechterung der Nierenfunktion, Abfall von weißen Blutkörperchen und Gefühlsstörungen, Herzrhythmusstörungen, Entzündungen auftreten, die zu einer Reduzierung der verabreichten Dosis führen. Bei ausgeprägten Nebenwirkungen müssen die einzelnen Substanzen eventuell abgesetzt werden. Daher ist es wichtig, dass Sie uns alle Nebenwirkungen mitteilen, damit wir entsprechende Dosisanpassungen durchführen können.

Beim Auftreten anderer Nebenwirkungen, wie z. B. Übelkeit, Überempfindlichkeitsreaktionen, Flüssigkeitseinlagerungen, Schwäche oder Blutarmut, können wir mit einer Gabe von Medikamenten oder durch Verabreichung einer Bluttransfusion entgegenwirken. Bitte teilen Sie uns daher alle beobachteten Nebenwirkungen mit.

Sehr selten kann das Medikament ins umliegende Gewebe austreten (Paravasat) und unerwünschte Reaktionen hervorrufen, die durch Ihren betreuenden Arzt gezielt behandelt werden müssen.

Sollten eine dieser oder andere Nebenwirkungen auftreten, können Sie sich selbstverständlich jederzeit an uns wenden. (Tel.: oder Notfalldienst nachts:). Beim Auftreten schwerer Nebenwirkungen kann ein stationärer Krankenhausaufenthalt notwendig werden.

Anmerkungen zum Ablauf:

Um Ihnen den Aufenthalt in unserer Klinik so angenehm und kurz wie möglich zu gestalten, bitten wir Sie um Ihre Unterstützung:

Bitte faxen Sie uns **einen Tag vor jeder neuen Chemotherapie** folgende aktuelle Blutwerte zu, die in aller Regel bei Ihrem Hausarzt oder Urologen abgenommen werden:

**Kreatinin, Natrium, Kalium, GOT, GPT, alkalische Phosphatase, Bilirubin,
Differenzialblutbild**

Faxnummer:

Bei Rückfragen stehen wir Ihnen unter der Telefonnummer zur Verfügung.

Vielen Dank für Ihre Mithilfe und mit den besten Wünschen für eine gute Zusammenarbeit und eine erfolgreiche Behandlung,

Ihr Klinik-Team

Patientenaufklärung

Chemotherapie mit Methotrexat, Vinblastin, Epirubicin und Cisplatin (MVEC)

Patientenaufkleber

Chemotherapieschema:

Gabe von Methotrexat (30 mg/m²) an den Tagen 1, 15, 22

Gabe von Vinblastin (3 mg/m²) an den Tagen 2, 15, 22

Gabe von Epirubicin (30 mg/m²) an Tag 2

Gabe von Cisplatin (70 mg/m²) an Tag 2

Ärztliche Anmerkungen zum Aufklärungsgespräch:

(Ort, Datum, Uhrzeit)

(Unterschrift der Ärztin / des Arztes)

Über die geplante Chemotherapie sowie evtl. auftretende Nebenwirkungen wurde ich in einem Aufklärungsgespräch mit Frau/Herrn Dr. _____ ausführlich informiert. Dabei konnte ich alle mir wichtig erscheinenden Fragen über Art und Bedeutung der Behandlung, über Risiken und mögliche Komplikationen sowie über Neben- und Folgeeingriffe und deren Risiken stellen.

Ich habe die Patienteninformation (Seiten 1 bis 5) erhalten und den Inhalt verstanden.

Ich habe **keine weiteren Fragen**, fühle mich **genügend informiert** und **willige** hiermit nach **ausreichender Bedenkzeit** in die geplante Chemotherapie **ein**. Mit erforderlichen, auch unvorhersehbaren Erweiterungen der Behandlung bin ich ebenfalls einverstanden.

(Ort, Datum, Uhrzeit)

(Unterschrift des Patienten)

21.2 Fortgeschrittener Harnblasentumor – Zweitlinientherapie

21.2.1 Gemcitabin und Paclitaxel

Patientenaufklärung

Chemotherapie mit Paclitaxel und Gemcitabin

Patientenaufkleber

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bei Ihnen wurde ein fortgeschrittener Harnblasentumor oder ein Harnblasentumor mit Absiedlung von Tochtergeschwülsten (Metastasen) festgestellt. Aus diesem Grund empfehlen wir Ihnen eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel und Gemcitabin. Ein Behandlungszyklus dauert 21 Tage mit:

- **Gabe von Paclitaxel (175 mg/m²) an Tag 1 und Gabe von Gemcitabin (1000 mg/m²) an Tag 1 und Tag 8)**
- _____

Wie wird die Chemotherapie mit Paclitaxel und Gemcitabin verabreicht?

Im Rahmen eines stationären Aufenthalts werden am Tag 1 Paclitaxel und Gemcitabin als Infusion über die Vene verabreicht. Vor und nach der Gabe des jeweiligen Chemotherapeutikums sind weitere Infusionen notwendig, mit denen Zusatzmedikamente zur besseren Verträglichkeit und weitere Flüssigkeit zur Spülung verabreicht werden. Am Tag 1 wird Ihnen zusätzlich ein Blasenkatheter eingelegt (Ausnahme bei Patienten mit Ileum-Conduit), welcher am Tag 2 wieder entfernt wird. In der Regel können die Patienten die Klinik am Vormittag des zweiten Tages wieder verlassen. Die Gabe von Gemcitabin am Tag 8 wird ambulant durchgeführt. Bitte planen Sie an diesem Tag insgesamt 3 Stunden Aufenthalt ein. Vor Beginn und während der Therapie mit Paclitaxel und Gemcitabin werden EKG und Blutdruckmessungen durchgeführt. Die Blutdruckkontrollen erfolgen engmaschiger während der Infusion von Paclitaxel, um eine mögliche Verlangsamung des Herzrhythmus kontrollieren zu können. Zusätzlich sind regelmäßige Laborkontrollen notwendig, über die Sie Ihr betreuender Arzt jeweils informieren wird.

Wann sollte eine Chemotherapie mit Paclitaxel und Gemcitabin nicht gegeben werden?

Unter bestimmten Voraussetzungen sollten sowohl **Paclitaxel** als auch **Gemcitabin** nicht oder nur unter strenger Indikationsstellung angewandt werden. Dabei handelt es sich um Patienten, bei denen eine Untergruppe der weißen Blutkörperchen (neutrophile Granulozytenzahl <500/μl) oder die Zahl der Blutplättchen (Thrombozyten <50.000/μl) deutlich erniedrigt ist. Weiterhin sollte bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung sowie einer stark eingeschränkten Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate <30 ml/min für Gemcitabin und <45 ml/min für Paclitaxel) keines der Medikamente verabreicht werden. Eine **Strahlentherapie** darf **nicht gleichzeitig** mit einer Therapie mit Paclitaxel und Gemcitabin durchgeführt werden.

Paclitaxel darf darüber hinaus nicht bei schweren neurologischen Nebenwirkungen/Nervenstörungen (CTCAE Grad III oder IV), bestehender Knochenmarkschädigung oder akuten Entzündungen angewandt werden. Gleiches gilt bei bestehenden Störungen des Herzreizleitungssystems, da Gefahr einer Bradykardie (verlangsamter Herzrhythmus) besteht. Wenn es bereits durch Paclitaxel zu einer Schädigung des Nervensystems gekommen ist, muss die Dosis reduziert oder auf die Gabe verzichtet werden.

Paclitaxel und Gemcitabin dürfen darüber hinaus nicht bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber diesen Substanzen oder einem der Hilfsstoffe angewandt werden. Ihr betreuender Arzt wird daher regelmäßig Ihre aktuellen Blutwerte überprüfen.

Welche Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind zu erwarten?

Der Stoffwechselweg von Paclitaxel wird teilweise von Cytochrom-P450-Isoenzymen (Stoffwechseleiweißgruppe) beeinflusst. Substanzen, die diese Isoenzyme wiederum beeinflussen, sollten nur mit Vorsicht gleichzeitig neben Paclitaxel verabreicht werden (z. B. Erythromycin, Fluoxetin, Gemfibrozil oder Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Efavirenz, Nevirapin).

Welche Nebenwirkungen sind zu erwarten?

Gemcitabin:

Sehr häufige Nebenwirkungen (>10 %):

- Veränderungen des Blutbilds
 - Neutropenie (Erniedrigung einer speziellen Untergruppe der weißen Blutkörperchen)
 - Anämie (Blutarmut)
 - Thrombozytopenie (Erniedrigung der Blutplättchen mit erhöhter Blutungsneigung)
- Magen-, Leber- und Darmprobleme
 - Übelkeit und Erbrechen
 - Erhöhung von Leberwerten im Blut (Transaminasen, alkalische Phosphatase, Bilirubin)
- Erkrankungen der Nieren und Harnwege
 - Proteinausscheidung im Urin
 - Blut im Urin (sichtbar und nicht sichtbar)
- Atemnot
- Überempfindlichkeitsreaktionen (Hautausschlag, Juckreiz)
- Ödeme (Flüssigkeitseinlagerungen, vor allem in den Beinen)
- Neurosensorische Störungen (Gefühlsstörungen, vor allem in Händen und Füßen, Gehörschädigung, Sehstörungen, Krämpfe)
- Asthenie (allgemeine Schwäche, Ermüdbarkeit)
- Muskel-, Rücken- und Gelenkschmerzen
- Grippesymptome: Schüttelfrost, Fieber, Husten, Schnupfen, Kopfschmerzen, Schwitzen, Schlafstörungen

Häufige Nebenwirkungen (1–10 %):

- Fieberhafte Neutropenie (Erniedrigung einer speziellen Untergruppe der weißen Blutkörperchen mit Temperatur > 38,5 °C)
- Appetitlosigkeit
- Obstipation (Verstopfung), Durchfall
- Fieber, Schüttelfrost
- Mundschleimhautentzündungen (Stomatitis)
- Haarausfall

Paclitaxel:**Sehr häufige Nebenwirkungen (>10 %):**

- Veränderungen des Blutbilds
 - Leukopenie/Neutropenie (Erniedrigung der Gesamtzahl und/oder einer speziellen Untergruppe der weißen Blutkörperchen)
 - Anämie (Blutarmut)
 - Thrombozytopenie (Erniedrigung der Blutplättchen mit erhöhter Blutungsneigung)
- Magen-, Leber- und Darmprobleme
 - Übelkeit und Erbrechen, Durchfälle, Schleimhautentzündungen
 - Erhöhung von Leberwerten im Blut (Transaminasen, alkalische Phosphatase)
- Haarausfall
- Periphere (sensorische) Neurotoxizität (Gefühlsstörungen, vor allem in Händen und Füßen, Taubheits- und Kribbelgefühl)
- Muskel- und Gelenkschmerzen
- Infektionen
- Hypotonie (niedriger Blutdruck)
- Überempfindlichkeitsreaktionen (Flush: Gesichtsrötung, Hautausschlag)

Häufige Nebenwirkungen (1–10 %):

- Bradykardie (verlangsamter Herzrhythmus)
- Vorübergehende Nagel- und Hautveränderungen
- Reaktionen an der Injektionsstelle (Ödem, Schmerzen, Rötung, Entzündung, Verhärtung)

Zytostatika können prinzipiell die Bildung von Samenzellen verhindern oder stören. Damit keine Befruchtung von Eizellen mit fehlgebildeten Samenzellen erfolgt, empfehlen wir die Einhaltung von Verhütungsmaßnahmen bis 6 Monate nach Beendigung der Chemotherapie.

Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen:

Paclitaxel und Gemcitabin können leichte bis mäßige Müdigkeit auslösen. Daher kann das Reaktionsvermögen soweit beeinträchtigt sein, dass die Fähigkeit zum Autofahren oder Bedienen von Maschinen betroffen ist.

Ärztliche Maßnahmen bzw. Medikamentengabe als Folge von Nebenwirkungen:

In einigen Fällen können Nebenwirkungen wie z. B. verminderte Leberfunktion, Verschlechterung der Nierenfunktion, Abfall von weißen Blutkörperchen und Gefühlsstörungen auftreten, die zu einer Reduzierung der verabreichten Dosis führen. Bei ausgeprägten Nebenwirkungen müssen die Substanzen Paclitaxel bzw. Gemcitabin eventuell abgesetzt werden. Daher ist es wichtig, dass Sie uns alle Nebenwirkungen mitteilen, damit wir entsprechende Dosisanpassungen durchführen können.

Beim Auftreten anderer Nebenwirkungen, wie z. B. Übelkeit, Überempfindlichkeitsreaktionen, Flüssigkeitseinlagerungen, Schwäche oder Blutarmut, können wir mit einer Gabe von Medikamenten oder durch Verabreichung einer Bluttransfusion entgegenwirken. Bitte teilen Sie uns daher alle beobachteten Nebenwirkungen mit.

Sehr selten kann das Medikament ins umliegende Gewebe austreten (Paravasat) und unerwünschte Reaktionen hervorrufen, die durch Ihren betreuenden Arzt gezielt behandelt werden müssen.

Sollten eine dieser oder andere Nebenwirkungen auftreten, können Sie sich selbstverständlich jederzeit an uns wenden. (Tel.: oder Notfalldienst nachts:). Beim Auftreten schwerer Nebenwirkungen kann ein stationärer Krankenhausaufenthalt notwendig werden.

Anmerkungen zum Ablauf:

Um Ihnen den Aufenthalt in unserer Klinik so angenehm und kurz wie möglich zu gestalten, bitten wir Sie um Ihre Unterstützung:

Bitte faxen Sie uns **einen Tag vor jeder neuen Chemotherapie** folgende aktuelle Blutwerte zu, die in aller Regel bei Ihrem Hausarzt oder Urologen abgenommen werden:

**Kreatinin, Natrium, Kalium, GOT, GPT, alkalische Phosphatase, Bilirubin,
großes Blutbild**

Faxnummer:

Bei Rückfragen stehen wir Ihnen unter zur Verfügung.

Vielen Dank für Ihre Mithilfe und mit den besten Wünschen für eine gute Zusammenarbeit und eine erfolgreiche Behandlung,

Ihr Klinik-Team

Patientenaufklärung**Paclitaxel und Gemcitabin**

Patientenaufkleber

Chemotherapieschema:

- Gabe von Paclitaxel (175 mg/m²) an Tag 1 und Gabe von Gemcitabin (1000 mg/m²) an Tag 1 und Tag 8)**

Ärztliche Anmerkungen zum Aufklärungsgespräch:

(Ort, Datum, Uhrzeit)

(Unterschrift der Ärztin / des Arztes)

- Über die geplante Chemotherapie sowie evtl. auftretende Nebenwirkungen wurde ich in einem Aufklärungsgespräch mit Frau/Herrn Dr. _____ ausführlich informiert. Dabei konnte ich alle mir wichtig erscheinenden Fragen über Art und Bedeutung der Behandlung, über Risiken und mögliche Komplikationen sowie über Neben- und Folgeeingriffe und deren Risiken stellen.
- Ich habe die Patienteninformation (Seiten 1 bis 4) erhalten und den Inhalt verstanden.
- Ich habe **keine weiteren Fragen**, fühle mich **genügend informiert** und **willige** hiermit nach **ausreichender Bedenkzeit** in die geplante Chemotherapie **ein**. Mit erforderlichen, auch unvorhersehbaren Erweiterungen der Behandlung bin ich ebenfalls einverstanden.

(Ort, Datum, Uhrzeit)

(Unterschrift des Patienten)

21.2.2 Vinflunin (Javlor®)

Patientenaufklärung

Chemotherapie mit Vinflunin (Javlor®)

Patientenaufkleber

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bei Ihnen wurde ein fortgeschrittener Harnblasentumor oder ein Harnblasentumor mit Absiedlung von Tochtergeschwülsten (Metastasen) festgestellt. Eine vorhergehende Chemotherapie mit Cisplatin hat keine ausreichende antitumorale Wirkung mehr gezeigt. Aus diesem Grund empfehlen wir eine Therapie mit Vinflunin (Javlor®). Ein Behandlungszyklus dauert 21 Tage mit:

- **Gabe von Vinflunin (320 mg/m²) intravenös jeweils an Tag 1 des Zyklus**

○ _____

Wie wird die Chemotherapie mit Vinflunin verabreicht?

Die Vinflunin-Chemotherapie bildet in Deutschland ein Therapiekonzept in Krankheitsstadien des fortgeschrittenen Blasen Tumors, in denen keine Heilung möglich ist, jedoch das Fortschreiten der Krankheit verlangsamt werden kann. Im Rahmen eines ambulanten Aufenthalts werden am Tag 1 eines jeden Zyklus Infusionen verabreicht, die Medikamente zur besseren Verträglichkeit enthalten (Wirkstoffe: Granisetron und Dexamethason), jeweils im Anschluss daran erfolgt die Gabe von Vinflunin über 20 Minuten über die Vene. Nach der Gabe des Medikaments ist eine weitere Infusion notwendig, die zur besseren Verträglichkeit beitragen und weitere Flüssigkeitszufuhr zur Spülung gewährleisten soll. Bitte planen Sie insgesamt etwa 3 Stunden Aufenthalt ein. Zur Prophylaxe einer Obstipation (Verstopfung) sollten nach der Infusion von Tag 1 bis Tag 7 eines Behandlungszyklus abführend wirkende Medikamente eingenommen, diätetische Maßnahmen eingehalten sowie eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr durchgeführt werden. Vor dem Beginn und während der Vinflunin-Therapie werden EKG-Untersuchungen durchgeführt, um auf die mögliche Nebenwirkung einer Herzrhythmusstörung ggf. frühzeitig reagieren zu können. Ebenso werden regelmäßig Blutwerte durch Ihren betreuenden Arzt kontrolliert.

Wann sollte eine Chemotherapie mit Vinflunin nicht gegeben werden?

Unter bestimmten Voraussetzungen sollte **Vinflunin** nicht oder nur unter strenger Indikationsstellung angewandt werden. Dabei handelt es sich um Patienten, bei denen eine Untergruppe der weißen Blutkörperchen (neutrophile Granulozyten <1000/µl) oder die Zahl der Blutplättchen (Thrombozyten <100.000/µl) deutlich erniedrigt ist. Desweiteren muss bei aktiven Infektionen auf eine Medikamentengabe verzichtet werden. Bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung sowie einer stark eingeschränkten Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate <30 ml/min) sollte das Medikament nicht oder in reduzierter Dosis verabreicht werden. Ist eine Bestrahlungstherapie des Beckens vorausgegangen, wird Vinflunin in reduzierter Dosis gegeben.

Vinflunin darf darüber hinaus nicht bei Patienten mit **Überempfindlichkeit** gegenüber dieser Substanz oder einem der Hilfsstoffe angewandt werden. Ihr betreuender Arzt wird daher regelmäßig Ihre aktuellen Blutwerte überprüfen.

Welche Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen sind zu beachten?

Folgende Arznei- und Lebensmittel können die Konzentration von Vinflunin durch eine CYP3A4-Hemmung erhöhen: Ketokonazol, Itraconazol, Diltiazem, Verapamil, Erythromycin, Cimetidin, Aprepitant, Ritonavir, Grapefruitsaft.

Folgende Arzneimittel können die Konzentration von Vinflunin durch eine CYP3A4-Aktivierung verringern: Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Rifampicin, Johanniskraut.

Medikamente, die das QT-Intervall im EKG verlängern und damit Herzrhythmusstörungen auslösen können, sollten nur unter engmaschigen Kontrollen eingenommen werden. Vorsicht ist bei einer bestehenden Opiatbehandlung geboten, weil diese die Obstipationsgefahr erhöhen kann. Bitte vermeiden Sie die Einnahme dieser Medikamente und informieren Sie uns über Ihre derzeitige Medikamenteneinnahme.

Welche Nebenwirkungen sind zu erwarten?**Sehr häufige Nebenwirkungen (>10 %):**

- Veränderungen des Blutbilds
 - Leukopenie/Neutropenie (Erniedrigung der Gesamtzahl und/oder einer speziellen Untergruppe der weißen Blutkörperchen)
 - Anämie (Blutarmut)
 - Thrombozytopenie (Erniedrigung der Blutplättchen mit erhöhter Blutungsneigung)
- Magen-, Leber- und Darmprobleme:
 - Übelkeit und Erbrechen
 - Obstipation (Verstopfung)
 - Diarrhoe (Durchfall)
 - Bauchschmerzen
 - Stomatitis (Entzündungen im Bereich Mundschleimhaut)
- Haarausfall
- Muskelschmerzen
- Anorexie (Appetitlosigkeit), Gewichtsverlust, Asthenie (allgemeine Schwäche, Ermüdbarkeit)
- Periphere sensorische Neuropathie (Gefühls-/Empfindungsstörungen, Missempfindungen, Schmerz z. B. an Füßen, Händen)
- Fieber, Schüttelfrost
- Reaktionen am Infusionsort (Rötung, Schwellung, Schmerz)

Häufige Nebenwirkungen (1–10 %):

- Fieberhafte Neutropenie (Erniedrigung einer speziellen Untergruppe der weißen Blutkörperchen mit Temperatur >38,5°C)
- Infektionen (viral, bakteriell, Pilze)
- Überempfindlichkeitsreaktion (Juckreiz, Hautausschlag), Hyperhydrosis (vermehrtes Schwitzen), Ödeme (Flüssigkeitseinlagerung)
- Flüssigkeitsverlust
- Insomnie (Schlafstörungen)
- Kopf-, Kiefer-, Brust-, Rücken-, Nerven-, Ohrenschmerzen, Benommenheit, Ohnmachtsanfälle, Geschmacksstörungen
- Tachykardie (erhöhte Pulsfrequenz, Herzrasen)
- Blutdruckstörungen (erhöhter/erniedrigter Blutdruck)
- Venenthrombosen (Blutgefäßverschluss durch Blutgerinnsel)
- Atemstörungen, Husten
- Beiß-, Schluck-, Verdauungsstörungen, Darmverschluss

Zytostatika können prinzipiell die Bildung von Samenzellen verhindern oder stören. Damit keine Befruchtung von Eizellen mit fehlgebildeten Samenzellen erfolgt, empfehlen wir die Einhaltung von Verhütungsmaßnahmen bis 6 Monate nach Beendigung der Chemotherapie.

Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen:

Vinflunin kann leichte bis mäßige Müdigkeit auslösen. Daher kann das Reaktionsvermögen soweit beeinträchtigt sein, dass die Fähigkeit zum Autofahren oder Bedienen von Maschinen eingeschränkt ist.

Ärztliche Maßnahmen bzw. Medikamentengabe als Folge von Nebenwirkungen:

In einigen Fällen können Nebenwirkungen wie z. B. verminderte Leberfunktion, Verschlechterung der Nierenfunktion, Abfall von weißen Blutkörperchen und Gefühlsstörungen auftreten, die zu einer Reduzierung der verabreichten Dosis führen. Bei ausgeprägten Nebenwirkungen muss die Substanz Vinflunin eventuell abgesetzt werden. Daher ist es wichtig, dass Sie uns alle Nebenwirkungen mitteilen, damit wir entsprechende Dosisanpassungen durchführen können.

Beim Auftreten anderer Nebenwirkungen, wie z. B. Übelkeit, Obstipation, Überempfindlichkeitsreaktionen, Flüssigkeitseinlagerungen, Schwäche oder Blutarmut, können wir mit einer Gabe von Medikamenten oder durch Verabreichung einer Bluttransfusion entgegenwirken. Bitte teilen Sie uns daher alle beobachteten Nebenwirkungen mit.

Sehr selten kann das Medikament ins umliegende Gewebe austreten (Paravasat) und unerwünschte Reaktionen hervorrufen, die durch Ihren betreuenden Arzt gezielt behandelt werden müssen.

Sollten eine dieser oder andere Nebenwirkungen auftreten, können Sie sich selbstverständlich jederzeit an uns wenden. (Tel.: oder Notfalldienst nachts:). Beim Auftreten schwerer Nebenwirkungen kann ein stationärer Krankenhausaufenthalt notwendig werden.

Anmerkungen zum Ablauf:

Um Ihnen den Aufenthalt in unserer Klinik so angenehm und kurz wie möglich zu gestalten, bitten wir Sie um Ihre Unterstützung:

Bitte faxen Sie uns **einen Tag vor jeder neuen Chemotherapie** folgende aktuelle Blutwerte zu, die in aller Regel bei Ihrem Hausarzt oder Urologen abgenommen werden:

**Kreatinin, Natrium, Kalium, GOT, GPT, alkalische Phosphatase, Bilirubin,
Differenzialblutbild**

Faxnummer:

Vor Therapiebeginn und in regelmäßigen Abständen während der Therapie sollte zusätzlich ein EKG durchgeführt werden.

Bei Rückfragen stehen wir Ihnen unter zur Verfügung.

Vielen Dank für Ihre Mithilfe und mit den besten Wünschen für eine gute Zusammenarbeit und eine erfolgreiche Behandlung,

Ihr Klinik-Team

Patientenaufklärung

Chemotherapie mit Vinflunin (Javlor®)

Patientenaufkleber

Chemotherapieschema:

Gabe von Vinflunin (320 mg/m²) intravenös an Tag 1

Ärztliche Anmerkungen zum Aufklärungsgespräch:

(Ort, Datum, Uhrzeit)

(Unterschrift der Ärztin / des Arztes)

- Über die geplante Chemotherapie sowie evtl. auftretende Nebenwirkungen wurde ich in einem Aufklärungsgespräch mit Frau/Herrn Dr. _____ ausführlich informiert. Dabei konnte ich alle mir wichtig erscheinenden Fragen über Art und Bedeutung der Behandlung, über Risiken und mögliche Komplikationen sowie über Neben- und Folgeeingriffe und deren Risiken stellen.
- Ich habe die Patienteninformation (Seiten 1 bis 3) erhalten und den Inhalt verstanden.
- Ich habe **keine weiteren Fragen**, fühle mich **genügend informiert** und **willige** hiermit nach **ausreichender Bedenkzeit** in die geplante Chemotherapie **ein**. Mit erforderlichen, auch unvorhersehbaren Erweiterungen der Behandlung bin ich ebenfalls einverstanden.

(Ort, Datum, Uhrzeit)

(Unterschrift des Patienten)

21.3 Fortgeschrittener Harnblasentumor – Drittlinientherapie

21.3.1 Pemetrexed (ALIMTA®)

Patientenaufklärung

Chemotherapie mit Pemetrexed (ALIMTA®)

Patientenaufkleber

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bei Ihnen wurde ein fortgeschrittener Harnblasentumor oder ein Harnblasentumor mit Absiedlung von Tochtergeschwülsten (Metastasen) festgestellt, der nicht auf die Standardtherapie mit Gemcitabin und Cisplatin angesprochen hat. Als individueller Heilversuch ist eine Therapie mit der Substanz Pemetrexed möglich. Ein Behandlungszyklus dauert 21 Tage mit:

- **Gabe von Pemetrexed (500 mg/m²) intravenös jeweils an Tag 1 des Zyklus**

○

Wie wird die Chemotherapie mit Pemetrexed verabreicht?

Die Pemetrexed-Chemotherapie kann in Krankheitsstadien des fortgeschrittenen Blasen Tumors angewandt werden, in denen keine Heilung möglich ist, jedoch ein Fortschreiten der Krankheit verlangsamt werden kann, wenn andere Standardverfahren ausgeschöpft sind. Pemetrexed ist beim fortgeschrittenen Harnblasenkarzinom offiziell in Deutschland nicht zugelassen, weshalb die Anwendung von Pemetrexed als individueller Heilversuch angesehen werden muss. Die Kostenübernahme und Risiken der Pemetrexed-Behandlung inklusive der Nebenwirkungen liegen auf Seiten des Patienten. Im Rahmen eines ambulanten Aufenthalts werden am Tag 1 Infusionen verabreicht, die eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr gewährleisten, jeweils im Anschluss daran erfolgt die Gabe von Pemetrexed über die Vene. Vor und nach der Gabe des Medikaments sind weitere Infusionen notwendig, mit denen Zusatzmedikamente zur besseren Verträglichkeit und weitere Flüssigkeit zur Spülung verabreicht werden. Bitte planen Sie insgesamt etwa 3 Stunden Aufenthalt ein.

Da Pemetrexed Hautreaktionen hervorrufen kann, wird Ihnen während der Therapie ein Kortisonpräparat (Wirkstoff: Dexamethason®) als Tablette wiederholt verabreicht, um diesen Reaktionen entgegenzuwirken. Desweiteren werden sie bereits 7 Tage vor Beginn der Therapie mit Pemetrexed bis 3 Wochen nach der letzten Pemetrexed-Gabe täglich Folsäure in Tablettenform erhalten. Zusätzlich erhalten Sie Vitamin B12 in Spritzenform erstmals mindestens 7 Tage vor der ersten Pemetrexed-Gabe mit Wiederholung alle 9 Wochen. Mit diesen Medikamenten soll die Gesamtnebenwirkungsrate gering gehalten werden.

Wann sollte eine Chemotherapie mit Pemetrexed nicht gegeben werden?

Unter bestimmten Voraussetzungen sollte **Pemetrexed** nicht oder nur unter strenger Indikationsstellung angewandt werden. Dabei handelt es sich um Patienten, bei denen eine Untergruppe der weißen Blutkörperchen (neutrophile Granulozyten <1500/µl) oder die Zahl der Blutplättchen (Thrombozyten <100.000/µl) deutlich erniedrigt ist. Weiterhin sollte bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung sowie einer stark eingeschränkten Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate <45 ml/min) das Medikament nicht verabreicht werden. Eine **Strahlentherapie** darf **nicht** gleichzeitig mit einer Pemetrexed-Therapie durchgeführt werden.

Pemetrexed darf darüber hinaus nicht bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber dieser Substanz oder einem der Hilfsstoffe angewandt werden. Ihr betreuender Arzt wird daher regelmäßig Ihre aktuellen Blutwerte überprüfen.

Welche Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind zu erwarten?

Substanzen, bei denen eine Schädigung der Nierenfunktion möglich ist, sollten nicht gleichzeitig oder nur unter Vorsicht mit Pemetrexed gegeben werden. Dazu gehören Aminoglykoside, Schleifen- diuretika (z. B. Lasix®), platinhaltige Medikamente und Cyclosporin. Probenecid und Penicillin können die Ausscheidung von Pemetrexed über die Nieren reduzieren. Daneben sollten bestimmte Schmerz- medikamente, sogenannte nichtsteroidale Antiphlogistika, nur unter strengen Vorgaben während der Therapie mit Pemetrexed angewandt werden. Es gilt: **keine nichtsteroidalen Antiphlogistika** 5 Tage vor und 5 Tage nach der Pemetrexed-Gabe (Erhöhung des Wirkspiegels von Pemetrexed), z. B.: Mefenaminsäure (Parkemed®, Ponalar®), Ibuprofen (Brufen®, Dolormin®, Ibufhexal®, Imbun®), Dexibu- profen (Deltaran®), Naproxen (Proxen®), Ketoprofen (Oridis®), Dexketoprofen (Sympal®), Diclofenac (Voltaren®, Diclac®), Indometacin (Amuno®), Piroxicam (Felden®), Meloxicam (Mobec®), Rofecoxib (Vioxx®), Celecoxib (Celebrex®), ASS (Aspirin®).

Welche Nebenwirkungen sind zu erwarten?

Häufige Nebenwirkungen (>5 %):

- Veränderungen des Blutbilds
 - Leukopenie (Erniedrigung der Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen)
 - Thrombozytopenie (Erniedrigung der Blutplättchen)
- Anorexie (Appetitlosigkeit), Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe
- Stomatitis (Schleimhautentzündungen), Pharyngitis (Rachenschleimhautentzündung)
- Konjunktivitis (Bindehautentzündung des Auges)
- Haarausfall
- Hautausschlag
- Müdigkeit
- Nervenausfallerscheinungen mit Empfindungs- und Geschmacksstörungen
- Einschränkung der Nierenfunktion

Zytostatika können prinzipiell die Bildung von Samenzellen verhindern oder stören. Damit keine Befruchtung von Eizellen mit fehlgebildeten Samenzellen erfolgt, empfehlen wir die Einhaltung von Ver- hütungsmaßnahmen bis 6 Monate nach Beendigung der Chemotherapie.

Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen:

Pemetrexed kann leichte bis mäßige Müdigkeit auslösen. Daher kann das Reaktionsvermögen soweit beeinträchtigt sein, dass die Fähigkeit zum Autofahren betroffen ist.

Ärztliche Maßnahmen bzw. Medikamentengabe als Folge von Nebenwirkungen:

In einigen Fällen können Nebenwirkungen wie z. B. verminderte Leberfunktion, Verschlechterung der Nierenfunktion, Abfall von weißen Blutkörperchen und Gefühlsstörungen auftreten, die zu einer Reduzierung der verabreichten Dosis führen. Bei ausgeprägten Nebenwirkungen muss die Substanz Pemetrexed eventuell abgesetzt werden. Daher ist es wichtig, dass Sie uns alle Nebenwirkungen mitteilen, damit wir entsprechende Dosisanpassungen durchführen können.

Beim Auftreten anderer Nebenwirkungen, wie z. B. Übelkeit, Überempfindlichkeitsreaktionen, Flüssigkeitseinlagerungen, Schwäche oder Blutarmut, können wir mit einer Gabe von Medikamenten oder durch Verabreichung einer Bluttransfusion entgegenwirken. Bitte teilen Sie uns daher alle beobachteten Nebenwirkungen mit.

Sehr selten kann das Medikament ins umliegende Gewebe austreten (Paravasat) und unerwünschte Reaktionen hervorrufen, die durch Ihren betreuenden Arzt gezielt behandelt werden müssen. Sollten eine dieser oder andere Nebenwirkungen auftreten, können Sie sich selbstverständlich jederzeit an uns wenden. (Tel.: oder Notfalldienst nachts:). Beim Auftreten schwerer Nebenwirkungen kann ein stationärer Krankenhausaufenthalt notwendig werden.

Anmerkungen zum Ablauf:

Um Ihnen den Aufenthalt in unserer Klinik so angenehm und kurz wie möglich zu gestalten, bitten wir Sie um Ihre Unterstützung:

Bitte faxen Sie uns **einen Tag vor jeder neuen Chemotherapie** folgende aktuelle Blutwerte zu, die in aller Regel bei Ihrem Hausarzt oder Urologen abgenommen werden:

**Kreatinin, Natrium, Kalium, GOT, GPT, alkalische Phosphatase, Bilirubin,
kleines Blutbild**

Faxnummer:

Bei Rückfragen stehen wir Ihnen unter zur Verfügung.

Vielen Dank für Ihre Mithilfe und mit den besten Wünschen für eine gute Zusammenarbeit und eine erfolgreiche Behandlung,

Ihr Klinik-Team

Patientenaufklärung

Pemetrexed (ALIMTA®)

Patientenaufkleber

Chemotherapieschema:

Gabe von Pemetrexed (500 mg/m²) intravenös jeweils an Tag 1 des Zyklus

Ärztliche Anmerkungen zum Aufklärungsgespräch:

Bei der Therapie mit Pemetrexed handelt es sich um einen individuellen Heilversuch.

(Ort, Datum, Uhrzeit)

(Unterschrift der Ärztin / des Arztes)

- Über die geplante Chemotherapie sowie evtl. auftretende Nebenwirkungen wurde ich in einem Aufklärungsgespräch mit Frau/Herrn Dr. _____ ausführlich informiert. Dabei konnte ich alle mir wichtig erscheinenden Fragen über Art und Bedeutung der Behandlung, über Risiken und mögliche Komplikationen sowie über Neben- und Folgeeingriffe und deren Risiken stellen.
- Ich habe die Patienteninformation (Seiten 1 bis 3) erhalten und den Inhalt verstanden.
- Ich habe **keine weiteren Fragen**, fühle mich **genügend informiert** und **willige** hiermit nach **ausreichender Bedenkzeit** in die geplante Chemotherapie **ein**. Mit erforderlichen, auch unvorhersehbaren Erweiterungen der Behandlung bin ich ebenfalls einverstanden.

(Ort, Datum, Uhrzeit)

(Unterschrift des Patienten)

21.4 Fortgeschrittener Harnblasentumor – Niereninsuffizienz

21.4.1 Gemcitabin Monotherapie

Patientenaufklärung

Chemotherapie mit Gemcitabin (Gemzar®)

Patientenaufkleber

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bei Ihnen wurde ein fortgeschrittener Harnblasentumor oder ein Harnblasentumor mit Absiedlung von Tochtergeschwülsten (Metastasen) festgestellt. Aus diesem Grund empfehlen wir Ihnen eine Chemotherapie. Im Stadium Ihrer Erkrankung führen wir in der Regel eine Kombinationstherapie mit Gemcitabin und Cisplatin durch. Angesichts von Alter, schweren Begleiterkrankungen und zu erwartenden Nebenwirkungen erscheint dieses Vorgehen jedoch nicht immer sinnvoll. Für diesen Fall empfehlen wir eine Therapie mit der Substanz Gemcitabin.

Ein Behandlungszyklus dauert 21 Tage mit:

Gabe von Gemcitabin (1200 mg/m²) an Tag 1 und Tag 8

Wie wird die Chemotherapie mit Gemcitabin verabreicht?

Die Gemcitabin-Monotherapie bildet in Deutschland ein Therapiekonzept in Krankheitsstadien des fortgeschrittenen Blasen Tumors, in denen keine Heilung möglich ist, jedoch ein Fortschreiten der Krankheit verlangsamt werden kann. Im Rahmen eines ambulanten Aufenthalts werden an den Tagen 1 und 8 Infusionen verabreicht, die eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr gewährleisten, jeweils im Anschluss daran erfolgt die Gabe von Gemcitabin über die Vene. Vor und nach der Gabe des jeweiligen Medikaments sind weitere Infusionen notwendig, mit denen Zusatzmedikamente zur besseren Verträglichkeit und weitere Flüssigkeit zur Spülung verabreicht werden. Bitte planen Sie insgesamt etwa 3 Stunden Aufenthalt ein.

Wann sollte eine Chemotherapie mit Gemcitabin nicht gegeben werden?

Unter bestimmten Voraussetzungen sollte **Gemcitabin** nicht oder nur unter strenger Indikationsstellung angewandt werden. Dabei handelt es sich um Patienten, bei denen eine Untergruppe der weißen Blutkörperchen (neutrophile Granulozyten <500/μl) oder die Zahl der Blutplättchen (Thrombozyten <50.000/μl) deutlich erniedrigt ist. Weiterhin sollte bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung sowie einer stark eingeschränkten Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate <30 ml/min) das Medikament nicht verabreicht werden. Eine **Strahlentherapie** darf **nicht** gleichzeitig mit einer Gemcitabin-Therapie durchgeführt werden.

Gemcitabin darf darüber hinaus nicht bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber dieser Substanz oder einem der Hilfsstoffe angewandt werden. Ihr betreuender Arzt wird daher regelmäßig Ihre aktuellen Blutwerte überprüfen.

Welche Nebenwirkungen sind zu erwarten?**Gemcitabin:****Sehr häufige Nebenwirkungen (>10 %):**

- Veränderungen des Blutbilds
 - Neutropenie (Erniedrigung einer speziellen Untergruppe der weißen Blutkörperchen)
 - Anämie (Blutarmut)
 - Thrombozytopenie (Erniedrigung der Blutplättchen mit erhöhter Blutungsneigung)
- Magen-, Leber- und Darmprobleme
 - Übelkeit und Erbrechen
 - Erhöhung von Leberwerten im Blut (Transaminasen, alkalische Phosphatase, Bilirubin)
- Erkrankungen der Nieren und Harnwege
 - Proteinausscheidung im Urin
 - Blut im Urin (sichtbar und nicht sichtbar)
- Atemnot
- Überempfindlichkeitsreaktionen (Hautausschlag, Juckreiz)
- Ödeme (Flüssigkeitseinlagerungen, vor allem in den Beinen)
- Neurosensorische Störungen (Gefühlsstörungen, vor allem in Händen und Füßen, Gehörschädigung, Sehstörungen, Krämpfe)
- Asthenie (allgemeine Schwäche, Ermüdbarkeit)
- Muskel-, Rücken- und Gelenkschmerzen
- Grippesymptome: Schüttelfrost, Fieber, Husten, Schnupfen, Kopfschmerzen, Schwitzen, Schlafstörungen

Häufige Nebenwirkungen (1–10 %):

- Fieberhafte Neutropenie (Erniedrigung einer speziellen Untergruppe der weißen Blutkörperchen mit Temperatur >38,5°C)
- Appetitlosigkeit
- Obstipation (Verstopfung), Durchfall
- Fieber, Schüttelfrost
- Mundschleimhautentzündungen (Stomatitis)
- Haarausfall

Zytostatika können prinzipiell die Bildung von Samenzellen verhindern oder stören. Damit keine Befruchtung von Eizellen mit fehlgebildeten Samenzellen erfolgt, empfehlen wir die Einhaltung von Verhütungsmaßnahmen bis 6 Monate nach Beendigung der Chemotherapie.

Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen:

Gemcitabin kann leichte bis mäßige Müdigkeit auslösen. Daher kann das Reaktionsvermögen soweit beeinträchtigt sein, dass die Fähigkeit zum Autofahren und Bedienen von Maschinen betroffen ist.

Ärztliche Maßnahmen bzw. Medikamentengabe als Folge von Nebenwirkungen:

In einigen Fällen können Nebenwirkungen wie z. B. verminderte Leberfunktion, Verschlechterung der Nierenfunktion, Abfall von weißen Blutkörperchen und Gefühlsstörungen auftreten, die zu einer Reduzierung der verabreichten Dosis führen. Bei ausgeprägten Nebenwirkungen muss die Substanz Gemcitabin eventuell abgesetzt werden. Daher ist es wichtig, dass Sie uns alle Nebenwirkungen mitteilen, damit wir entsprechende Dosisanpassungen durchführen können.

Beim Auftreten anderer Nebenwirkungen, wie z. B. Übelkeit, Überempfindlichkeitsreaktionen, Flüssigkeitseinlagerungen, Schwäche oder Blutarmut, können wir mit einer Gabe von Medikamenten oder durch Verabreichung einer Bluttransfusion entgegenwirken. Bitte teilen Sie uns daher alle beobachteten Nebenwirkungen mit.

Sehr selten kann das Medikament ins umliegende Gewebe austreten und unerwünschte Reaktionen hervorrufen, die durch Ihren betreuenden Arzt gezielt behandelt werden müssen.

Sollten eine dieser oder andere Nebenwirkungen auftreten, können Sie sich selbstverständlich jederzeit an uns wenden. (Tel.: oder Notfalldienst nachts:). Beim Auftreten schwerer Nebenwirkungen kann ein stationärer Krankenhausaufenthalt notwendig werden.

Anmerkungen zum Ablauf:

Um Ihnen den Aufenthalt in unserer Klinik so angenehm und kurz wie möglich zu gestalten, bitten wir Sie um Ihre Unterstützung:

Bitte faxen Sie uns **einen Tag vor jeder neuen Chemotherapie** folgende aktuelle Blutwerte zu, die in aller Regel bei Ihrem Hausarzt oder Urologen abgenommen werden:

**Kreatinin, Natrium, Kalium, GOT, GPT, alkalische Phosphatase, Bilirubin,
großes Blutbild**

Faxnummer:

Bei Rückfragen stehen wir Ihnen unter zur Verfügung.

Vielen Dank für Ihre Mithilfe und mit den besten Wünschen für eine gute Zusammenarbeit und eine erfolgreiche Behandlung,

Ihr Klinik-Team

Patientenaufklärung

Monotherapie mit Gemcitabin (Gemzar®)

Patientenaufkleber

Chemotherapieschema:

Gabe von Gemcitabin (1200 mg/m²) an Tag 1 und Tag 8

Ärztliche Anmerkungen zum Aufklärungsgespräch:

(Ort, Datum, Uhrzeit)

(Unterschrift der Ärztin / des Arztes)

- Über die geplante Chemotherapie sowie evtl. auftretende Nebenwirkungen wurde ich in einem Aufklärungsgespräch mit Frau/Herrn Dr. _____ ausführlich informiert. Dabei konnte ich alle mir wichtig erscheinenden Fragen über Art und Bedeutung der Behandlung, über Risiken und mögliche Komplikationen sowie über Neben- und Folgeeingriffe und ihre Risiken stellen.
- Ich habe die Patienteninformation (Seiten 1 bis 3) erhalten und den Inhalt verstanden.
- Ich habe **keine weiteren Fragen**, fühle mich **genügend informiert** und **willige** hiermit nach **ausreichender Bedenkzeit** in die geplante Chemotherapie **ein**. Mit erforderlichen, auch unvorhersehbaren Erweiterungen der Behandlung bin ich ebenfalls einverstanden.

(Ort, Datum, Uhrzeit)

(Unterschrift des Patienten)

21.4.2 Gemcitabin und Carboplatin

Patientenaufklärung

Chemotherapie mit Gemcitabin (Gemzar®) und Carboplatin

Patientenaufkleber

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bei Ihnen wurde ein fortgeschrittener Harnblasentumor oder ein Harnblasentumor mit Absiedlung von Tochtergeschwülsten (Metastasen) festgestellt. Aufgrund einer eingeschränkten Nierenfunktion empfehlen wir Ihnen eine Kombinationstherapie mit Gemcitabin und Carboplatin.

Ein Behandlungszyklus dauert 21 Tage mit:

- Gabe von Gemcitabin (1200 mg/m²) an Tag 1 und Tag 8 und Gabe von Carboplatin (AUC 5) an Tag 2**

Welche Vorbereitungen sind vor der ersten Gabe notwendig?

Da es sich bei Carboplatin um eine potenziell herz- und gehörschädigende Substanz handelt, müssen alle Patienten vor der ersten Gabe eine Audiometrie (Gehörmessung) und ein EKG durchführen lassen.

Wie wird die Chemotherapie mit Gemcitabin und Carboplatin verabreicht?

Gemcitabin und Carboplatin werden in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Blasen-tumor mit eingeschränkter Nierenfunktion eingesetzt. An den Tagen 1 und 2 wird die Chemotherapie im Rahmen eines stationären Aufenthalts verabreicht. Sowohl Gemcitabin als auch Carboplatin werden als Infusion über die Vene gegeben. Vor und nach der Gabe des jeweiligen Medikaments sind weitere Infusionen notwendig, um eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr für den Patienten zu gewährleisten. In der Regel können die Patienten die Klinik am Vormittag des dritten Tages wieder verlassen. Die Gabe von Gemcitabin am Tag 8 wird ambulant durchgeführt. Bitte planen Sie insgesamt 3 Stunden Aufenthalt ein. Da die Substanz Carboplatin relativ häufig Übelkeit und Erbrechen auslösen kann, werden sie schon während der Therapie Infusionen mit Granisetron (Kevatril®) sowie zusätzlich Dexamethason (Fortecortin®) als Tablette erhalten, welche diese Nebenwirkungen erheblich reduzieren bzw. gänzlich verhindern können.

Wann sollte eine Chemotherapie mit Gemcitabin und Carboplatin nicht gegeben werden?

Unter bestimmten Voraussetzungen sollte **Gemcitabin** nicht oder nur unter strenger Indikationsstellung angewandt werden. Dabei handelt es sich um Patienten, bei denen eine Untergruppe der weißen Blutkörperchen (neutrophile Granulozytenzahl <500/μl) oder die Zahl der Blutplättchen (Thrombozyten <50.000/μl) deutlich erniedrigt ist. Weiterhin sollte bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung sowie einer stark eingeschränkten Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate <30 ml/min) kein Gemcitabin verabreicht werden. Eine **Strahlentherapie** darf **nicht** gleichzeitig mit einer Gemcitabin-Therapie durchgeführt werden.

Carboplatin darf nicht bei einer eingeschränkten Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <20 ml/min) sowie bei der Erniedrigung einer Untergruppe der weißen Blutkörperchen (neutrophile Granulozytenzahl $<500/\mu\text{l}$) und der Blutplättchen (Thrombozyten $<50.000/\mu\text{l}$) gegeben werden. Bei eingeschränktem Hörvermögen (besonders Hochfrequenzbereich), bestehender Knochenmarkschädigung, akuten Entzündungen und wenn es bereits durch Carboplatin zu einer Schädigung des Nervensystems gekommen ist, muss die Dosis reduziert oder auf die Gabe verzichtet werden.

Gemcitabin und Carboplatin dürfen darüber hinaus nicht bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber diesen Substanzen oder einem der Hilfsstoffe angewandt werden. Ihr betreuender Arzt wird daher regelmäßig Ihre aktuellen Blutwerte überprüfen. Sollte es im Laufe der Therapie zu Wassereinlagerungen ins Gewebe kommen, dürfen diese nur unter Vorsicht mit **Schleifendiuretika** (z. B. Lasix®) behandelt werden.

Welche Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind zu erwarten?

Substanzen, bei denen ebenfalls eine Schädigung der Nierenfunktion möglich ist, sollten nicht gleichzeitig mit Carboplatin gegeben werden. Dazu gehören bestimmte Antibiotika/Antimykotika (Aminoglykoside, Cephalosporine, Amphotericin B) und Entwässerungsmedikamente. Schleifendiuretika (z. B. Lasix®) sollten nur in reduzierter Dosis verabreicht werden, alternativ kann eine Diurese mit Mannitol 10% erwirkt werden). Eine Dosisanpassung von Medikamenten gegen erhöhte Harnsäure (z. B. Allopurinol) und gegen Krampfanfälle ist evtl. notwendig.

Welche Nebenwirkungen sind zu erwarten?

Gemcitabin:

Sehr häufige Nebenwirkungen (>10 %):

- Veränderungen des Blutbilds
 - Neutropenie (Erniedrigung einer speziellen Untergruppe der weißen Blutkörperchen)
 - Anämie (Blutarmut)
 - Thrombozytopenie (Erniedrigung der Blutplättchen mit erhöhter Blutungsneigung)
- Magen-, Leber- und Darmprobleme
 - Übelkeit und Erbrechen, Erhöhung von Leberwerten im Blut (Transaminasen, alkalische Phosphatase, Bilirubin)
- Erkrankungen der Nieren und Harnwege
 - Proteinausscheidung im Urin, Blut im Urin (sichtbar und nicht sichtbar)
- Atemnot
- Überempfindlichkeitsreaktionen (Hautausschlag, Juckreiz)
- Ödeme (Flüssigkeitseinlagerungen, insbesondere in den Beinen)
- Neurosensorische Störungen (Gefühlsstörungen, vor allem in Händen und Füßen, Gehörschädigung, Sehstörungen, Krämpfe)
- Muskel-, Rücken- und Gelenkschmerzen
- Grippe-symptome: Schüttelfrost, Fieber, Husten, Schnupfen, Kopfschmerzen, Schwitzen, Schlafstörungen; Asthenie (allgemeine Schwäche, Ermüdbarkeit)

Häufige Nebenwirkungen (1–10 %):

- Fieberhafte Neutropenie (Erniedrigung einer speziellen Untergruppe der weißen Blutkörperchen mit Temperatur $>38,5^{\circ}\text{C}$), Fieber, Schüttelfrost
- Appetitlosigkeit, Obstipation (Verstopfung), Durchfall
- Mundschleimhautentzündungen (Stomatitis)
- Haarausfall

Carboplatin:**Sehr häufige Nebenwirkungen (>10 %):**

- Veränderungen des Blutbilds
 - Leukopenie/Neutropenie (Erniedrigung der Gesamtzahl und/oder einer speziellen Untergruppe der weißen Blutkörperchen)
 - Thrombozytopenie (Erniedrigung der Blutplättchen mit erhöhter Blutungsneigung)
 - Anämie (Blutarmut)
- Beeinträchtigung der Nierenfunktion mit Erhöhung des Harnstoffspiegels und/oder des Serumkreatininspiegels, erhöhte Serumharnsäurewerte
- Magen- und Darmprobleme, Übelkeit und Erbrechen, schmerzhaftes Magen-Darm-Beschwerden
- Hörstörungen mit Einschränkungen im Hochfrequenzbereich (bei mehrmaliger Anwendung)
- Veränderungen der Leberwerte (alkalische Phosphatase, GOT, GPT und Bilirubin)
- Veränderungen des Elektrolythaushalts (leichter Abfall von Magnesium, Natrium, Kalium, Kalzium meist ohne klinische Symptome)

Häufige Nebenwirkungen (1–10 %):

- Obstipation (Verstopfung), Diarrhoe (Durchfall), Appetitlosigkeit, Geschmacksveränderungen
- Periphere Nervenschädigung (Gefühlsstörungen, Kribbeln, Abnahme tiefer Sehnenreflexe)
- Haarausfall
- Fieber und Schüttelfrost, Schwäche
- Entzündung des Augennervs (Optikusneuritis) mit vorübergehender Sehstörung
- Schmerzen, Rötung (Erythem) und Schwellung an der Einstichstelle
- Allergische Reaktion: Juckreiz (Pruritus), Fieber, Quaddelbildung, Hautrötungen
- Infektionen
- Blutungen
- Schleimhautentzündungen (Mukositis)

Zytostatika können prinzipiell die Bildung von Samenzellen verhindern oder stören. Damit keine Befruchtung von Eizellen mit fehlgebildeten Samenzellen erfolgt, empfehlen wir die Einhaltung von Verhütungsmaßnahmen bis 6 Monate nach Beendigung der Chemotherapie.

Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen:

Gemcitabin und Carboplatin können leichte bis mäßige Müdigkeit und Übelkeit sowie Erbrechen auslösen. Daher kann das Reaktionsvermögen soweit beeinträchtigt sein, dass die Fähigkeit zum Autofahren und Bedienen von Maschinen betroffen ist.

Ärztliche Maßnahmen bzw. Medikamentengabe als Folge von Nebenwirkungen:

In einigen Fällen können Nebenwirkungen wie z. B. verminderte Leberfunktion, Verschlechterung der Nierenfunktion, Abfall von weißen Blutkörperchen und Gefühlsstörungen auftreten, die zu einer Reduzierung der verabreichten Dosis führen. Bei ausgeprägten Nebenwirkungen müssen die Substanzen Gemcitabin bzw. Carboplatin eventuell abgesetzt werden. Daher ist es wichtig, dass Sie uns alle Nebenwirkungen mitteilen, damit wir entsprechende Dosisanpassungen durchführen können.

Beim Auftreten anderer Nebenwirkungen, wie z. B. Übelkeit, Überempfindlichkeitsreaktionen, Flüssigkeitseinlagerungen, Schwäche oder Blutarmut, können wir mit einer Gabe von Medikamenten oder durch Verabreichung einer Bluttransfusion entgegenwirken. Bitte teilen Sie uns daher alle beobachteten Nebenwirkungen mit.

Sehr selten kann das Medikament ins umliegende Gewebe austreten (Paravasat) und unerwünschte Reaktionen hervorrufen, die durch Ihren betreuenden Arzt gezielt behandelt werden müssen.

Sollten eine dieser oder andere Nebenwirkungen auftreten, können Sie sich selbstverständlich jederzeit an uns wenden. (Tel.: oder Notfalldienst nachts:). Beim Auftreten schwerer Nebenwirkungen kann ein stationärer Krankenhausaufenthalt notwendig werden.

Anmerkungen zum Ablauf:

Um Ihnen den Aufenthalt in unserer Klinik so angenehm und kurz wie möglich zu gestalten, bitten wir Sie um Ihre Unterstützung:

Bitte faxen Sie uns **einen Tag vor jeder neuen Chemotherapie** folgende aktuelle Blutwerte zu, die in aller Regel bei Ihrem Hausarzt oder Urologen abgenommen werden:

**Kreatinin, Natrium, Kalium, GOT, GPT, alkalische Phosphatase, Bilirubin,
großes Blutbild**

Faxnummer:

Bei Rückfragen stehen wir Ihnen unter der Telefonnummer zur Verfügung.

Vielen Dank für Ihre Mithilfe und mit den besten Wünschen für eine gute Zusammenarbeit und eine erfolgreiche Behandlung,

Ihr Klinik-Team

Patientenaufklärung

Gemcitabin (Gemzar®) und Carboplatin

Patientenaufkleber

Chemotherapieschema:

- Gabe von Gemcitabin (1200 mg/m²) an Tag 1 und Tag 8 und Gabe von Carboplatin (AUC 5) an Tag 2**
- _____

Ärztliche Anmerkungen zum Aufklärungsgespräch:

(Ort, Datum, Uhrzeit)

(Unterschrift der Ärztin / des Arztes)

- Über die geplante Chemotherapie sowie evtl. auftretende Nebenwirkungen wurde ich in einem Aufklärungsgespräch mit Frau/Herrn Dr. _____ ausführlich informiert. Dabei konnte ich alle mir wichtig erscheinenden Fragen über Art und Bedeutung der Behandlung, über Risiken und mögliche Komplikationen sowie über Neben- und Folgeeingriffe und ihre Risiken stellen.
- Ich habe die Patienteninformation (Seiten 1 bis 4) erhalten und den Inhalt verstanden.
- Ich habe **keine weiteren Fragen**, fühle mich **genügend informiert** und **willige** hiermit nach **ausreichender Bedenkzeit** in die geplante Chemotherapie **ein**. Mit erforderlichen, auch unvorhersehbaren Erweiterungen der Behandlung bin ich ebenfalls einverstanden.

(Ort, Datum, Uhrzeit)

(Unterschrift des Patienten)

21.5 Oberflächlicher Harnblasentumor

21.5.1 Harnblaseninstillationstherapie mit Mitomycin

Patientenaufklärung

Intravesikale Chemotherapie mit Mitomycin

Patientenaufkleber

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bei Ihnen wurde ein nichtinvasiver Harnblasentumor festgestellt. Aus diesem Grund empfehlen wir Ihnen eine direkt in der Harnblase wirkende Chemotherapie mit Mitomycin zur Verhinderung eines erneuten Tumorwachstums. Diese Therapie hat einen antitumoralen Effekt und wird nach folgendem Schema verabreicht:

- Postoperative Frühinstillation:** Gabe von Mitomycin 40 mg/40 ml NaCl 0,9 % einmalig nach der Operation
- Induktionstherapie:** Gabe von Mitomycin 40 mg/40 ml NaCl 0,9 % 8xwöchentliche Instillation
- Erhaltungstherapie:** Gabe von Mitomycin 40 mg/40 ml NaCl 0,9 % 10xmonatliche Instillation nach Induktionstherapie
- _____

Wie wird die intravesikale Chemotherapie mit Mitomycin verabreicht?

Die intravesikale Instillationschemotherapie mit Mitomycin wird in Deutschland als ein Therapiekonzept zur Verhinderung eines erneuten Tumorwachstums bei Patienten mit nichtinvasivem Blasen-tumor angewandt. Entweder wird eine einmalige postoperative Frühinstillation (möglichst innerhalb der ersten 4 bis 6 Stunden nach Blasentumorresektion) während des stationären oder eine Induktions- und/oder Erhaltungstherapie im Rahmen eines ambulanten Aufenthalts durchgeführt. Der Patientin/dem Patienten wird das flüssige Medikament in kleinen Mengen über einen Blasendauer-/Einmalkatheter in die Harnblase gegeben. Bei der Induktionstherapie erfolgt dies über 8 Wochen einmal wöchentlich, bei der Erhaltungstherapie über 10 Monate einmal monatlich. Das Medikament soll nach Möglichkeit über 60 Minuten in der Harnblase verbleiben, bevor es ausgeschieden wird. In dieser Zeit sollte die gesamte Blasenschleimhaut ausreichend Kontakt zur eingegebenen Flüssigkeit haben. Mobile Patienten sollten sich bewegen, bettlägerige Patienten sollten sich etwa alle 15 Minuten von der Rücken- in die Bauchlage und umgekehrt drehen. Vor der Einbringung des flüssigen Medikaments sollte die Blase komplett entleert werden. Bei der ambulanten Chemotherapie planen Sie bitte insgesamt etwa 2 bis 3 Stunden Aufenthalt am Behandlungstag ein. Vor der Blaseninstillations-therapie sollte eine Urinalkalisierung mit Natriumhydrogenkarbonat wie folgt vorgenommen werden: 2 mg Natriumhydrogenkarbonat oral jeweils am Vorabend sowie am Morgen und 30 Minuten vor der Instillationstherapie.

Wann sollte eine Instillationstherapie mit Mitomycin nicht erfolgen?

Unter bestimmten Voraussetzungen sollte **Mitomycin** nicht oder nur unter strenger Indikationsstellung angewandt werden. Dabei handelt es sich um Patienten, bei denen ein Durchbruch der Harnblasenwand, eine akute Harnblasenentzündung oder stark blutiger Urin vorliegt.

Schwangerschaft und Stillzeit verbieten die Anwendung des Medikaments.

Mitomycin darf darüber hinaus nicht bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber dieser Substanz oder einem der Hilfsstoffe angewandt werden.

Welche Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind zu beachten?

Während die Anwendung von Mitomycin bei der Gabe über die Vene nur unter Vorsicht erfolgen sollte, wenn Patienten gleichzeitig eine knochenmarkschädigende Therapie oder Bestrahlungstherapie erhalten, sind für die intravesikale Chemotherapie keine Wechselwirkungen beschrieben. Dennoch sollten Sie uns alle Medikamente nennen, die Sie zum Zeitpunkt der geplanten Behandlung einnehmen.

Welche Nebenwirkungen sind unter Mitomycin zu erwarten?**Häufige Nebenwirkungen (1–10 %):**

- Blasenentzündung
- Irritative Miktionsymptomatik: Schmerzen bei Miktion (Blasenentleerung), erhöhte Miktionsfrequenz, nächtliche Miktion
- Hämaturie (blutiger Urin)
- Allergische Hautreaktion mit Rötung, Entzündung, Schwellung (Exanthem, Kontaktdermatitis, Hand-, Fußerythem)

Seltene Nebenwirkungen (<1 %):

- Schwere Blasenentzündung (nekrotisierende Zystitis)
- Allergische Blasenentzündung (eosinophile Zystitis)
- Verengung der ableitenden Harnwege
- Blasenkapazitätsminderung

Das Nebenwirkungsprofil von Mitomycin bei der intravesikalen Chemotherapie entspricht nicht den teilweise ausgeprägten Symptomen der Therapie über die Vene. Dennoch sollte das Medikament nicht bei Schwangeren sowie in der Stillzeit in die Blase eingebracht werden. Ebenso sollte eine angemessene Empfängnisverhütung bis 6 Monate nach Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter bzw. zeugungsfähigen Männern durchgeführt werden.

Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen:

Für die intravesikale Instillationstherapie mit Mitomycin liegen keine genauen Daten diesbezüglich vor. Aufgrund von Unverträglichkeitsreaktionen können jedoch die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein.

Ärztliche Maßnahmen bzw. Medikamentengabe als Folge von Nebenwirkungen:

In einigen Fällen können Nebenwirkungen auftreten, z. B. Schmerzen bei Miktion (Blasenentleerung) oder erhöhte Miktionsfrequenz, die zu Unterbrechung oder dauerhaftem Absetzen führen. Daher ist es wichtig, dass Sie uns alle Nebenwirkungen mitteilen, damit wir ggf. entsprechende, auch medikamentöse Gegenmaßnahmen ergreifen können.

Mögliche Nebenwirkungen können sich mit zunehmender Anzahl der Instillationen vermehren oder verstärken.

Sollten eine der beschriebenen oder andere Nebenwirkungen auftreten, können Sie sich selbstverständlich jederzeit an uns wenden. (Tel.: oder Notfalldienst nachts:). Beim Auftreten schwerer Nebenwirkungen kann ein stationärer Krankenhausaufenthalt notwendig werden.

Anmerkungen zum Ablauf:

Um Ihnen den Aufenthalt in unserer Klinik so angenehm und kurz wie möglich zu gestalten, bitten wir Sie um Ihre Unterstützung:

Bitte faxen Sie uns **einen Tag vor jeder Instillationstherapie** folgende aktuelle Blut- und Urinwerte zu, die in aller Regel bei Ihrem Hausarzt oder Urologen abgenommen werden:

Kreatinin, Natrium, Kalium, kleines Blutbild sowie Urin-Status (U-Stix)

Faxnummer:

Vor jeder Instillationstherapie muss ein eventueller Harnwegsinfekt ausgeschlossen werden. Im Falle eines Infekts muss dieser zunächst mit Antibiotika behandelt werden.

Bei Rückfragen stehen wir Ihnen unter zur Verfügung.

Vielen Dank für Ihre Mithilfe und mit den besten Wünschen für eine gute Zusammenarbeit und eine erfolgreiche Behandlung,

Ihr Klinik-Team

Patientenaufklärung

Intravesikale Chemotherapie mit Mitomycin

Patientenaufkleber

Intravesikales Chemotherapieschema:

- Postoperative Frühinstillation:** Gabe von Mitomycin 40 mg/40 ml NaCl 0,9 % einmalig nach der Operation
- Induktionstherapie:** Gabe von Mitomycin 40 mg/40 ml NaCl 0,9 % 8×wöchentliche Instillation
- Erhaltungstherapie:** Gabe von Mitomycin 40 mg/40 ml NaCl 0,9 % 10×monatliche Instillation nach Induktionstherapie
- _____

Ärztliche Anmerkungen zum Aufklärungsgespräch:

(Ort, Datum, Uhrzeit)

(Unterschrift der Ärztin / des Arztes)

- Über die geplante intravesikale Chemotherapie sowie evtl. auftretende Nebenwirkungen wurde ich in einem Aufklärungsgespräch mit Frau/Herrn Dr. _____ ausführlich informiert. Dabei konnte ich alle mir wichtig erscheinenden Fragen über Art und Bedeutung der Behandlung, über Risiken und mögliche Komplikationen sowie über Neben- und Folgeeingriffe und deren Risiken stellen.
- Ich habe die Patienteninformation (Seiten 1 bis 3) erhalten und den Inhalt verstanden.
- Ich habe **keine weiteren Fragen**, fühle mich **genügend informiert** und **willige** hiermit nach **ausreichender Bedenkzeit** in die geplante Chemotherapie **ein**. Mit erforderlichen, auch unvorhersehbaren Erweiterungen der Behandlung bin ich ebenfalls einverstanden.

(Ort, Datum, Uhrzeit)

(Unterschrift des Patienten)

21.5.2 Harnblaseninstillationstherapie mit BCG

Patientenaufklärung

Intravesikale Immuntherapie mit Bacillus Calmette-Guérin (BCG®)

Patientenaufkleber

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bei Ihnen wurde ein nichtinvasiver Harnblasentumor oder ein wiederholtes Blasentumorwachstum festgestellt. Aus diesem Grund empfehlen wir Ihnen eine intravesikale Immuntherapie mit BCG® (Bacillus Calmette-Guérin). Diese Therapie hat einen immunstimulierenden und antitumoralen Effekt und soll als Induktionstherapie oder Erhaltungstherapie intravesikal (Harnblaseninstillation) nach folgendem Schema gegeben werden:

- Induktionstherapie:** Gabe von BCG® 1×wöchentlich über 6 Wochen
- Erhaltungstherapie:** Gabe von BCG® 1×wöchentlich über 3 Wochen in den Monaten 3, 6, 12, 18, 24, 30 und 36 nach Ende der Induktionstherapie
- _____

Wie wird die intravesikale Immuntherapie mit BCG® verabreicht?

Die intravesikale Instillations-Immuntherapie mit BCG® bildet in Deutschland ein Therapiekonzept zur Behandlung von Patienten mit nichtinvasivem Blasentumor, um ein Tumorrezidiv bzw. ein Fortschreiten der Tumorerkrankung zu verhindern. Im Rahmen eines ambulanten Aufenthalts wird der Patientin/dem Patienten das flüssige Medikament in kleinen Mengen über einen Blasenkatheter in die Harnblase gegeben. Das Medikament soll nach Möglichkeit über 2 Stunden in der Harnblase verbleiben, bevor es ausgeschieden wird. In dieser Zeit sollte die gesamte Blasenschleimhaut ausreichend Kontakt zu der Flüssigkeit haben. Mobile Patienten sollten sich bewegen, bettlägerige Patienten sollten sich etwa alle 15 Minuten von der Rücken- in die Bauchlage und umgekehrt drehen. Ein vorzeitiger Harndrang soll dadurch vermieden werden, dass 4 Stunden vor und bis 2 Stunden nach der BCG®-Instillation keine Flüssigkeitsaufnahme erfolgt. Nach der Instillationstherapie wird eine erhöhte Flüssigkeitsaufnahme für 2 Tage empfohlen. Bitte planen Sie insgesamt etwa 3 Stunden Aufenthalt am Behandlungstag ein.

Wann sollte eine intravesikale Immuntherapie mit BCG® nicht erfolgen?

Unter bestimmten Voraussetzungen sollte **Bacillus Calmette-Guérin (BCG®)** nicht oder nur unter strenger Indikationsstellung angewandt werden. Dabei handelt es sich um Patienten, bei denen eine Immunsuppression vorliegt durch:

Andere Krankheiten (z. B. HIV-Infektion, Leukämie, Lymphom), Krebstherapie (Chemotherapie, Bestrahlung), Medikamente (z. B. Kortisontherapie).

Ebenso darf das Medikament nicht bei einer aktiven Tuberkulose und nach einer Bestrahlungstherapie der Harnblase eingesetzt werden. Schwangerschaft und Stillzeit verbieten die Anwendung des Medikaments.

BCG® darf darüber hinaus nicht bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber dieser Substanz oder einem der Hilfsstoffe angewandt werden.

Eine Instillationstherapie mit **BCG®** sollte frühestens 15 bis 21 Tage nach einer TUR, Blasenbiopsie oder traumatischen Katheterisierung erfolgen.

Welche Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind zu beachten?

BCG® sollte nicht gleichzeitig mit den folgenden Arzneimitteln angewandt werden: Tuberkulostatika [z. B. Ethambutol, Streptomycin, p-Aminosalicylsäure (PAS), Isoniazid (INH), Rifampicin], Antibiotika (z. B. Doxycyclin, Fluorchinolone, Gentamicin), Pyrazinamid, Cycloserin, Antiseptika, Gleitmittel.

Bitte vermeiden Sie die Einnahme dieser Medikamente und informieren Sie uns über Ihre derzeitige Medikamenteneinnahme.

Welche Nebenwirkungen sind unter BCG® (Bacillus Calmette-Guérin) zu erwarten?**Sehr häufige Nebenwirkungen (>10 %):**

- Übelkeit
- Blasenentzündung (Zystitis), entzündliche Reaktionen der Blasenwand (Granulomata), häufigere Blasenentleerung (erhöhte Miktionsfrequenz) mit Schmerzen und Unwohlsein
- Asymptomatische Entzündung der Prostata (granulomatöse Prostatitis)
- Fieber <38,5°C, grippeähnliche Symptome (Unwohlsein, Schüttelfrost, Fieber)

Häufige Nebenwirkungen (1–10 %):

- Fieber >38,5°C

Bacillus Calmette-Guérin ist als Erreger einer Tuberkulose möglicherweise übertragbar. Daher sollten abwehrgeschwächte Personen den Kontakt zu Patienten unter BCG®-Therapie vermeiden. Ebenso wird die Verwendung eines Kondoms bei Geschlechtsverkehr bis 1 Woche nach Beendigung der Instillationstherapie empfohlen. Hinsichtlich einer längerfristigen Empfängnisverhütung nach einer Instillationstherapie mit BCG® liegen derzeit keine Empfehlungen vor.

Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen:

Aufgrund von Unverträglichkeitsreaktionen unter der Therapie mit BCG® können die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden.

Ärztliche Maßnahmen bzw. Medikamentengabe als Folge von Nebenwirkungen:

In einigen Fällen können Nebenwirkungen auftreten, z. B. Schmerzen bei der Blasenentleerung, häufigere Blasenentleerung oder Fieber, die zu Unterbrechung oder dauerhaftem Absetzen führen. Daher ist es wichtig, dass Sie uns alle Nebenwirkungen mitteilen, damit wir ggf. entsprechende, auch medikamentöse Gegenmaßnahmen ergreifen können.

Mögliche Nebenwirkungen können sich mit zunehmender Anzahl der Instillationen vermehren oder verstärken. Sollten eine der beschriebenen oder andere Nebenwirkungen auftreten, können Sie sich selbstverständlich jederzeit an uns wenden. (Tel.: oder Notfalldienst nachts:). Beim Auftreten schwerer Nebenwirkungen kann ein stationärer Krankenhausaufenthalt notwendig werden.

Anmerkungen zum Ablauf:

Um Ihnen den Aufenthalt in unserer Klinik so angenehm und kurz wie möglich zu gestalten, bitten wir Sie um Ihre Unterstützung:

Bitte faxen Sie uns **einen Tag vor jeder intravesikalen Immuntherapie und eine Woche danach** folgende aktuelle Blut- und Urinwerte zu, die in aller Regel bei Ihrem Hausarzt oder Urologen abgenommen werden:

Kreatinin, Natrium, Kalium, kleines Blutbild sowie Urin-Status (Urin-Stix)

Faxnummer:

Vor jeder Instillationstherapie muss ein eventueller Harnwegsinfekt ausgeschlossen und im Falle eines Infekts dieser zunächst mit Antibiotika behandelt werden.

Bei Rückfragen stehen wir Ihnen unter zur Verfügung.

Vielen Dank für Ihre Mithilfe und mit den besten Wünschen für eine gute Zusammenarbeit und eine erfolgreiche Behandlung,

Ihr Klinik-Team

Patientenaufklärung

Intravesikale Immuntherapie mit Bacillus Calmette-Guérin (BCG®)

Patientenaufkleber

Instillationstherapieschema:

- Induktionstherapie:** Gabe von BCG® 1×wöchentlich über 6 Wochen
- Erhaltungstherapie:** Gabe von BCG® 1×wöchentlich über 3 Wochen in den Monaten 3, 6, 12, 18, 24, 30 und 36 nach Ende der Induktionstherapie
- _____

Ärztliche Anmerkungen zum Aufklärungsgespräch:

(Ort, Datum, Uhrzeit)

(Unterschrift der Ärztin / des Arztes)

- Über die geplante intravesikale Immuntherapie sowie evtl. auftretende Nebenwirkungen wurde ich in einem Aufklärungsgespräch mit Frau/Herrn Dr. _____ ausführlich informiert. Dabei konnte ich alle mir wichtig erscheinenden Fragen über Art und Bedeutung der Behandlung, über Risiken und mögliche Komplikationen sowie über Neben- und Folgeeingriffe und deren Risiken stellen.
- Ich habe die Patienteninformation (Seiten 1 bis 3) erhalten und den Inhalt verstanden.
- Ich habe **keine weiteren Fragen**, fühle mich **genügend informiert** und **willige** hiermit nach **ausreichender Bedenkzeit** in die geplante Instillationstherapie **ein**. Mit erforderlichen, auch unvorhersehbaren Erweiterungen der Behandlung bin ich ebenfalls einverstanden.

(Ort, Datum, Uhrzeit)

(Unterschrift des Patienten)

Postatakarzinom

22.1 Erstlinientherapie – 328

22.1.1 Docetaxel (Taxotore®) – 328

22.2 Zweitlinientherapie – 332

22.2.1 Mitoxantrom – 332

22.1 Erstlinientherapie

22.1.1 Docetaxel (Taxotere®)

Patientenaufklärung

Chemotherapie mit Docetaxel (Taxotere®)

Patientenaufkleber

Sehr geehrter Patient,

bei Ihnen wurde ein fortgeschrittenes Prostatakarzinom oder ein Prostatakarzinom mit Absiedlung von Tochtergeschwülsten (Metastasen) festgestellt. Aus diesem Grund empfehlen wir Ihnen die Behandlung mit dem Medikament Docetaxel als

- einmalige Gabe alle drei Wochen am Tag 1 (Docetaxel 75 mg/m²; Zyklusdauer 21 Tage)
- wöchentliche Gabe an den Tagen 1, 8, 15, 22, 29 (Docetaxel 30 mg/m²; Zyklusdauer 42 Tage)
- _____

Wie wird die Chemotherapie mit Docetaxel verabreicht?

Docetaxel ist in Deutschland zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom zugelassen. Diese Chemotherapie wird in unserer Klinik ambulant durchgeführt. Bitte planen Sie insgesamt 3 Stunden Aufenthalt ein. Nach einer Kurzinfusion mit Kochsalzlösung wird Ihnen Docetaxel als einstündige Infusion über die Vene verabreicht.

Als Begleitmedikation zum Schutz vor möglichen Nebenwirkungen erhalten sie am Vorabend sowie 3 Stunden und 1 Stunde vor jeder Docetaxel-Gabe je eine Tablette **Dexamethason 8 mg** (Fortecortin®). Daneben:

- a. bei dreiwöchentlicher Docetaxel-Gabe eine Tablette **Dexamethason 8 mg** einmal täglich morgens von Tag 2 bis 5 sowie je eine Tablette **Prednison 5 mg** morgens und abends von Tag 6 bis 21
- b. bei wöchentlicher Docetaxel-Gabe eine Tablette Dexamethason 8 mg morgens jeweils am Tag nach Docetaxel-Gabe sowie je eine Tablette **Prednison 5 mg** morgens und abends jeweils von Tag 2 bis 7, Tag 9 bis 14, Tag 16 bis 21, Tag 23 bis 28 und Tag 30 bis 35.

Wann sollte Docetaxel nicht gegeben werden?

Unter bestimmten Voraussetzungen sollte Docetaxel nicht oder nur unter strenger Indikationsstellung angewandt werden. Dabei handelt es sich um Patienten, bei denen eine Untergruppe der **weißen Blutkörperchen** deutlich **erniedrigt** ist (neutrophile Granulozytenzahl <1500/μl), weiterhin bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung, die durch eine **Erhöhung von speziellen Leberblutwerten** ersichtlich ist (GOT und GPT >3,5facher oberer Normwert, AP >6facher oberer Normwert, Serumbilirubin >oberer Normwert). Docetaxel darf darüber hinaus nicht bei Patienten mit **Überempfindlichkeit** gegenüber Docetaxel oder einem der Hilfsstoffe angewandt werden. Ihr betreuender Arzt wird daher regelmäßig Ihre aktuellen Blutwerte überprüfen.

Welche Nebenwirkungen sind zu erwarten?

Die häufigste Nebenwirkung ist eine Erniedrigung einer speziellen Untergruppe der weißen Blutkörperchen. Dabei werden die Tiefstwerte im Mittel am 7. Tag nach der Docetaxel-Infusion erreicht. Folgende weitere Nebenwirkungen wurden außerdem unter der Therapie mit Docetaxel beobachtet:

Sehr häufige Nebenwirkungen (>10 %):

- Veränderungen des Blutbilds
 - Neutropenie (Erniedrigung einer speziellen Untergruppe der weißen Blutkörperchen)
 - Anämie (Blutarmut)
 - Thrombozytopenie (Erniedrigung der Blutplättchen mit erhöhter Blutungsneigung)
- Magen- und Darmprobleme
 - Übelkeit und Erbrechen
 - Stomatitis (Schleimhautentzündung)
 - Diarrhoe (Durchfall)
 - Anorexie (Essstörung)
- Haarausfall
- Hautreaktionen
- Ödeme (Flüssigkeitseinlagerungen, vor allem in den Beinen)
- Neurosensorische Störungen (Gefühlsstörungen, vor allem in Händen und Füßen, die teils nicht effizient therapierbar sind)
- Asthenie (allgemeine Schwäche, Ermüdbarkeit)

Häufige Nebenwirkungen (1–10 %):

- Fieberhafte Neutropenie (Erniedrigung einer speziellen Untergruppe der weißen Blutkörperchen mit Temperatur >38,5°C)
- Überempfindlichkeitsreaktionen (Hautausschlag, Juckreiz, Engegefühl in der Brust, Rückenschmerzen, Atemnot, Arzneimittelfieber)
- Nagelveränderungen
- Obstipation (Verstopfung)
- Neuromotorische Störungen (Bewegungsstörungen, Schwäche)
- Herzrhythmusstörungen
- Leberfunktionsstörung
- Myalgie (Muskelschmerzen)
- Hypotonie (erniedrigte Blutdruckwerte)

Zytostatika können prinzipiell die Bildung von Samenzellen verhindern oder stören. Damit keine Befruchtung von Eizellen mit fehlgebildeten Samenzellen erfolgt, empfehlen wir die Einhaltung von Verhütungsmaßnahmen bis 6 Monate nach Beendigung der Chemotherapie.

In Einzelfällen kann es zu vermehrtem Tränenfluss kommen, der auch nach der Therapie fortbesteht.

Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen:

Es ist unwahrscheinlich, dass Docetaxel die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflusst.

Ärztliche Maßnahmen, bzw. Medikamentengabe als Folge von Nebenwirkungen:

In einigen Fällen von Nebenwirkungen (z. B. verminderte Leberfunktion, Abfall von weißen Blutkörperchen, Gefühlsstörungen) muss eine Verringerung der verabreichten Dosis erfolgen oder darf Docetaxel nicht verabreicht werden. Daher ist es wichtig, dass Sie Nebenwirkungen registrieren und uns mitteilen, damit wir entsprechende Dosisanpassungen durchführen können.

Beim Auftreten anderer Nebenwirkungen, wie z. B. Übelkeit, Überempfindlichkeitsreaktionen, Flüssigkeitseinlagerungen, Schwäche oder Blutarmut, können wir mit spezifischen Therapiemaßnahmen entgegenwirken. Zur Vorbeugung von Nagelveränderungen empfehlen wir während der Chemotherapie eine Kühlung der Finger und Zehen (z. B. mittels Hot-Cool-Packs). Bitte teilen Sie uns daher alle beobachteten Nebenwirkungen mit.

In seltenen Fällen kann das Medikament in das umliegende Gewebe der Einstichstelle der Infusionsnadel auslaufen (Paravasat) und eine unerwünschte Gewebereaktion hervorrufen. Dann müssen ggf. gezielte Maßnahmen von Ihrem behandelnden Arzt ergriffen werden.

Sollten eine dieser oder andere Nebenwirkungen auftreten, können Sie sich selbstverständlich jederzeit an uns wenden. (Tel.: oder Notfalldienst nachts:). Beim Auftreten schwerer Nebenwirkungen kann ein stationärer Krankenhausaufenthalt notwendig werden.

Anmerkungen zum Ablauf:

Um Ihnen den Aufenthalt in unserer Klinik so angenehm und kurz wie möglich zu gestalten, bitten wir Sie um Ihre Unterstützung:

Bitte faxen Sie uns **einen Tag vor jeder neuen Chemotherapie** folgende aktuelle Blutwerte zu, die in aller Regel bei Ihrem Hausarzt oder Urologen abgenommen werden:

Kreatinin, Natrium, Kalium, GOT, GPT, alkalische Phosphatase, Bilirubin, großes Blutbild

Faxnummer:

Bei Rückfragen stehen wir Ihnen unter der Telefonnummer zur Verfügung.

Vielen Dank für Ihre Mithilfe und mit den besten Wünschen für eine gute Zusammenarbeit und eine erfolgreiche Behandlung,

Ihr Klinik-Team

Patientenaufklärung

Docetaxel (Taxotere®)

Patientenaufkleber

Chemotherapieschema:

- einmalige Gabe alle drei Wochen am Tag 1 (Docetaxel 75 mg/m²; Zyklusdauer 21 Tage)
- wöchentliche Gabe an den Tagen 1, 8, 15, 22, 29 (Docetaxel 30 mg/m²; Zyklusdauer 42 Tage)
- _____

Ärztliche Anmerkungen zum Aufklärungsgespräch:

(Ort, Datum, Uhrzeit)

(Unterschrift der Ärztin / des Arztes)

- Über die geplante Chemotherapie sowie evtl. auftretende Nebenwirkungen wurde ich in einem Aufklärungsgespräch mit Frau/Herrn Dr. _____ ausführlich informiert. Dabei konnte ich alle mir wichtig erscheinenden Fragen über Art und Bedeutung der Behandlung, über Risiken und mögliche Komplikationen sowie über Neben- und Folgeeingriffe und deren Risiken stellen.
- Ich habe die Patienteninformation (Seiten 1 bis 3) erhalten und den Inhalt verstanden.
- Ich habe **keine weiteren Fragen**, fühle mich **genügend informiert** und **willige** hiermit nach **ausreichender Bedenkzeit** in die geplante Chemotherapie **ein**. Mit erforderlichen, auch unvorhersehbaren Erweiterungen der Behandlung bin ich ebenfalls einverstanden.

(Ort, Datum, Uhrzeit)

(Unterschrift des Patienten)

22.2 Zweitlinientherapie

22.2.1 Mitoxantron

Patientenaufklärung

Chemotherapie mit Mitoxantron

Patientenaufkleber

Sehr geehrter Patient,

bei Ihnen wurde ein fortgeschrittenes Prostatakarzinom oder ein Prostatakarzinom mit Absiedlung von Tochtergeschwülsten (Metastasen) festgestellt. Aus diesem Grund empfehlen wir Ihnen die Behandlung mit dem Medikament Mitoxantron. Ein Behandlungszyklus dauert 21 Tage mit

- Gabe von Mitoxantron (12 mg/m²) jeweils am Tag 1 des Zyklus**

Wie wird die Chemotherapie mit Mitoxantron verabreicht?

Mitoxantron ist in Deutschland zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom zugelassen. Diese Chemotherapie wird in unserer Klinik ambulant durchgeführt. Bitte planen Sie insgesamt 2 Stunden Aufenthalt ein. Zur Vorbeugung oder Reduzierung möglicher Nebenwirkungen erfolgt 1 Stunde vor der Mitoxantron-Gabe die Einnahme von Dexamethason in Tablettenform. Nach einer Kurzinfusion mit Kochsalzlösung wird Ihnen dann Mitoxantron als 60-minütige Infusion über die Vene verabreicht. Als Begleitmedikation wird eine Tablette Prednison 10 mg täglich ab Tag 1 verabreicht und bei zusätzlicher Übelkeit können bei Bedarf 2 mg Granisetron als Tablette eingenommen werden. Da Mitoxantron herzscheidigend wirken kann, sollte vor Beginn der Therapie ein EKG durchgeführt werden.

Wann sollte Mitoxantron nicht gegeben werden?

Unter bestimmten Voraussetzungen sollte Mitoxantron nicht oder nur unter strenger Indikationsstellung angewendet werden. Dabei handelt es sich um Patienten, bei denen eine Untergruppe der **weißen Blutkörperchen erniedrigt** ist (neutrophile Granulozyten <500/μl), weiterhin bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung, die sich durch eine **Erhöhung von speziellen Leberblutwerten** erkenntlich macht (GOT und GPT >3,5facher oberer Normwert, AP >6facher oberer Normwert, Serumbilirubin >oberer Normwert). Mitoxantron darf darüber hinaus nicht bei Patienten mit **Überempfindlichkeit** gegenüber Mitoxantron oder einem der Hilfsstoffe angewandt werden. Ihr betreuender Arzt wird daher regelmäßig Ihre aktuellen Blutwerte überprüfen.

Welche Nebenwirkungen sind zu erwarten?

Die häufigste Nebenwirkung ist eine Erniedrigung einer speziellen Untergruppe der weißen Blutkörperchen. Dabei werden die Tiefstwerte im Mittel am 10.–13. Tag nach der Infusion mit Mitoxantron erreicht. Folgende Nebenwirkungen wurden unter der Therapie mit Mitoxantron beobachtet:

Sehr häufige Nebenwirkungen (>10 %):

- Veränderungen des Blutbilds
 - Neutropenie (Erniedrigung einer speziellen Untergruppe der weißen Blutkörperchen)
 - Thrombozytopenie (Erniedrigung der Blutplättchen mit erhöhter Blutungsneigung)
- Magen- und Darmprobleme
 - Übelkeit und Erbrechen
 - Anorexie (Appetitverlust)
 - Diarrhoe (Durchfall)
 - Obstipation (Verstopfung)
 - Stomatitis (Schleimhautentzündung)
 - Geschmacksveränderungen
- Haarausfall

Häufige Nebenwirkungen (1–10 %):

- Anämie (Blutarmut)
- Herzrhythmusstörungen, vorübergehende EKG-Veränderungen
- Neurosensorische Störungen (Gefühlsstörungen, vor allem in Händen und Füßen)
- Müdigkeit, Schläfrigkeit, Verwirrtheit
- Angstzustände
- Schnupfen, Katarrh
- Verfärbung des Urins (häufig grünlich oder bläulich)
- Krämpfe

Daneben kann es zu einer Blauverfärbung der Haut oder der weißen Lederhaut des Auges kommen. Sollte während der Infusion ein Austritt des Medikaments ins umliegende Gewebe auftreten (Paravasat), sind Hautveränderungen in diesem Bereich möglich, die eine lokale Therapie durch den Arzt erforderlich machen.

Zytostatika können prinzipiell die Bildung von Samenzellen verhindern oder stören. Damit keine Befruchtung von Eizellen mit fehlgebildeten Samenzellen erfolgt, empfehlen wir die Einhaltung von Verhütungsmaßnahmen bis 6 Monate nach Beendigung der Chemotherapie.

Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen:

Es ist möglich, dass Mitoxantron die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflusst.

Ärztliche Maßnahmen, bzw. Medikamentengabe als Folge von Nebenwirkungen:

In einigen Fällen von Nebenwirkungen (z. B. verminderte Leberfunktion, Abfall von weißen Blutkörperchen, Gefühlsstörungen) muss eine Verringerung der verabreichten Dosis erfolgen oder darf Mitoxantron nicht verabreicht werden. Daher ist es wichtig, dass Sie Nebenwirkungen registrieren und uns mitteilen, damit wir entsprechende Dosisanpassungen durchführen können. Bei einer über die einzelnen Infusionstermine verabreichten Gesamtdosis von $>140 \text{ mg/m}^2$ Mitoxantron sollten Herzfunktion sowie Herzrhythmus regelmäßig überprüft werden.

Beim Auftreten anderer Nebenwirkungen, wie z. B. Übelkeit, Überempfindlichkeitsreaktionen, Flüssigkeitseinlagerungen, Schwäche oder Blutarmut, können wir mit spezifischen Therapiemaßnahmen entgegenwirken. Bitte teilen Sie uns daher alle beobachteten Nebenwirkungen mit.

Sollten Sie einer dieser oder andere Nebenwirkungen erfahren, können Sie sich selbstverständlich jederzeit an uns wenden. (Tel.: oder Notfalldienst nachts:). Beim Auftreten schwerer Nebenwirkungen kann ein stationärer Krankenhausaufenthalt notwendig werden.

Anmerkungen zum Ablauf:

Um Ihnen den Aufenthalt in unserer Klinik so angenehm und kurz wie möglich zu gestalten, bitten wir Sie um Ihre Unterstützung:

Bitte faxen Sie uns **einen Tag vor jeder neuen Chemotherapie** folgende aktuelle Blutwerte zu, die in aller Regel bei Ihrem Hausarzt oder Urologen abgenommen werden:

**Kreatinin, Natrium, Kalium, GOT, GPT, alkalische Phosphatase, Bilirubin,
Differenzialblutbild**

Faxnummer:

Bei Rückfragen stehen wir Ihnen unter zur Verfügung.

Vielen Dank für Ihre Mithilfe und mit den besten Wünschen für eine gute Zusammenarbeit und eine erfolgreiche Behandlung,

Ihr Klinik-Team

Patientenaufklärung

Mitoxantron

Patientenaufkleber

Chemotherapieschema:

- Gabe von Mitoxantron (12 mg/m²) am Tag 1 mit Zyklusdauer 21 Tage**

Ärztliche Anmerkungen zum Aufklärungsgespräch:

(Ort, Datum, Uhrzeit)

(Unterschrift der Ärztin / des Arztes)

- Über die geplante Chemotherapie sowie evtl. auftretende Nebenwirkungen wurde ich in einem Aufklärungsgespräch mit Frau/Herrn Dr. _____ ausführlich informiert. Dabei konnte ich alle mir wichtig erscheinenden Fragen über Art und Bedeutung der Behandlung, über Risiken und mögliche Komplikationen sowie über Neben- und Folgeeingriffe und deren Risiken stellen.
- Ich habe die Patienteninformation (Seiten 1 bis 3) erhalten und den Inhalt verstanden.
- Ich habe **keine weiteren Fragen**, fühle mich **genügend informiert** und **willige** hiermit nach **ausreichender Bedenkzeit** in die geplante Chemotherapie **ein**. Mit erforderlichen, auch unvorhersehbaren Erweiterungen der Behandlung bin ich ebenfalls einverstanden.

(Ort, Datum, Uhrzeit)

(Unterschrift des Patienten)

Nierentumor

23.1 Erstlinientherapie bei Good-and-intermediate-risk-Patienten – 338

23.1.1 Bevacizumab und Interferon – 338

23.1.2 Sunitinib (Sutent®) – 342

23.2 Erstlinientherapie bei Poor-risk-Patienten – 346

23.2.1 Temsirolimus (Torisel®) – 346

23.3 Zweitlinientherapie – 350

23.3.1 Everolimus (Afinitor®) – 350

23.3.2 Sorafenib (Nexavar®) – 354

23.1 Erstlinientherapie bei Good-and-intermediate-risk-Patienten

23.1.1 Bevacizumab und Interferon

Patientenaufklärung

Immun-Target-Therapie mit Interferon α -2a (Roferon® A) und Bevacizumab (Avastin®)

Patientenaufkleber

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bei Ihnen wurde ein fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom oder ein Nierenzellkarzinom mit Absiedlung von Tochtergeschwülsten (Metastasen) festgestellt. Aus diesem Grund empfehlen wir Ihnen die Durchführung einer systemischen Therapie mit Interferon α -2a und Bevacizumab.

- **Gabe von Interferon α -2a (Roferon® A; 9 Mio. I.E.) s.c., 3×wöchentlich und Gabe von Bevacizumab (Avastin®; 10 mg/kg) intravenös 1×alle 2 Wochen**

Wie wird die Immun-Target-Therapie verabreicht?

Die Immun-Target-Therapie mit Interferon α -2a und Bevacizumab wird unter ambulanten Bedingungen durchgeführt. Sie werden bei der Erstgabe in die subkutane Applikation von Spritzen (Einstich der Spritzennadel unter die Haut) eingeführt, die Sie dann zu Hause eigenständig vornehmen. Die Interferon- α -2a-Spritzen können mit Rezept über eine Apotheke bezogen werden. Alle zwei Wochen erhalten Sie zusätzlich eine Infusion mit Bevacizumab über 90 Minuten in der urologischen Chemotherapieambulanz. Bitte planen Sie einen Aufenthalt von ca. 3 Stunden ein. Bei guter Verträglichkeit von Bevacizumab kann sich die Infusionszeit im Verlauf bis auf 30 Minuten verkürzen, so dass Ihr Aufenthalt in der urologischen Chemotherapieambulanz dementsprechend weniger Zeit in Anspruch nehmen wird. Eventuell können Nebenwirkungen eine stationäre Aufnahme notwendig machen.

Wann sollte eine Immun-Target-Therapie nicht durchgeführt werden?

Interferon α -2a darf nicht bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe, bei schwerwiegenden Herzerkrankungen, schwerer Leber- oder Nierenschädigung und bei schwerer Funktionsstörung des Knochenmarks verabreicht werden.

Bevacizumab darf nicht bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den wirksamen Bestandteil oder einen der sonstigen Inhaltsstoffe angewandt werden. Gleiches gilt für eine Überempfindlichkeit gegen rekombinante humane oder humanisierte Antikörper. Schwangerschaft und Magen-Darm-Durchbrüche schließen eine Therapie aus. Ebenso sollte eine Therapie aufgrund möglicher Wundheilungsstörungen nicht innerhalb der ersten 2 bis 4 Wochen nach großen Operationen begonnen werden. Sollte bereits vor Beginn einer Bevacizumab-Therapie eine erhöhte Eiweißausscheidung im Urin vorliegen, darf das Medikament möglicherweise nicht verabreicht werden.

Welche Nebenwirkungen sind zu erwarten?**Bevacizumab:****Sehr häufige Nebenwirkungen (>10 %):**

- Veränderungen des Blutbilds
 - Leukopenie (Erniedrigung der Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen)
 - Febrile Neutropenie (Erniedrigung einer speziellen Untergruppe der weißen Blutkörperchen in Verbindung mit Fieber >38,5°C)
 - Thrombozytopenie (Erniedrigung der Blutplättchen mit erhöhter Blutungsneigung)
- Fatigue (Müdigkeit, Abgeschlagenheit), Asthenie (Schwäche, Kraftlosigkeit)
- Übelkeit, Erbrechen, Durchfall
- Bluthochdruck
- Periphere sensorische Neuropathie (Gefühlsstörungen, Nervenschmerzen,)

Häufige Nebenwirkungen (1–10 %):

- Sepsis (Blutvergiftung), Abszesse, Infektionen
- Anämie (Blutarmut)
- Lungenembolie, Atemnot, Hypoxie (verminderte Sauerstoffaufnahme), Nasenbluten
- Dehydrierung (Austrocknung)
- Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen (supraventrikuläre Tachykardie)
- Arterielle Thromboembolie, tiefe Beinvenenthrombose (Gefäßverschluss), Blutungen
- Schlaganfall, Synkope (Ohnmacht), Somnolenz (Schläfrigkeit), Kopfschmerzen
- Bauchschmerzen, Magen-Darm-Perforation (Durchbruch), Darmverschluss
- Hand-Fuß-Syndrom
- Proteinurie (erhöhte Eiweißausscheidung), Harnwegsinfektionen
- Schmerzen, Lethargie (Schläfrigkeit, Antriebsschwäche)

Interferon α -2a:**Sehr häufige Nebenwirkungen (>10 %):**

- Grippeartige Symptome (Fieber, Schüttelfrost, Schwitzen, Unwohlsein, Schwäche, Schmerzen), Müdigkeit, Rigor (Steifheit), Appetitverlust
- Verzögerte Wundheilung
- Leukopenie (Erniedrigung der Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen)
- Anorexie (Appetitlosigkeit), Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Mundtrockenheit
- Kalziummangel
- Haarausfall
- Verstärktes Schwitzen
- Myalgie (Muskelschmerzen), Arthralgie (Gelenkschmerzen), Kopfschmerzen

Häufige Nebenwirkungen (1–10 %):

- Veränderung des Blutbilds
 - Anämie (Blutarmut)
 - Thrombozytopenie (Erniedrigung der Gesamtzahl der Blutplättchen und erhöhte Blutungsneigung)
- Depression, Angst, wechselnde Gemütslage, Verwirrtheit, abnormales Verhalten, Nervosität, Gedächtnisstörungen, Schlafstörungen
- Geschmacksveränderungen
- Herzrhythmusstörungen, Herzrasen, Blauverfärbung der Haut (Zyanose)
- Brustschmerzen
- Gewichtsverlust
- Ödeme

Interferon α -2a und Bevacizumab können prinzipiell die Bildung von Samenzellen verhindern oder stören. Damit keine Befruchtung von Eizellen mit fehlgebildeten Samenzellen erfolgt, empfehlen wir die Einhaltung von Verhütungsmaßnahmen bis 6 Monate nach Beendigung der systemischen Therapie.

Lagerungshinweis

Die Fertigspritzen mit Interferon α -2a sollen bei 2–8°C im Kühlschrank lichtgeschützt gelagert werden.

Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen:

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass unter der Therapie mit Interferon α -2a und Bevacizumab das Reaktionsvermögen dahingehend beeinflusst wird, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden.

Ärztliche Maßnahmen, bzw. Medikamentengabe als Folge von Nebenwirkungen:

In einigen Fällen können Nebenwirkungen wie z. B. Abfall von weißen Blutkörperchen und Gefühlsstörungen auftreten, die zu einer Reduzierung der verabreichten Dosis führen. Bei ausgeprägten Nebenwirkungen müssen die einzelnen Substanzen Interferon α -2a oder Bevacizumab eventuell abgesetzt werden. Daher ist es wichtig, dass Sie uns alle Nebenwirkungen mitteilen, damit wir entsprechende Dosisanpassungen durchführen können. Beim Auftreten anderer Nebenwirkungen, wie z. B. Übelkeit, Überempfindlichkeitsreaktionen, Hautreaktionen, Flüssigkeitseinlagerungen, Schwäche oder Blutarmut, können wir mit einer Gabe von Medikamenten oder durch Verabreichung von Bluttransfusion entgegenwirken. Bitte teilen Sie uns daher alle beobachteten Nebenwirkungen mit.

Sollten Sie eine dieser oder anderer Nebenwirkungen beobachten, können Sie sich selbstverständlich jederzeit an uns wenden. (Tel.: oder nachts Notfalldienst:). Beim Auftreten schwerer Nebenwirkungen kann ein stationärer Krankenhausaufenthalt notwendig werden.

Anmerkungen zum Ablauf:

Um Ihnen den Aufenthalt in unserer Klinik so angenehm und kurz wie möglich zu gestalten, bitten wir Sie um Ihre Unterstützung: bitte faxen Sie uns **einen Tag vor jeder neuen Immun-Target-Therapie** die aktuellen Blutdruckwerte sowie folgende aktuelle Blutwerte zu, die in aller Regel bei Ihrem Hausarzt oder Urologen abgenommen werden:

Kreatinin, Natrium, Kalium, GOT, GPT, alkalische Phosphatase, Bilirubin, Phosphat, Lipase, Quick, PTT, INR, Differenzialblutbild, Blutzucker

Faxnummer:

Bei Rückfragen stehen wir Ihnen unter zur Verfügung.

Vielen Dank für Ihre Mithilfe und mit den besten Wünschen für eine gute Zusammenarbeit und eine erfolgreiche Behandlung,

Ihr Klinik-Team

Patientenaufklärung

Immun-Target-Therapie mit Interferon α -2a (Roferon® A) und Bevacizumab (Avastin®)

Patientenaufkleber

Immun-Target-Therapie-Schema:

- Gabe von Interferon α -2a (Roferon® A; 9 Mio. I.E.) s.c., 3×wöchentlich und Gabe von Bevacizumab (Avastin®; 10 mg/kg) intravenös 1×alle 2 Wochen**

Ärztliche Anmerkungen zum Aufklärungsgespräch:

(Ort, Datum, Uhrzeit)

(Unterschrift der Ärztin / des Arztes)

- Über die geplante Immun-Target-Therapie sowie evtl. auftretende Nebenwirkungen wurde ich in einem Aufklärungsgespräch mit Frau/Herrn Dr. _____ ausführlich informiert. Dabei konnte ich alle mir wichtig erscheinenden Fragen über Art und Bedeutung der Behandlung, über Risiken und mögliche Komplikationen sowie über Neben- und Folgeeingriffe und ihre Risiken stellen.
- Ich habe die Patienteninformation (Seiten 1 bis 3) erhalten und den Inhalt verstanden.
- Ich habe **keine weiteren Fragen**, fühle mich **genügend informiert** und **willige** hiermit nach **ausreichender Bedenkzeit** in die geplante Immun-Target-Therapie **ein**. Mit erforderlichen, auch unvorhersehbaren Erweiterungen der Behandlung bin ich ebenfalls einverstanden.

(Ort, Datum, Uhrzeit)

(Unterschrift des Patienten)

23.1.2 Sunitinib (Sutent®)

Patientenaufklärung**Sunitinib (Sutent®)**

Patientenaufkleber

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bei Ihnen wurde ein fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom oder ein Nierenzellkarzinom mit Absiedlung von Tochtergeschwülsten (Metastasen) festgestellt. Aus diesem Grund empfehlen wir Ihnen die Behandlung mit dem Medikament Sutent® (Wirkstoff: Sunitinib) als

- tägliche Gabe von 50 mg Sunitinib (Sutent® 50 mg 0–0–1 Tablette) für 4 Wochen, gefolgt von einer zweiwöchigen Pause**

- _____

Wie wird Sunitinib verabreicht?

Sunitinib ist ein sogenannter Multikinaseinhibitor und in Deutschland zur Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom zugelassen. Bei der Therapie mit Sunitinib handelt es sich um eine orale Medikation als Kapsel. Sunitinib kann mit oder ohne Nahrung zur besseren Verträglichkeit nach Möglichkeit abends eingenommen werden. Wenn eine Einnahme ausgelassen wurde, soll sie nicht nachgeholt werden, sondern Sie nehmen am nächsten Tag wie gewohnt eine Kapsel ein. Vor Beginn einer Sunitinib-Therapie erfolgen EKG und Echokardiographie sowie Kontrolle der Blutdruck-, Blutzucker- und Schilddrüsenwerte.

Wann sollte Sunitinib reduziert bzw. nicht gegeben werden?

Die empfohlene tägliche Dosierung beträgt 50 mg. Beim Auftreten von Nebenwirkungen kann eine Reduktion der Dosis auf 37,5 mg oder eine Unterbrechung der Medikation notwendig werden. Sunitinib darf darüber hinaus nicht bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe angewandt werden.

Welche Wechselwirkungen mit anderen Arznei- und Lebensmitteln sind zu beachten?

Folgende Arzneimittel erhöhen die Konzentration von Sunitinib (CYP3A4-Hemmer): Ketokonazol, Ritonavir, Itraconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Grapefruitsaft.

Folgende Arzneimittel verringern die Konzentration von Sunitinib (CYP3A4-Induktoren): Rifampicin, Dexamethason, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut.

Bitte vermeiden Sie die Einnahme dieser Medikamente und informieren Sie uns über Ihre derzeitige Medikamenteneinnahme.

Welche Nebenwirkungen sind zu erwarten?

Folgende Nebenwirkungen wurden unter der Therapie mit Sunitinib beobachtet:

Sehr häufige Nebenwirkungen (>10 %):

- Magen- und Darmprobleme
 - Appetitlosigkeit, Beeinträchtigung des Geschmackssinns
 - Stomatitis (Schleimhautentzündung), Mundtrockenheit
 - Übelkeit, Erbrechen
 - Durchfall, Verstopfung, Blähbauch, Blähungen
- Blutbildveränderungen
 - Neutropenie (Erniedrigung einer speziellen Untergruppe der weißen Blutkörperchen)
 - Anämie (Blutarmut)
 - Thrombozytopenie (Erniedrigung der Blutplättchen mit erhöhter Blutungsneigung)
- Schmerzen (Bauchschmerzen, Kopfschmerzen, Gliederschmerzen)
- Erschöpfung, Kraftlosigkeit, Gewichtsverlust
- Hypertonie (erhöhter Blutdruck)
- Verringerung der Herzleistung
- Hautveränderungen: Ausschlag, (Gelb-)Verfärbung, Rötung, trockene Haut, Hand-Fuß-Syndrom
- Ödeme/Wassereinlagerungen (periphere Ödeme, Gesichtsoedeme, Lidödeme)
- Veränderung der Haarfarbe, Haarausfall
- Hypothyreose (Schilddrüsenunterfunktion)
- Nasenbluten

Häufige Nebenwirkungen (1–10 %):

- Veränderungen des Blutbilds
 - Leukopenie (Erniedrigung der Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen)
 - Lymphopenie (Erniedrigung einer speziellen Untergruppe der weißen Blutkörperchen)
- Erhöhung von Blutserumwerten (Leber-, Pankreas-, Nierenwerte)
- Mundtrockenheit und Dehydratation (Flüssigkeitsmangel)
- Reflux (Sodbrennen)
- Blutungen (Zahnfleisch, Enddarm)
- Hämorrhoiden, Schmerzen im Analbereich
- Atemnot, Pleuraerguss (Wassereinlagerung im Bereich des Brustfells/der Lungen)
- Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, Rückenschmerzen
- Grippeartige Symptome (Fieber, Schüttelfrost)
- Schlafstörungen, Depression

- Schwindel, Benommenheit
- Parästhesien (Missempfindungen), periphere Neuropathie (Nerven-/Sensibilitätsstörungen)
- Exfoliative Dermatitis (großflächige Hautablösung), Akne, Juckreiz, Entzündungen, Nagelveränderungen
- Verstärkter Tränenfluss
- Hitzewallungen, Hitzegefühl
- Halsschmerzen, Beeinträchtigung der Stimme, trockene Nase

Multikinaseinhibitoren können prinzipiell die Bildung von Samenzellen verhindern oder stören. Damit keine Befruchtung von Eizellen mit fehlgebildeten Samenzellen erfolgt, empfehlen wir die Einhaltung von Verhütungsmaßnahmen bis 6 Monate nach Beendigung der Sunitinib-Therapie. Sunitinib darf nicht während der Schwangerschaft angewandt werden.

Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen:

Hierzu wurden keine Studien durchgeführt. Möglicherweise kann es unter Therapie mit Sunitinib zur Benommenheit kommen, die die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflusst.

Ärztliche Maßnahmen, Medikamentengabe als Folge von Nebenwirkungen:

In einigen Fällen von Nebenwirkungen sollte eine Verringerung der verabreichten Dosis erfolgen oder sollte Sunitinib nicht verabreicht werden. Daher ist es wichtig, dass Sie Nebenwirkungen registrieren und uns mitteilen, damit wir entsprechende Dosisanpassungen durchführen können.

Beim Auftreten von Nebenwirkungen, wie z. B. Übelkeit, Überempfindlichkeitsreaktionen, Schmerzen, Fieber, können wir mit spezifischen Therapiemaßnahmen entgegenwirken. Bitte teilen Sie uns daher alle beobachteten Nebenwirkungen mit.

Sollten eine dieser oder andere Nebenwirkungen auftreten, können Sie sich selbstverständlich jederzeit an uns wenden. (Tel.: oder nachts Notfalldienst:). Beim Auftreten schwerer Nebenwirkungen kann ein stationärer Krankenhausaufenthalt notwendig werden.

Anmerkungen zum Ablauf:

Nach Beginn der Medikation sollte in regelmäßigen Abständen auch bei guter Verträglichkeit eine Blutbildkontrolle (z. B. zweiwöchig) erfolgen. Während der gesamten Behandlungszeit sind außerdem regelmäßige Blutdruckkontrollen empfohlen und ggf. die Einleitung einer medikamentösen Therapie notwendig. Patienten, die Medikamente zur Hemmung der Blutgerinnung (z. B. Marcumar®) einnehmen müssen, sollten unter der Behandlung mit Sunitinib die Blutgerinnungswerte engmaschiger kontrollieren lassen. Ebenso empfehlen wir regelmäßige Kontrollen der Schilddrüsenfunktionswerte.

Vielen Dank für Ihre Mithilfe und mit den besten Wünschen für eine gute Zusammenarbeit und eine erfolgreiche Behandlung,

Ihr Klinik-Team

Patientenaufklärung

Sunitinib (Sutent®)

Patientenaufkleber

Target-Therapieschema:

- tägliche Gabe von 50 mg Sunitinib (Sutent® 50 mg 0–0–1 Tablette) für 4 Wochen, gefolgt von einer zweiwöchigen Pause**

Ärztliche Anmerkungen zum Aufklärungsgespräch:

(Ort, Datum, Uhrzeit)

(Unterschrift der Ärztin / des Arztes)

- Über die geplante Targettherapie sowie evtl. auftretende Nebenwirkungen wurde ich in einem Aufklärungsgespräch mit Frau/Herrn Dr. _____ ausführlich informiert. Dabei konnte ich alle mir wichtig erscheinenden Fragen über Art und Bedeutung der Behandlung, über Risiken und mögliche Komplikationen sowie über Neben- und Folgeingriffe und deren Risiken stellen.
- Ich habe die Patienteninformation (Seiten 1 bis 3) erhalten und den Inhalt verstanden.
- Ich habe **keine weiteren Fragen**, fühle mich **genügend informiert** und **willige** hiermit nach **ausreichender Bedenkzeit** in die geplante Chemotherapie **ein**. Mit erforderlichen, auch unvorhersehbaren Erweiterungen der Behandlung bin ich ebenfalls einverstanden.

(Ort, Datum, Uhrzeit)

(Unterschrift des Patienten)

23.2 Erstlinientherapie bei Poor-risk-Patienten

23.2.1 Temsirolimus (Torisel®)

Patientenaufklärung

Temsirolimus (Torisel®)

Patientenaufkleber

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bei Ihnen wurde ein fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom oder ein Nierenzellkarzinom mit Absiedlung von Tochtergeschwülsten (Metastasen) festgestellt. Aus diesem Grund empfehlen wir Ihnen die Behandlung mit dem Medikament Torisel® (Wirkstoff: Temsirolimus) als

wöchentliche Gabe von 25 mg Temsirolimus (Torisel®)

Wie wird Temsirolimus verabreicht?

Temsirolimus ist in Deutschland zur Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom zugelassen. Bei der Therapie mit Temsirolimus handelt es sich um eine Medikation, die unter ärztlicher Aufsicht über die Vene verabreicht wird. Etwa 30 Minuten vor der Gabe des Medikaments sollte zur Prophylaxe einer allergischen Reaktion die Infusion eines Antihistaminikums (z. B. Tavegil®) erfolgen. Vor dem Beginn und im Verlauf der Therapie werden Blutdruck, Blutzucker sowie Blutfettwerte kontrolliert.

Wann sollte Temsirolimus reduziert bzw. nicht gegeben werden?

Die empfohlene wöchentliche Dosierung beträgt 25 mg. Beim Auftreten von Nebenwirkungen kann eine Reduktion der Dosis oder eine Unterbrechung der Medikation notwendig werden. Bei eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist Temsirolimus mit Vorsicht anzuwenden. Darüber hinaus darf es nicht bei Patienten mit **Überempfindlichkeit** gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe angewandt werden.

Welche Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind zu beachten?

Folgende Arzneimittel erhöhen die Konzentration von Temsirolimus: Antimykotika (Ketokonazol, Itraconazol, Voriconazol), Proteaseinhibitoren (Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir), Kalzium-Kanal-Blocker (z. B. Diltiazem, Verapamil), Makrolidantibiotika (z. B. Clarithromycin, Erythromycin), Cimetidin, Grapefruitsaft, Aprepitant, Fluvoxamin, Nefazodon oder andere Medikamente, die die Verstoffwechslung über CYP3A4 hemmen.

Folgende Arzneimittel verringern die Konzentration von Temsirolimus: Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin, Dexamethason, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut oder andere Medikamente, die die Verstoffwechslung über CYP3A4 verstärken.

Bitte vermeiden Sie die Einnahme dieser Medikamente und informieren Sie uns über Ihre derzeitige Medikation.

Welche Nebenwirkungen sind zu erwarten?**Sehr häufige Nebenwirkungen (>10 %):**

- Bakterielle und virale Infektionen (Herpes zoster/simplex), Rachenentzündungen, Schnupfen, Harnwegsinfektion, Schleimhautentzündung
- Fieber, Schüttelfrost
- Veränderungen des Blutbilds
 - Anämie (Blutarmut)
 - Thrombozytopenie (Erniedrigung der Blutplättchen mit erhöhter Blutungsneigung)
- Erhöhung von Blutfetten, Blutzucker und Kreatinin, Erniedrigung des Kaliumwerts (Hypokaliämie)
- Gewichtsverlust, Anorexie, Geschmacksstörungen
- Übelkeit, Durchfall, Bauchschmerzen, Erbrechen
- Atemnot, Husten, Nasenbluten
- Ausschlag, Hautjucken, Veränderungen der Nägel, trockene Haut, Akne
- Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen, Schmerzen im Brustkorb
- Kraftlosigkeit, Ödeme (Flüssigkeitseinlagerungen inkl. Gesichtsbereich)
- Schlafstörungen

Häufige Nebenwirkungen (1–10 %):

- Leukopenie, Neutropenie, Lymphopenie (Erniedrigung der Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen oder eine ihrer speziellen Untergruppen)
- Erniedrigung des Phosphatwerts (Hypophosphatämie)
- Erhöhung der Leberwerte (GPT (ALAT), GOT (ASAT))
- Bluthochdruck, venöse Thromboembolie (einschließlich Thrombose der tiefen Venen, Lungenembolie), Gefäßentzündungen
- Pneumonie/Pneumonitis (Lungenentzündung), Infektionen der oberen Atemwege, Pleuraerguss
- Nierenversagen
- Entzündung der Bindehaut (Konjunktivitis), Störung der Tränenbildung
- Haarwurzelentzündungen, Mundschleimhautentzündungen
- Trommelbauch
- Allergie/Überempfindlichkeitsreaktionen
- Wundheilungsstörungen
- Aufhebung der Geschmacksempfindung (Ageusie)
- Angstzustände, Depression, Schläfrigkeit, Schwindel, Missempfindungen
- Muskelschmerzen, Beinkrämpfe

Das mögliche fruchtschädigende Risiko für Menschen durch die Einnahme von Temsirolimus während einer Schwangerschaft ist unbekannt. Während einer Schwangerschaft sollte Temsirolimus deshalb nicht angewandt werden. Daneben empfehlen wir die Einhaltung von Verhütungsmaßnahmen bis 6 Monate nach Beendigung der systemischen Therapie, damit keine Befruchtung von Eizellen mit möglicherweise fehlgebildeten Samenzellen erfolgt. Aufgrund des möglichen Auftretens von Nebenwirkungen durch Temsirolimus bei gestillten Kindern sollte das Stillen während der Therapie unterbrochen werden.

Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen:

Hierzu wurden keine Studien durchgeführt. Möglicherweise kann es unter Therapie mit Temsirolimus zur Benommenheit kommen, die die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen kann.

Ärztliche Maßnahmen, Medikamentengabe als Folge von Nebenwirkungen:

In einigen Fällen von Nebenwirkungen sollte eine Verringerung der verabreichten Dosis erfolgen oder Temsirolimus nicht verabreicht werden. Daher ist es wichtig, dass Sie Nebenwirkungen registrieren und uns mitteilen, damit wir entsprechende Dosisanpassungen durchführen können.

Beim Auftreten von Nebenwirkungen, wie z. B. Übelkeit, Überempfindlichkeitsreaktionen, Schmerzen, Fieber, können wir mit spezifischen Therapiemaßnahmen entgegenwirken. Bitte teilen Sie uns daher alle beobachteten Nebenwirkungen mit.

Sollten eine dieser oder andere Nebenwirkungen auftreten, können Sie sich selbstverständlich jederzeit an uns wenden. (Tel.: oder nachts Notfalldienst:). Beim Auftreten schwerer Nebenwirkungen kann ein stationärer Krankenhausaufenthalt notwendig werden.

Anmerkungen zum Ablauf:

Vor Beginn und während der Therapie mit Temsirolimus werden auch bei guter Verträglichkeit Laborkontrollen erfolgen. Diese sollten wöchentlich die **Leber-** und **Nierenfunktionsparameter** sowie mindestens ein **kleines Blutbild** umfassen. In regelmäßigen Abständen sollten **Schilddrüsen-, Blutzucker-** sowie **Blutfettwerte** kontrolliert werden. Ebenfalls werden regelmäßige Blutdruckkontrollen durchgeführt. Ihr betreuender Arzt wird Sie über die erforderlichen Blutkontrollen informieren.

Vielen Dank für Ihre Mithilfe und mit den besten Wünschen für eine gute Zusammenarbeit und eine erfolgreiche Behandlung,

Ihr Klinik-Team

Patientenaufklärung

Temozolomid (Temozolomid®)

Patientenaufkleber

Target-Therapieschema:

wöchentliche Gabe von 25 mg Temozolomid (Temozolomid®)

Ärztliche Anmerkungen zum Aufklärungsgespräch:

(Ort, Datum, Uhrzeit)

(Unterschrift der Ärztin / des Arztes)

- Über die geplante Targettherapie sowie evtl. auftretende Nebenwirkungen wurde ich in einem Aufklärungsgespräch mit Frau/Herrn Dr. _____ ausführlich informiert. Dabei konnte ich alle mir wichtig erscheinenden Fragen über Art und Bedeutung der Behandlung, über Risiken und mögliche Komplikationen sowie über Neben- und Folgeeingriffe und deren Risiken stellen.
- Ich habe die Patienteninformation (Seiten 1 bis 3) erhalten und den Inhalt verstanden.
- Ich habe **keine weiteren Fragen**, fühle mich **genügend informiert** und **willige** hiermit nach **ausreichender Bedenkzeit** in die geplante Chemotherapie **ein**. Mit erforderlichen, auch unvorhersehbaren Erweiterungen der Behandlung bin ich ebenfalls einverstanden.

(Ort, Datum, Uhrzeit)

(Unterschrift des Patienten)

23.3 Zweitlinientherapie

23.3.1 Everolimus (Afinitor®)

Patientenaufklärung

Everolimus (Afinitor®)

Patientenaufkleber

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bei Ihnen wurde ein fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom oder ein Nierenzellkarzinom mit Absiedlung von Tochtergeschwülsten (Metastasen) festgestellt. Eine vorhergehende Therapie mit Sunitinib, Sorafenib oder Bevacizumab/Interferon α -2a zeigte Unverträglichkeiten oder keine Wirkung oder Sie waren für diese Therapien nicht geeignet. Aus diesem Grund empfehlen wir Ihnen die Behandlung mit dem Medikament Afinitor® (Wirkstoff: Everolimus) als

- **kontinuierliche, tägliche Gabe von 10 mg Everolimus (Afinitor®; 10 mg 0-0-1 Tablette)**

Wie wird Everolimus verabreicht?

Everolimus ist ein sogenannter mTOR-Inhibitor und in Deutschland zur Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom oder Nierenzellkarzinom mit Absiedlung von Tochtergeschwülsten (Metastasen) zugelassen, bei denen es während oder nach einer gegen VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) gerichteten Therapie zu einem Fortschreiten der Erkrankung gekommen ist. Bei der Therapie mit Everolimus handelt es sich um eine orale Medikation in Tablettenform. Everolimus kann unabhängig von einer Mahlzeit oder mit einer leichten, nicht fettreichen Mahlzeit zusammen mit einem Glas Wasser eingenommen werden. Wenn eine Einnahme ausgelassen wurde, soll sie nicht nachgeholt werden. Sollten Sie eine fettreiche Mahlzeit planen, muss die Einnahme 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach dieser Mahlzeit erfolgen.

Wann sollte Everolimus reduziert bzw. nicht gegeben werden?

Die empfohlene tägliche Dosis beträgt 10 mg Everolimus (entspricht 1 Tablette Afinitor®). Beim Auftreten von Nebenwirkungen kann eine Reduktion der Dosis auf 5 mg täglich oder eine Unterbrechung der Medikation notwendig werden. Aktive Infektionen sollten vor Therapiebeginn ausgeheilt sein. Bei eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist Everolimus mit Vorsicht anzuwenden. Everolimus darf darüber hinaus nicht bei Patienten mit **Überempfindlichkeit** gegenüber dem Wirkstoff, anderen Rapamycin-haltigen Medikamenten oder einem der Hilfsstoffe angewandt werden.

Welche Wechselwirkungen mit anderen Lebens- und Arzneimitteln sind zu beachten?

Folgende Arzneimittel können die Konzentration von Everolimus erhöhen: Ketokonazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Fluconazol, Ritonavir, Atazanavir, Saquinavir, Darunavir, Indinavir, Nelfinavir, Amprenavir, Fosamprenavir, Erythromycin, Telithromycin, Clarithromycin, Nefazodon, Verapamil, Diltiazem, orale Ciclosporine, Grapefruitsaft.

Folgende Arzneimittel können die Konzentration von Everolimus verringern: Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Nevirapin, Efavirenz, Johanniskraut.

Bitte vermeiden Sie die Einnahme dieser Medikamente und informieren Sie uns über Ihre derzeitige Medikation.

Welche Nebenwirkungen sind während einer Therapie mit Everolimus zu erwarten?**Sehr häufige Nebenwirkungen (>10 %):**

- Infektionen
- Veränderungen des Blutbilds
 - Anämie (Blutarmut)
 - Leukopenie/Neutropenie/Lymphopenie (Erniedrigung der Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen und/oder einer der speziellen Untergruppen)
 - Thrombozytopenie (Erniedrigung der Blutplättchen mit erhöhter Blutungsneigung)
- Magen- und Darmprobleme
 - Übelkeit, Erbrechen, Durchfall
 - Stomatitis/Mukositis (Entzündung von Mundschleimhaut/Schleimhäuten)
- Müdigkeit, Schwäche
- Appetitverlust, Geschmacksstörungen
- Pneumonitis (Entzündung des Lungengewebes), Husten, Atembeschwerden
- Nasenbluten
- Hautveränderungen (Ausschlag, Pruritus (Juckreiz), trockene Haut), Ödeme (Flüssigkeitseinlagerungen)
- Erhöhte Blutzucker- und Blutfettwerte sowie Nieren- und Leberfunktionswerte im Blut
- Hypophosphatämie (Erniedrigung des Phosphatgehalts im Blut)

Häufige Nebenwirkungen (1–10 %):

- Mundtrockenheit, Verdauungsstörungen, Gewichtsabnahme, Dehydratation (verminderter Flüssigkeitsgehalt des Körpers)
- Fieber
- Hautveränderungen: trockene Haut, exfoliative Dermatitis (großflächige Hautablösung), Akne, Hautabschuppung, Nagelveränderungen
- Bluthusten
- Schlafstörungen
- Brustschmerzen, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen
- Erhöhter Bilirubinwert
- Erhöhter Blutdruck (Hypertonie)
- Bindehautentzündung, Lidödem

Wir empfehlen die Einhaltung von Verhütungsmaßnahmen bis 6 Monate nach Beendigung der Therapie. Everolimus darf nicht während der Schwangerschaft angewandt werden. Es können Fruchtbarkeitsstörungen bei Männern im zeugungsfähigen Alter auftreten.

Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen:

Hierzu wurden keine Studien durchgeführt. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass Everolimus die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflusst. Jedoch kann es durch Müdigkeit zu Beeinträchtigungen kommen.

Ärztliche Maßnahmen, Medikamentengabe als Folge von Nebenwirkungen:

In einigen Fällen von Nebenwirkungen sollte eine Verringerung der verabreichten Dosis erfolgen oder sollte Everolimus nicht verabreicht werden. Daher ist es wichtig, dass Sie Nebenwirkungen registrieren und uns mitteilen, damit wir entsprechende Dosisanpassungen durchführen können.

Beim Auftreten von Nebenwirkungen, wie z. B. Übelkeit, Überempfindlichkeitsreaktionen, Schmerzen, Fieber oder Hautreaktionen können wir mit speziellen Therapiemaßnahmen entgegenwirken. Bitte teilen Sie uns daher alle beobachteten Nebenwirkungen mit.

Sollten eine dieser oder andere Nebenwirkungen auftreten, können Sie sich selbstverständlich jederzeit an uns wenden. (Tel.: oder nachts Notfalldienst:). Beim Auftreten schwerer Nebenwirkungen kann ein stationärer Krankenhausaufenthalt notwendig werden.

Anmerkungen zum Ablauf:

Vor und nach Beginn der Medikation sollten in regelmäßigen Abständen auch bei guter Verträglichkeit eine **Blutbildkontrolle** sowie eine **Nieren-** und **Leberfunktionswertkontrolle** (z. B. zweiwöchig) erfolgen, daneben **Blutzucker- und Blutfettwertüberwachung**. Während der gesamten Behandlungszeit werden außerdem regelmäßige **Blutdruckkontrollen** empfohlen.

Vielen Dank für Ihre Mithilfe und mit den besten Wünschen für eine gute Zusammenarbeit und eine erfolgreiche Behandlung,

Ihr Klinik-Team

Patientenaufklärung

Everolimus (Afinitor®)

Patientenaufkleber

Target-Therapieschema:

- kontinuierliche, tägliche Gabe von 10 mg Everolimus (Afinitor®; 10 mg 0–0–1 Tablette)**
- _____

Ärztliche Anmerkungen zum Aufklärungsgespräch:

(Ort, Datum, Uhrzeit)

(Unterschrift der Ärztin / des Arztes)

- Über die geplante Targettherapie sowie evtl. auftretende Nebenwirkungen wurde ich in einem Aufklärungsgespräch mit Frau/Herrn Dr. _____ ausführlich informiert. Dabei konnte ich alle mir wichtig erscheinenden Fragen über Art und Bedeutung der Behandlung, über Risiken und mögliche Komplikationen sowie über Neben- und Folgeeingriffe und deren Risiken stellen.
- Ich habe die Patienteninformation (Seiten 1 bis 3) erhalten und den Inhalt verstanden.
- Ich habe **keine weiteren Fragen**, fühle mich **genügend informiert** und **willige** hiermit nach **ausreichender Bedenkzeit** in die geplante Chemotherapie **ein**. Mit erforderlichen, auch unvorhersehbaren Erweiterungen der Behandlung bin ich ebenfalls einverstanden.

(Ort, Datum, Uhrzeit)

(Unterschrift des Patienten)

23.3.2 Sorafenib (Nexavar®)

Patientenaufklärung

Sorafenib (Nexavar®)

Patientenaufkleber

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bei Ihnen wurde ein fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom oder ein Nierenzellkarzinom mit Absiedlung von Tochtergeschwülsten (Metastasen) festgestellt. Aus diesem Grund empfehlen wir Ihnen die Behandlung mit dem Wirkstoff Sorafenib als

kontinuierliche, tägliche Gabe von 800 mg Sorafenib (Nexavar®; 200 mg 2–0–2 Tabletten)

Wie wird Sorafenib verabreicht?

Sorafenib ist ein sogenannter Multikinaseinhibitor und in Deutschland zur Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom zugelassen, die eine Therapie mit Interferon α oder Interleukin-2 erhalten hatten oder für eine solche Therapie nicht geeignet sind. Bei der Therapie mit Sorafenib handelt es sich um eine orale Medikation in Tablettenform. Sorafenib kann unabhängig von einer Mahlzeit oder mit einer leichten, nicht fettreichen Mahlzeit eingenommen werden. Wenn eine Einnahme ausgelassen wurde, soll sie nicht nachgeholt werden. Sollten Sie eine fettreiche Mahlzeit planen, muss die Einnahme 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach dieser Mahlzeit erfolgen. Vor dem Beginn und während einer Sorafenib-Therapie werden Blutdruck, EKG sowie Blutwerte kontrolliert.

Wann sollte Sorafenib reduziert bzw. nicht gegeben werden?

Die empfohlene tägliche Dosis beträgt 800 mg (entspricht morgens und abends je 2 Tabletten zu 200 mg Nexavar®). Beim Auftreten von Nebenwirkungen kann eine Reduktion der Dosis auf 400 mg täglich oder eine Pausierung der Medikation notwendig werden. Sorafenib darf darüber hinaus nicht bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe angewandt werden. Vor chirurgischen Eingriffen ist eine Pausierung der Therapie mit Sorafenib von 2 Wochen empfohlen.

Welche Wechselwirkungen mit anderen Lebens- und Arzneimitteln sind zu beachten?

Folgende Arzneimittel können die Konzentration von Sorafenib erhöhen (CYP3A4-Hemmer): Ketokonazol, Ritonavir, Itraconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Grapefruitsaft.

Folgende Arzneimittel können die Konzentration von Sorafenib verringern (CYP3A4-Induktoren): Rifampicin, Dexamethason, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut. Eine Dauerbehandlung mit Arzneimittel gegen Magenübersäuerung kann die Aufnahme von Sorafenib verringern und sollte daher vermieden werden.

Bitte vermeiden Sie die Einnahme dieser Medikamente und informieren Sie uns über Ihre derzeitige Medikamenteneinnahme.

Welche Nebenwirkungen sind zu erwarten?**Sehr häufige Nebenwirkungen (>10 %):**

- Magen- und Darmprobleme
 - Übelkeit, Erbrechen
 - Durchfall
- Lymphopenie (Erniedrigung einer speziellen Untergruppe der weißen Blutkörperchen)
- Schmerzen (Mundbereich, Bauchschmerzen, Kopfschmerzen, Knochenschmerzen)
- Müdigkeit
- erhöhter Blutdruck (Hypertonie)
- Blutungen
- Hautveränderungen: Ausschlag, Rötung, Hand-Fuß-Syndrom, Pruritus (Juckreiz)
- Haarausfall
- Hypophosphatämie (Erniedrigung des Phosphatgehaltes des Bluts)
- Erhöhung der Lipase- und/oder Amylasewerte im Blut

Häufige Nebenwirkungen (1–10 %):

- Veränderungen des Blutbilds
 - Anämie (Blutarmut)
 - Leukopenie/Neutropenie (Erniedrigung der Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen und/oder einer speziellen Untergruppe)
 - Thrombozytopenie (Erniedrigung der Blutplättchen mit erhöhter Blutungsneigung)
- Stomatitis (Entzündung im Mundbereich), Mundtrockenheit
- Appetitlosigkeit, Verdauungsstörungen, Gewichtsabnahme, Verstopfung
- Arthralgie (Gelenkschmerzen), Myalgie (Muskelschmerzen), Asthenie (Kraftlosigkeit)
- Fieber, grippeartige Symptome
- Hautveränderungen (trockene Haut, exfoliative Dermatitis (großflächige Hautablösung), Akne, Hautabschuppung)
- Heiserkeit
- Depression
- Periphere sensorische Neuropathie (Sensibilitätsstörungen), Tinnitus (Ohrgeräusche)
- Erektionsstörungen
- Nierenversagen

Wir empfehlen die Einhaltung von Verhütungsmaßnahmen bis 6 Monate nach Beendigung der Therapie. Sorafenib darf nicht während der Schwangerschaft angewandt werden.

Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen:

Hierzu wurden keine Studien durchgeführt. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass Sorafenib die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflusst.

Ärztliche Maßnahmen, Medikamentengabe als Folge von Nebenwirkungen:

In einigen Fällen von Nebenwirkungen sollte eine Verringerung der verabreichten Dosis erfolgen oder sollte Sorafenib nicht verabreicht werden. Daher ist es wichtig, dass Sie Nebenwirkungen registrieren und uns mitteilen, damit wir entsprechende Dosisanpassungen durchführen können.

Beim Auftreten von Nebenwirkungen, wie z. B. Übelkeit, Überempfindlichkeitsreaktionen, Schmerzen, Fieber, können wir mit speziellen Therapiemaßnahmen entgegenwirken. Bitte teilen Sie uns daher alle beobachteten Nebenwirkungen mit.

Sollten eine dieser oder andere Nebenwirkungen auftreten, können Sie sich selbstverständlich jederzeit an uns wenden. (Tel.: oder nachts Notfalldienst:). Beim Auftreten schwerer Nebenwirkungen kann ein stationärer Krankenhausaufenthalt notwendig werden.

Anmerkungen zum Ablauf:

Vor und nach Beginn der Medikation sollte in regelmäßigen Abständen auch bei guter Verträglichkeit eine **Blutbildkontrolle** (z. B. zweiwöchig) erfolgen. Während der gesamten Behandlungszeit sind außerdem regelmäßige **Blutdruckkontrollen** empfohlen und ggf. die Einleitung einer medikamentösen Therapie. Patienten, die Medikamente zur Hemmung der Blutgerinnung (z. B. Marcumar®) einnehmen müssen, sollten unter der Behandlung mit Sorafenib die **Blutgerinnungswerte** engmaschiger kontrollieren lassen.

Vielen Dank für Ihre Mithilfe und mit den besten Wünschen für eine gute Zusammenarbeit und eine erfolgreiche Behandlung,

Ihr Klinik-Team

Patientenaufklärung

Sorafenib (Nexavar®)

Patientenaufkleber

Target-Therapieschema:

kontinuierliche, tägliche Gabe von 800 mg Sorafenib (Nexavar®; 200 mg 2–0–2 Tabletten)

Ärztliche Anmerkungen zum Aufklärungsgespräch:

(Ort, Datum, Uhrzeit)

(Unterschrift der Ärztin / des Arztes)

- Über die geplante Targettherapie sowie evtl. auftretende Nebenwirkungen wurde ich in einem Aufklärungsgespräch mit Frau/Herrn Dr. _____ ausführlich informiert. Dabei konnte ich alle mir wichtig erscheinenden Fragen über Art und Bedeutung der Behandlung, über Risiken und mögliche Komplikationen sowie über Neben- und Folgeeingriffe und deren Risiken stellen.
- Ich habe die Patienteninformation (Seiten 1 bis 3) erhalten und den Inhalt verstanden.
- Ich habe **keine weiteren Fragen**, fühle mich **genügend informiert** und **willige** hiermit nach **ausreichender Bedenkzeit** in die geplante Chemotherapie **ein**. Mit erforderlichen, auch unvorhersehbaren Erweiterungen der Behandlung bin ich ebenfalls einverstanden.

(Ort, Datum, Uhrzeit)

(Unterschrift des Patienten)

Hodentumor

24.1 Fortgeschrittener Hodentumor – 360

24.1.1 PEB – 360

24.1.2 PEI – 365

24.2 Seminom Stadium I – 370

24.2.1 Carboplatin – Monotherapie (AUC 7) – 370

24.1 Fortgeschrittener Hodentumor

24.1.1 PEB

Patientenaufklärung

Chemotherapie mit Cisplatin, Etoposid und Bleomycin

Patientenaufkleber

Sehr geehrter Patient,

bei Ihnen wurde ein fortgeschrittener Hodentumor oder ein Hodentumor mit Absiedlung von Tochtergeschwülsten (Metastasen) festgestellt. Aus diesem Grund empfehlen wir eine Kombinationschemotherapie mit Cisplatin, Etoposid und Bleomycin. Ein Zyklus umfasst dabei 21 Tage und die Therapie wird nach folgendem Schema verabreicht:

- Gabe von Cisplatin 20 mg/m² intravenös an den Tagen 1, 2, 3, 4, 5**
- Gabe von Etoposid 100 mg/m² intravenös an den Tagen 1, 2, 3, 4, 5**
- Gabe von Bleomycin 30 mg absolut intravenös als Bolusgabe an den Tagen 1, 8, 15**
- _____

Welche Vorbereitungen sind vor der ersten Gabe notwendig?

Da es sich bei Cisplatin um eine potenziell herz- und gehörschädigende Substanz handelt, müssen alle Patienten vor der ersten Gabe eine Audiometrie (Gehörmessung) und ein EKG durchführen lassen. Desweiteren ist eine Lungenfunktionsprüfung aufgrund einer möglichen Lungenschädigung durch Bleomycin ratsam.

Wie wird die Chemotherapie mit Cisplatin, Etoposid und Bleomycin verabreicht?

Cisplatin, Etoposid und Bleomycin sind in Deutschland zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Hodentumor zugelassen. An den Tagen 1 bis 8 wird die Chemotherapie im Rahmen eines stationären Aufenthalts verabreicht. Alle drei Substanzen werden als Infusion über die Vene über einen zentralen Venenkatheter oder ein Portsystem gegeben. Vor und nach der Gabe des jeweiligen Medikamentes sind weitere Infusionen notwendig, um mögliche Nebenwirkungen zu verhindern oder zu mildern sowie eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr des Patienten zu gewährleisten. In der Regel verbleiben die Patienten vom Zyklusbeginn bis nach der Bleomycin-Gabe an Tag 8 in der Klinik. Die Gabe von Bleomycin am Tag 15 wird ambulant durchgeführt. Bitte planen Sie insgesamt 3 Stunden Aufenthalt ein. Da die Substanz Cisplatin häufig Übelkeit und Erbrechen auslösen kann, werden sie schon während der Therapie Aprepitant (Emend®) in Tablettenform und Infusionen mit Granisetron (Kevatril®) sowie zusätzlich Dexamethason (Fortecortin®) erhalten, welche diese Nebenwirkungen erheblich verhindern bzw. reduzieren können.

Wann sollten Cisplatin, Etoposid und Bleomycin nicht gegeben werden?

Cisplatin darf nicht bei einer eingeschränkten Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <45 ml/min) sowie bei einer Erniedrigung der weißen Blutkörperchen (Leukozyten <3000/µl) und der Blutplättchen (Thrombozyten <100.000/µl) gegeben werden. Bei eingeschränktem Hörvermögen (besonders Hochfrequenzbereich), bestehender Knochenmarkschädigung, akuten Entzündungen und wenn es bereits durch Cisplatin zu einer Schädigung des Nervensystems gekommen ist, muss die Dosis reduziert oder auf die Gabe verzichtet werden.

Etoposid darf nur intravenös verabreicht werden. Bei schweren Leber- und Nierenschäden (Kreatinin-Clearance <15 ml/min) ist auf die Gabe des Medikaments zu verzichten. Ebenso verhält es sich bei Vorliegen einer schweren Knochmarksfunktionsschädigung. Bei einer Leukopenie (Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen $<2000/\mu\text{l}$) oder Thrombozytopenie (Blutplättchenanzahl $<50.000/\mu\text{l}$) sollte kein Etoposid gegeben werden. Sollten Störungen des peripheren Nervensystems vorliegen, darf die Therapie nur unter strenger Beobachtung durchgeführt werden. Das Medikament enthält Alkohol und darf bei bestimmten Patienten (z. B. Alkoholiker, Leberkranke, Epileptiker) nicht oder nur unter Vorsicht angewandt werden.

Bleomycin darf nicht bei bestehenden Lungenschäden, die auf einer vorherigen Bleomycinthherapie beruhen, gegeben werden. Sollten Teile des Mediastinums oder der Lunge vor Therapiebeginn bestrahlt worden sein, bestehen restriktive oder obstruktive Lungenerkrankungen oder eine Nieren- oder Leberfunktionsstörung, darf Bleomycin nur unter Vorsicht verabreicht bzw. muss ggf. ganz darauf verzichtet werden. Bei regelmäßigem Nikotinkonsum muss die Indikation zur Bleomycin-Gabe streng gestellt werden.

Cisplatin, Etoposid und **Bleomycin** dürfen nicht bei Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe selbst oder gegenüber einem der Hilfsstoffe angewandt werden. Darüber hinaus sollten akute Entzündungen vor Therapiebeginn abgeklungen sein.

Bei Kindern muss eine entsprechende **Dosisanpassung** erfolgen!

Welche Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind zu erwarten?

Substanzen, bei denen ebenfalls eine Schädigung der Nierenfunktion möglich ist, sollten nicht oder nur in reduzierter Dosis gleichzeitig mit **Cisplatin** gegeben werden. Dazu gehören bestimmte Antibiotika/Antimykotika (Aminoglykoside, Cephalosporine, Amphotericin B) und Entwässerungsmedikamente (Schleifendiuretika, z. B. Lasix®). Eine Dosisanpassung von Medikamenten gegen erhöhte Harnsäure (z. B. Allopurinol) und gegen Krampfanfälle ist evtl. notwendig.

Etoposid kann durch seinen Alkoholgehalt grundsätzlich Einfluss auf die Wirkung anderer Arzneimittel haben. Das Medikament sollte nicht verwendet werden mit den Wirkstoffen: Acetylsalicylsäure, Phenylbutazon, Natriumsalicylat und Ciclosporin. Eine Antikoagulationstherapie mit Cumarinen muss strenger überwacht werden, da die Wirkung durch Etoposid verstärkt werden kann.

Eine Verstärkung des lungenschädigenden Potenzials von **Bleomycin** entsteht bei vorhergehender oder gleichzeitiger Bestrahlung oder restriktiven bzw. obstruktiven Lungenerkrankungen. Ebenso verstärkt die gleichzeitige Gabe von Mitomycin C dieses Potenzial. Die Wirkung von Digoxin und Phenytoin wird durch Bleomycin beeinflusst. Nikotin potenziert die Bleomycin-Toxizität.

Die Kombination von **Cisplatin, Etoposid** und **Bleomycin** verstärkt die knochenmarkschädigende Wirkung der drei Einzelsubstanzen.

Welche Nebenwirkungen sind zu erwarten?

Cisplatin:

Sehr häufige Nebenwirkungen (>10 %):

- Veränderungen des Blutbilds
 - Leuko-/Neutropenie (Erniedrigung der Gesamtzahl und/oder einer speziellen Untergruppe der weißen Blutkörperchen)
 - Anämie (Blutarmut)
 - Thrombozytopenie (Erniedrigung der Blutplättchen mit erhöhter Blutungsneigung)
- Übelkeit, Erbrechen, Durchfall (mit Flüssigkeitsverlust), Appetitverlust, Bauchschmerzen
- Akutes Nierenversagen, Hyperurikämie (erhöhte Blutharnstoffwerte)
- Hörstörungen, Tinnitus (Ohrgeräusche)

Häufige Nebenwirkungen (1–10 %):

- Erhöhung der Bluteisenwerte, Hypercholesterinämie (Erhöhung der Blutfettwerte)
- Periphere Polyneuropathien (Nervenschädigungen), Parästhesien (Empfindungsstörungen), Verlust von Sehnenreflexen, Schmerzen, Krämpfe, Muskelschwäche, Bewegungseinschränkungen, Geschmacksverlust, Hör-/Sehverlust
- Taubheit
- Schwindel, Schwäche, Müdigkeit, Unwohlsein
- Ödeme, Venenreizungen und -entzündungen, Rötungen oder Geschwüre an der Einstichstelle

Etoposid:**Sehr häufige Nebenwirkungen (>10 %):**

- Veränderungen des Blutbilds
 - Leuko-/Neutropenie (Erniedrigung der Gesamtzahl und/oder einer speziellen Untergruppe der weißen Blutkörperchen)
 - Anämie (Blutarmut)
 - Thrombozytopenie (Erniedrigung der Blutplättchen mit erhöhter Blutungsneigung)
- Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit
- Haarausfall

Häufige Nebenwirkungen (1–10 %):

- Allergische Reaktion (Juckreiz, Fieber, Schüttelfrost, Herzrasen, Bronchospasmus, Atemnot, Blutdruckabfall)
- Müdigkeit, Schläfrigkeit
- Durchfall, Entzündung der Mundschleimhaut und/oder Speiseröhre
- Leberfunktionsstörungen (Erhöhung von alkalischer Phosphatase, GOT und Bilirubin)

Bleomycin:**Sehr häufige Nebenwirkungen (>10 %):**

- Lungenentzündung (subakute oder chronische interstitielle plasmazelluläre Pneumonie), Husten, Atemnot, Fieber
- Hautveränderungen (Rötung und Ausschlag besonders an Händen und Füßen, vermehrte Hornhautbildung, Blasenbildung, Verfärbungen, Schwellungen, Wassereinlagerungen, Juckreiz, Nagelveränderungen, erhöhte Empfindlichkeit), Entzündung der Mundschleimhaut

Häufige Nebenwirkungen (1–10 %):

- Schüttelfrost, Fieber bis 41°C (meist 2–6 h nach Infusion)
- Übelkeit, Erbrechen, Schleimhautentzündungen im Verdauungstrakt, Appetit- und Gewichtsverlust
- Verzögerte Überempfindlichkeitsreaktionen (Fieber)
- Appetitverlust, Gewichtsverlust
- Gelenk-/Muskelschmerzen

Zytostatika können prinzipiell die Bildung von Samenzellen verhindern oder stören. Damit keine Befruchtung von Eizellen mit fehlgebildeten Samenzellen erfolgt, empfehlen wir die Einhaltung von Verhütungsmaßnahmen bis 6 Monate nach Beendigung der Chemotherapie. Vor Therapiebeginn sollte bei zeugungsfähigen Männern eine Samenspende und -konservierung diskutiert werden.

Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen:

Alle drei Substanzen können die Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Daher ist erhöhte Vorsicht geboten.

Ärztliche Maßnahmen, bzw. Medikamentengabe als Folge von Nebenwirkungen:

In einigen Fällen von Nebenwirkungen müssen Medikamente verabreicht werden. Übelkeit und Erbrechen klingen im Allgemeinen innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Behandlung ab und sprechen in der Regel auf entsprechende Medikamente (Antiemetika) an. Durch die Gabe von Allopurinol können erhöhte Harnsäurewerte gesenkt werden. Daher ist es wichtig, dass Sie Nebenwirkungen registrieren und uns mitteilen, damit wir entsprechende Maßnahmen einleiten können.

In seltenen Fällen können die Medikamente in das umliegende Gewebe der Einstichstelle der Infusionsnadel austreten (Paravasat) und eine unerwünschte Gewebereaktion hervorrufen. Dann müssen ggf. gezielte Maßnahmen von Ihrem behandelnden Arzt ergriffen werden.

Beim Auftreten anderer Nebenwirkungen, wie z. B. Überempfindlichkeitsreaktionen, können wir mit einer medikamentösen Therapie entgegenwirken. Bitte teilen Sie uns daher alle beobachteten Nebenwirkungen mit.

Sollten eine dieser oder andere Nebenwirkungen auftreten, können Sie sich selbstverständlich jederzeit an uns wenden. (Tel.: oder nachts Notfalldienst:). Beim Auftreten schwerer Nebenwirkungen kann ein stationärer Krankenhausaufenthalt notwendig werden.

Anmerkungen zum Ablauf:

Vor und während der Chemotherapie werden regelmäßige Blutwertkontrollen notwendig, außerdem sollten EKG, Lungenfunktionsprüfung sowie Hörtest im Verlauf der Chemotherapie bzw. nach Therapieende wiederholt werden. Bei Beschwerden entsprechend frühere Kontrolluntersuchungen.

Um Ihnen den Aufenthalt in unserer Klinik so angenehm und kurz wie möglich zu gestalten, bitten wir Sie um Ihre Unterstützung:

Bitte faxen Sie uns **einen Tag vor der geplanten Chemotherapie** folgende aktuelle Blutwerte zu, die in aller Regel bei Ihrem Hausarzt oder Urologen abgenommen werden:

Kreatinin, Harnstoff, Natrium, Kalium, GOT, GPT, alkalische Phosphatase, Bilirubin und Differenzialblutbild

Faxnummer:

Bei Rückfragen stehen wir Ihnen unter zur Verfügung.

Vielen Dank für Ihre Mithilfe und mit den besten Wünschen für eine gute Zusammenarbeit und eine erfolgreiche Behandlung,

Ihr Klinik-Team

Patientenaufklärung

Chemotherapie mit Cisplatin, Etoposid und Bleomycin

Patientenaufkleber

24

Chemotherapieschema:

- Gabe von Cisplatin 20 mg/m² intravenös an den Tagen 1, 2, 3, 4, 5
- Gabe von Etoposid 100 mg/m² intravenös an den Tagen 1, 2, 3, 4, 5
- Gabe von Bleomycin 30 mg absolut intravenös als Bolusgabe an den Tagen 1, 8, 15
- _____

Ärztliche Anmerkungen zum Aufklärungsgespräch:

(Ort, Datum, Uhrzeit)

(Unterschrift der Ärztin / des Arztes)

- Über die geplante Chemotherapie sowie evtl. auftretende Nebenwirkungen wurde ich in einem Aufklärungsgespräch mit Frau/Herrn Dr. _____ ausführlich informiert. Dabei konnte ich alle mir wichtig erscheinenden Fragen über Art und Bedeutung der Behandlung, über Risiken und mögliche Komplikationen sowie über Neben- und Folgeeingriffe und deren Risiken stellen.
- Ich habe die Patienteninformation (Seiten 1 bis 4) erhalten und den Inhalt verstanden.
- Ich habe **keine weiteren Fragen**, fühle mich **genügend informiert** und **willige** hiermit nach **ausreichender Bedenkzeit** in die geplante Chemotherapie **ein**. Mit erforderlichen, auch unvorhersehbaren Erweiterungen der Behandlung bin ich ebenfalls einverstanden.

(Ort, Datum, Uhrzeit)

(Unterschrift des Patienten)

24.1.2 PEI

Patientenaufklärung

Polychemotherapie mit Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid

Patientenaufkleber

Sehr geehrter Patient,

bei Ihnen wurde ein fortgeschrittener Hodentumor oder ein Hodentumor mit Absiedlung von Tochtergeschwülsten (Metastasen) festgestellt. Aus diesem Grund empfehlen wir eine Kombinationschemotherapie mit Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid. Ein Zyklus umfasst dabei 21 Tage und die Therapie wird nach folgendem Schema verabreicht:

- **Gabe von Cisplatin 20 mg/m² intravenös an den Tagen 1, 2, 3, 4, 5**
- **Gabe von Etoposid 75 mg/m² intravenös an den Tagen 1, 2, 3, 4, 5**
- **Gabe von Ifosfamid 1200 mg/m² intravenös an den Tagen 1, 2, 3, 4, 5**
- _____

Welche Vorbereitungen sind vor der ersten Gabe notwendig?

Da es sich bei Cisplatin um eine potenziell herz- und gehörschädigende Substanz handelt, müssen alle Patienten vor der ersten Gabe eine Audiometrie (Gehörmessung) und ein EKG durchführen lassen. Daneben muss vor Beginn der Therapie mit Ifosfamid eine Abflussstörung der ableitenden Harnwege ausgeschlossen bzw. gegebenenfalls behoben werden.

Wie wird die Chemotherapie mit Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid verabreicht?

Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid sind in Deutschland zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Hodentumor zugelassen. Die Chemotherapie an den Tagen 1 bis 5 wird im Rahmen eines stationären Aufenthalts verabreicht. Alle drei Substanzen werden als Infusion über die Vene über einen zentralen Venenkatheter oder ein Portsystem gegeben. Vor und nach der Gabe des jeweiligen Medikaments sind weitere Infusionen notwendig, um mögliche Nebenwirkungen zu verhindern oder zu mildern sowie eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr des Patienten zu gewährleisten. In der Regel verbleiben die Patienten vom Zyklusbeginn bis Tag 7 in der Klinik. Danach sind regelmäßige Kontrollen der Blutwerte und des Urins ambulant erforderlich. Da die drei Substanzen relativ häufig Übelkeit und Erbrechen auslösen können, werden sie schon während der Therapie Tabletten (z. B. Aprepitant) und Infusionen (z. B. Granisetron) erhalten, welche diese Nebenwirkungen erheblich reduzieren oder gänzlich verhindern können. Außerdem kann Ifosfamid die Entstehung von schweren Harnblasenentzündungen begünstigen, weshalb zur Vorbeugung solcher Entzündungen weitere Infusionen mit Mesna (2-Mercaptoethansulfonat-Natrium) wichtig sind. Diese Kombinationschemotherapie kann zusätzlich in mehr als 20 % der Fälle das Abwehrsystem der Patienten durch ein Absinken einer Untergruppe der weißen Blutkörperchen stark schwächen und damit die Patienten einer erhöhten Infektionsgefahr aussetzen. Daher wird prophylaktisch ein Medikament (Filgastrim, Pegfilgastrim) als Injektion gegeben, das ein Absinken der weißen Blutkörperchen bzw. einer ihrer Untergruppen verhindern soll.

Wann sollten Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid nicht gegeben werden?

Cisplatin darf nicht bei einer eingeschränkten Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <45 ml/min) sowie bei einer Erniedrigung der weißen Blutkörperchen (Leukozyten $< 3000/\mu\text{l}$) und der Blutplättchen (Thrombozyten $<100.000/\mu\text{l}$) gegeben werden. Bei eingeschränktem Hörvermögen (besonders Hochfrequenzbereich), bestehender Knochenmarkschädigung, akuten Entzündungen und wenn es bereits durch Cisplatin zu einer Schädigung des Nervensystems gekommen ist, muss die Dosis reduziert oder auf die Gabe verzichtet werden.

Etoposid darf nur intravenös verabreicht werden. Bei schweren Leber- und Nierenschäden (Kreatinin-Clearance <15 ml/min) ist auf die Gabe des Medikaments zu verzichten. Ebenso verhält es sich bei Vorliegen einer schweren Knochenmarksfunktionschädigung. Bei einer Leukopenie (Zahl der weißen Blutkörperchen $<2000/\mu\text{l}$) oder Thrombozytopenie (Blutplättchen $<50.000/\mu\text{l}$) sollte kein Etoposid gegeben werden. Sollten Störungen des peripheren Nervensystems vorliegen, darf die Therapie nur unter strenger Beobachtung durchgeführt werden. Das Medikament enthält Alkohol und darf bei bestimmten Patienten (z. B. Alkoholiker, Leberkranke, Epileptiker) nicht oder nur unter Vorsicht angewandt werden.

Ifosfamid darf nicht bei akuten Blasenentzündungen gegeben werden. Auch hier sollte auf die Gabe bei einer Leukopenie (Zahl der weißen Blutkörperchen $<2500/\mu\text{l}$) oder Thrombozytopenie (Blutplättchen $<50.000/\mu\text{l}$) verzichtet werden.

Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid dürfen nicht bei Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe selbst oder gegenüber einem der Hilfsstoffe angewandt werden. Darüber hinaus sollten akute Entzündungen vor Therapiebeginn abgeklungen sein.

Bei Jugendlichen mit Hodentumoren muss eine entsprechende **Dosisanpassung** erfolgen!

Welche Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind zu erwarten?

Substanzen, bei denen ebenfalls eine Schädigung der Nierenfunktion möglich ist, sollten nicht oder nur in reduzierter Dosis gleichzeitig mit **Cisplatin** gegeben werden. Dazu gehören bestimmte Antibiotika/Antimykotika (Aminoglykoside, Cephalosporine, Amphotericin B) und Entwässerungsmedikamente (Schleifendiuretika, z. B. Lasix®). Eine Dosisanpassung von Medikamenten gegen erhöhte Harnsäure (z. B. Allopurinol) und gegen Krampfanfälle ist evtl. notwendig.

Etoposid kann durch seinen Alkoholgehalt grundsätzlich Einfluss auf die Wirkung anderer Arzneimittel haben. Das Medikament sollte nicht verwendet werden mit den Wirkstoffen: Acetylsalicylsäure, Phenylbutazon, Natriumsalicylat und Cyclosporin. Eine Antikoagulationstherapie mit Cumarinen muss strenger überwacht werden, da die Wirkung durch Etoposid verstärkt werden kann.

Ifosfamid kann die Hautschädigung einer Strahlentherapie verstärken. Eine gleichzeitige Einnahme nierenschädigender Medikamente muss streng überwacht werden (Aminoglykoside, Cisplatin, Amphotericin B oder Aciclovir). Auch folgende Medikamente sollten nur unter genauer Beobachtung neben Ifosfamid verabreicht werden, weil sie entweder die Wirkung von Ifosfamid beeinflussen oder ihre eigene Wirkung beeinflusst wird: Warfarin, Antiemetika, Tranquilizer, Narkotika, Antihistaminika, Allopurinol, Hydrochlorothiazid, Chlorpromazin, Trijodthyronin, Disulfiram (Antabus), Sulfonylharnstoffe, Phenobarbital, Phenytoin, Chloralhydrat, Suxamethonium. Grapefruits und Grapefruitsaft können die Wirkung von Ifosfamid vermindern. Während der Therapie mit Ifosfamid sollte kein Alkohol konsumiert werden.

Die Kombination von **Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid** verstärkt die knochenmarkschädigende Wirkung der drei Einzelsubstanzen.

Welche Nebenwirkungen sind zu erwarten?**Cisplatin:****Sehr häufige Nebenwirkungen (>10 %):**

- Leuko-/Neutropenie (Erniedrigung der Gesamtzahl und/oder einer speziellen Untergruppe der weißen Blutkörperchen)
- Anämie (Blutarmut)
- Thrombozytopenie (Erniedrigung der Blutplättchen mit erhöhter Blutungsneigung)
- Übelkeit, Erbrechen, Durchfall (mit Flüssigkeitsverlust), Appetitverlust, Bauchschmerzen
- Akutes Nierenversagen, Hyperurikämie (erhöhte Blutharnstoffwerte)
- Hörstörungen, Tinnitus (Ohrgeräusche)

Häufige Nebenwirkungen (1–10 %):

- Erhöhung der Bluteisenwerte, Hypercholesterinämie (Erhöhung der Blutfettwerte)
- Periphere Polyneuropathien (Nervenschädigungen), Parästhesien (Empfindungsstörungen), Verlust von Sehnenreflexen, Schmerzen, Krämpfe, Muskelschwäche, Bewegungseinschränkungen, Geschmacksverlust, Hör-/Sehverlust, Taubheit
- Schwindel, Schwäche, Müdigkeit, Unwohlsein
- Ödeme, Venenreizungen und -entzündungen, Rötungen oder Geschwüre an der Einstichstelle

Etoposid:**Sehr häufige Nebenwirkungen (>10 %):**

- Leuko-/Neutropenie (Erniedrigung der Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen und/oder einer speziellen Untergruppe)
- Anämie (Blutarmut)
- Thrombozytopenie (Erniedrigung der Blutplättchen mit erhöhter Blutungsneigung)
- Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit
- Haarausfall

Häufige Nebenwirkungen (1–10 %):

- Allergische Reaktion (Juckreiz, Fieber, Schüttelfrost, Herzrasen, Bronchospasmus, Atemnot, Blutdruckabfall)
- Müdigkeit, Schläfrigkeit
- Durchfall, Entzündung der Mundschleimhaut und/oder Speiseröhre
- Leberfunktionsstörungen (Erhöhung von alkalischer Phosphatase, GOT und Bilirubin)

Ifosfamid:**Sehr häufige Nebenwirkungen (>10 %):**

- Leuko-/Neutropenie (Erniedrigung der Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen und/oder einer speziellen Untergruppe)
- Enzephalopathie (Hirnschädigung), Schläfrigkeit, Schwäche
- Übelkeit, Erbrechen
- Haarausfall
- Blutausscheidung im Urin (sichtbar und unsichtbar)
- Fieber

Häufige Nebenwirkungen (1–10 %):

- Infektionen
- Thrombozytopenie (Erniedrigung der Blutplättchen mit erhöhter Blutungsneigung)
- Nierenfunktionsstörung (Nephropathie) mit der Folge einer Übersäuerung des Bluts
- Blutige Harnwegsinfekte (hämorrhagische Zystitiden)
- Störung der Samenbildung (Spermatogenese)

Zytostatika können prinzipiell die Bildung von Samenzellen verhindern oder stören. Damit keine Befruchtung von Eizellen mit fehlgebildeten Samenzellen erfolgt, empfehlen wir die Einhaltung von Verhütungsmaßnahmen bis 6 Monate nach Beendigung der Chemotherapie. Vor Therapiebeginn sollte bei zeugungsfähigen Männern eine Samenspende und -konservierung diskutiert werden.

Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen:

Alle drei Substanzen können die Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Daher ist erhöhte Vorsicht geboten.

Ärztliche Maßnahmen, bzw. Medikamentengabe als Folge von Nebenwirkungen:

In einigen Fällen von Nebenwirkungen müssen Medikamente verabreicht werden. Übelkeit und Erbrechen klingen im Allgemeinen innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Behandlung ab und sprechen in der Regel auf entsprechende Medikamente (Antiemetika) an. Durch die Gabe von Allopurinol können erhöhte Harnsäurewerte gesenkt werden. Dabei ist auf mögliche Wechselwirkungen dieser Medikamente mit einem der Chemotherapiewirkstoffe zu achten. Somit es wichtig, dass Sie Nebenwirkungen registrieren und uns mitteilen, damit wir entsprechende Maßnahmen einleiten können.

In seltenen Fällen können die Medikamente in das umliegende Gewebe der Einstichstelle der Infusionsnadel austreten (Paravasat) und eine unerwünschte Gewebereaktion hervorrufen. Dann müssen ggf. gezielte Maßnahmen von Ihrem behandelnden Arzt ergriffen werden.

Beim Auftreten anderer Nebenwirkungen, wie z. B. Überempfindlichkeitsreaktionen, können wir mit einer medikamentösen Therapie entgegenwirken. Bitte teilen Sie uns daher alle beobachteten Nebenwirkungen mit.

Sollten eine dieser oder andere Nebenwirkungen auftreten, können Sie sich selbstverständlich jederzeit an uns wenden. (Tel.: oder nachts Notfalldienst:). Beim Auftreten schwerer Nebenwirkungen kann ein stationärer Krankenhausaufenthalt notwendig werden.

Anmerkungen zum Ablauf:

Vor und während der Chemotherapie werden regelmäßige Blutwertkontrollen notwendig, außerdem sollten EKG, Urinuntersuchungen sowie Hörtest im Verlauf der Chemotherapie bzw. nach Therapieende wiederholt werden. Bei Beschwerden entsprechend eher.

Um Ihnen den Aufenthalt in unserer Klinik so angenehm und kurz wie möglich zu gestalten, bitten wir Sie um Ihre Unterstützung:

Bitte faxen Sie uns **einen Tag vor der geplanten Chemotherapie** folgende aktuelle Blut- und Urinwerte zu, die in aller Regel bei Ihrem Hausarzt oder Urologen abgenommen werden:

**Kreatinin, Harnstoff, Natrium, Kalium, GOT, GPT, alkalische Phosphatase, Bilirubin,
Differenzialblutbild und Urinstatus**

Faxnummer:

Bei Rückfragen stehen wir Ihnen unter zur Verfügung.

Vielen Dank für Ihre Mithilfe und mit den besten Wünschen für eine gute Zusammenarbeit und eine erfolgreiche Behandlung,

Ihr Klinik-Team

Patientenaufklärung

Polychemotherapie mit Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid

Patientenaufkleber

Chemotherapieschema:

- Gabe von Cisplatin 20 mg/m² intravenös an den Tagen 1, 2, 3, 4, 5
- Gabe von Etoposid 75 mg/m² intravenös an den Tagen 1, 2, 3, 4, 5
- Gabe von Ifosfamid 1200 mg/m² intravenös an den Tagen 1, 2, 3, 4, 5
- _____

Ärztliche Anmerkungen zum Aufklärungsgespräch:

(Ort, Datum, Uhrzeit)

(Unterschrift der Ärztin / des Arztes)

- Über die geplante Chemotherapie sowie evtl. auftretende Nebenwirkungen wurde ich in einem Aufklärungsgespräch mit Frau/Herrn Dr. _____ ausführlich informiert. Dabei konnte ich alle mir wichtig erscheinenden Fragen über Art und Bedeutung der Behandlung, über Risiken und mögliche Komplikationen sowie über Neben- und Folgeeingriffe und deren Risiken stellen.
- Ich habe die Patienteninformation (Seiten 1 bis 4) erhalten und den Inhalt verstanden.
- Ich habe **keine weiteren Fragen**, fühle mich **genügend informiert** und **willige** hiermit nach **ausreichender Bedenkzeit** in die geplante Chemotherapie **ein**. Mit erforderlichen, auch unvorhersehbaren Erweiterungen der Behandlung bin ich ebenfalls einverstanden.

(Ort, Datum, Uhrzeit)

(Unterschrift des Patienten)

24.2 Seminom Stadium I

24.2.1 Carboplatin – Monotherapie (AUC 7)

Patientenaufklärung

Chemotherapie mit Carboplatin

Patientenaufkleber

Sehr geehrter Patient,

bei Ihnen wurde ein Hodentumor (Seminom) festgestellt, der auf den Hoden begrenzt ist (klinisches Stadium I). In diesem Stadium kann trotz unauffälliger radiologischer Untersuchungen (Computertomographie oder MRT) des gesamten Körpers ein Tumorrückfall (Rezidiv) durch bereits gestreute Tumorzellen auftreten. Beim Vorliegen von speziellen Risikofaktoren wie Hodentumorgröße (>4 cm) und Infiltration von speziellen Strukturen des Hodens (Rete testis) kann dieses Rezidivrisiko auf etwa 1 von 3 Patienten ansteigen. Nach den neuen internationalen Leitlinien empfehlen wir Ihnen die Behandlung mit dem Wirkstoff Carboplatin als

einmalige Gabe von Carboplatin (AUC 7)

Wie wird die Chemotherapie mit Carboplatin verabreicht?

Nach den internationalen urologischen Leitlinien wird Carboplatin zur Behandlung des Hodentumors (Seminom) im Stadium I eingesetzt. Diese Chemotherapie wird in unserer Klinik ambulant durchgeführt. Bitte planen Sie insgesamt 3 Stunden Aufenthalt ein. Nach einer Infusion mit Kochsalzlösung wird Ihnen Carboplatin als einstündige Infusion, gefolgt von einer Kurzinfusion mit Kochsalzlösung, über die Vene verabreicht. Als Begleitmedikation soll **1 Stunde vor der Chemotherapie Dexamethason 8 mg (Fortecortin®) und Granisetron 2 mg (Kevatril®)** jeweils als Tablette eingenommen werden. Zusätzlich soll von **Tag 2 bis 4** nach der Chemotherapie **einmal täglich die Einnahme einer Tablette mit Dexamethason 8 mg (Fortecortin®)** fortgeführt werden. Sollten nach der Chemotherapie Übelkeit und Erbrechen auftreten, so kann zusätzlich eine Tablette mit **Granisetron 2 mg (Kevatril®)** eingenommen werden. Vor Beginn und nach der Therapie mit Carboplatin werden Blutwertkontrollen von Ihrem betreuenden Arzt durchgeführt.

Wann sollte Carboplatin nicht gegeben werden?

Unter bestimmten Voraussetzungen sollte Carboplatin nicht oder nur unter strenger Indikationsstellung angewandt werden. Dabei handelt es sich um Patienten, bei denen die **Nierenfunktion** stark eingeschränkt ist sowie Patienten mit schweren **Knochenmarkschädigungen**. Carboplatin darf darüber hinaus nicht bei Patienten mit **Überempfindlichkeit** gegenüber dem Wirkstoff, einem oder mehreren der Bestandteile oder anderen platinhaltigen Verbindungen angewandt werden.

Welche Nebenwirkungen sind zu erwarten?

Die häufigsten Nebenwirkungen sind die Erniedrigungen von weißen und roten Blutkörperchen. Dabei werden die Tiefstwerte im Mittel zwischen dem 14. und 28. Tag nach der Carboplatin-Infusion erreicht. Folgende Nebenwirkungen wurden unter der Therapie mit Carboplatin beobachtet:

Sehr häufige Nebenwirkungen (>10 %):

- Veränderungen des Blutbilds
 - Thrombozytopenie (Erniedrigung der Blutplättchen mit erhöhter Blutungsneigung)
 - Leukopenie/Neutropenie (Erniedrigung der Gesamtzahl und/oder einer speziellen Untergruppe der weißen Blutkörperchen)
 - Anämie (Blutarmut)
- Beeinträchtigung der Nierenfunktion
 - Erhöhung des Harnstoffspiegels und/oder des Serumkreatininspiegels
- Erhöhte Serumharnsäurewerte
- Magen- und Darmprobleme
 - Übelkeit und Erbrechen, schmerzhafte Magen-Darm-Beschwerden
- Hörstörungen mit Einschränkungen im Hochfrequenzbereich (bei mehrmaliger Anwendung)
- Veränderungen der Leberwerte (alkalische Phosphatase, GOT, GPT und Bilirubin)
- Veränderungen des Elektrolythaushalts (leichter Abfall von Magnesium, Natrium, Kalium, Kalzium meist ohne klinische Symptome)

Häufige Nebenwirkungen (1–10 %):

- Obstipation (Verstopfung), Diarrhoe (Durchfall)
- Appetitlosigkeit, Geschmacksveränderungen
- Periphere Nervenschädigung (Gefühlsstörungen, Kribbeln, Abnahme tiefer Sehnenreflexe)
- Haarausfall
- Fieber und Schüttelfrost, Schwäche
- Entzündung des Augennervs (Optikusneuritis) mit vorübergehender Sehstörung
- Schmerzen, Rötung (Erythem) und Schwellung an der Einstichstelle
- Allergische Reaktion (Juckreiz (Pruritus), Fieber, Quaddelbildung, Hautrötungen)
- Infektionen
- Blutungen
- Schleimhautentzündungen (Mukositis)

Zytostatika können prinzipiell die Bildung von Samenzellen verhindern oder stören. Damit keine Befruchtung von Eizellen mit fehlgebildeten Samenzellen erfolgt, empfehlen wir die Einhaltung von Verhütungsmaßnahmen für bis 6 Monate nach Beendigung der Chemotherapie.

Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen:

Carboplatin kann Übelkeit und Erbrechen hervorrufen und somit indirekt die Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

Ärztliche Maßnahmen, bzw. Medikamentengabe als Folge von Nebenwirkungen:

In einigen Fällen von Nebenwirkungen müssen Medikamente verabreicht werden.

Übelkeit und Erbrechen klingen im Allgemeinen innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Behandlung ab und sprechen in der Regel auf entsprechende Medikamente (Antiemetika) an. Durch die Gabe von Allopurinol können erhöhte Harnsäurewerte gesenkt werden. Daher ist es wichtig, dass Sie Nebenwirkungen registrieren und uns mitteilen, damit wir entsprechende Maßnahmen einleiten können.

In seltenen Fällen kann das Medikament in das umliegende Gewebe der Einstichstelle der Infusionsnadel auslaufen (Paravasat) und eine unerwünschte Gewebereaktion hervorrufen. Dann müssen ggf. gezielte Maßnahmen von Ihrem behandelnden Arzt ergriffen werden.

Beim Auftreten anderer Nebenwirkungen, wie z. B. Überempfindlichkeitsreaktionen, können wir mit einer medikamentösen Therapie entgegenwirken. Bitte teilen Sie uns daher alle beobachteten Nebenwirkungen mit.

Sollten eine dieser oder andere Nebenwirkungen auftreten, können Sie sich selbstverständlich jederzeit an uns wenden. (Tel.: oder nachts Notfalldienst:). Beim Auftreten schwerer Nebenwirkungen kann ein stationärer Krankenhausaufenthalt notwendig werden.

Anmerkungen zum Ablauf:

Um Ihnen den Aufenthalt in unserer Klinik so angenehm und kurz wie möglich zu gestalten, bitten wir Sie um Ihre Unterstützung:

Bitte faxen Sie uns **einen Tag vor der geplanten Chemotherapie** folgende aktuelle Blutwerte zu, die in aller Regel bei Ihrem Hausarzt oder Urologen abgenommen werden:

Kreatinin, Harnstoff, Natrium, Kalium, GOT, GPT, alkalische Phosphatase, Bilirubin und kleines Blutbild

Faxnummer:

Bei Rückfragen stehen wir Ihnen unter zur Verfügung.

Vielen Dank für Ihre Mithilfe und mit den besten Wünschen für eine gute Zusammenarbeit und eine erfolgreiche Behandlung,

Ihr Klinik-Team

Patientenaufklärung

Carboplatin

Patientenaufkleber

Chemotherapieschema:

einmalige Gabe von Carboplatin (AUC 7)

Ärztliche Anmerkungen zum Aufklärungsgespräch:

(Ort, Datum, Uhrzeit)

(Unterschrift der Ärztin / des Arztes)

- Über die geplante Chemotherapie sowie evtl. auftretende Nebenwirkungen wurde ich in einem Aufklärungsgespräch mit Frau/Herrn Dr. _____ ausführlich informiert. Dabei konnte ich alle mir wichtig erscheinenden Fragen über Art und Bedeutung der Behandlung, über Risiken und mögliche Komplikationen sowie über Neben- und Folgeeingriffe und deren Risiken stellen.
- Ich habe die Patienteninformation (Seiten 1 bis 3) erhalten und den Inhalt verstanden.
- Ich habe **keine weiteren Fragen**, fühle mich **genügend informiert** und **willige** hiermit nach **ausreichender Bedenkzeit** in die geplante Chemotherapie **ein**. Mit erforderlichen, auch unvorhersehbaren Erweiterungen der Behandlung bin ich ebenfalls einverstanden.

(Ort, Datum, Uhrzeit)

(Unterschrift des Patienten)

Knochenmetastasen

25.1 Zoledronsäure (Zometa®) – 376

25.1 Zoledronsäure (Zometa®)

Patientenaufklärung**Zoledronsäure (Zometa®)**

Patientenaufkleber

25

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bei Ihnen wurden Tumorabsiedelungen in den Knochen (Metastasen) festgestellt oder es liegt eine tumorbedingte Erhöhung des Blutkalziumspiegels (Hyperkalzämie) vor. Aus diesem Grund empfehlen wir Ihnen die Behandlung mit dem Medikament Zometa® (Wirkstoff: Zoledronsäure) als

einmalige Gabe von Zoledronsäure 4 mg alle 4 Wochen

Wie wird Zoledronsäure verabreicht?

Zoledronsäure ist in Deutschland bei Patienten mit fortgeschrittenen, auf die Knochen ausgedehnten Tumorerkrankungen zur Vorbeugung von skelettbezogenen Komplikationen oder zur Therapie bei einer durch den Tumor verursachten Erhöhung des Blutkalziumwerts zugelassen. Diese Therapie wird in unserer Klinik ambulant durchgeführt. Bitte planen Sie insgesamt etwa 1 Stunde Aufenthalt ein. Als **Begleitmedikation** sollen **täglich 500 mg Kalzium und 440 IE Vitamin D** eingenommen werden. Wichtig ist zudem, dass Sie am Tag der Zoledronsäure-Infusion ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen.

Wann sollte Zoledronsäure reduziert bzw. nicht gegeben werden?

Unter bestimmten Voraussetzungen sollte Zoledronsäure nicht oder nur in reduzierter Dosis gegeben werden. Die empfohlene Dosierung beträgt 4 mg als mindestens 15-minütige Kurzinfusion. Diese Dosis wird bei **eingeschränkter Nierenfunktion** reduziert. Ihr betreuender Arzt wird daher regelmäßig Ihre aktuellen Blutwerte überprüfen. Zoledronsäure darf darüber hinaus nicht bei Patienten mit **Überempfindlichkeit** gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe angewandt werden.

Welche Nebenwirkungen sind zu erwarten?

Als häufigste Nebenwirkung kommt es zu grippeähnlichen Symptomen einschließlich Knochenschmerzen, Fieber, Müdigkeit und Schüttelfrost. Folgende Nebenwirkungen wurden unter der Therapie mit Zoledronsäure beobachtet:

Sehr häufige Nebenwirkungen (>10 %):

— Hypophosphatämie (Erniedrigung des Blutphosphatwerts; meist nicht behandlungsbedürftig)

Häufige Nebenwirkungen (1–10 %):

- Grippeähnliche Symptome (Fieber, Müdigkeit, Schüttelfrost, Krankheitsgefühl)
- Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit
- Schmerzen (Knochenschmerzen, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, Kopfschmerzen)
- Nierenfunktionsstörung (Erhöhung von Kreatinin, Harnstoff, Erniedrigung des Blutkalziums)
- Anämie (Blutarmut)
- Konjunktivitis (Bindehautentzündung des Auges)

In Fallberichten wurde über das Auftreten von **Osteonekrosen** (Absterben des Knochens) im Kieferbereich berichtet. Als Risikofaktoren hierfür gelten: schlechter Zahnstatus, unzureichende Mundhygiene, Infektionen der Mundschleimhaut, schlechter Allgemeinzustand, begleitende Chemo- oder Strahlentherapie und Alkoholmissbrauch. Daher sollte vor dem Beginn der Therapie eine zahnärztliche Untersuchung erfolgen und auf ausreichende Mundhygiene geachtet werden. Während der Behandlung sollten invasive Zahnbehandlungen möglichst vermieden werden.

Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen:

Es ist unwahrscheinlich, dass Zoledronsäure die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflusst. Hierzu wurden jedoch keine Studien durchgeführt.

Ärztliche Maßnahmen, Medikamentengabe als Folge von Nebenwirkungen:

In einigen Fällen von Nebenwirkungen (z. B. Einschränkung der Nierenfunktion) muss eine Verringerung der verabreichten Dosis erfolgen oder darf Zoledronsäure nicht verabreicht werden. Daher ist es wichtig, dass Sie Nebenwirkungen registrieren und uns mitteilen, damit wir entsprechende Dosisanpassungen durchführen können.

Beim Auftreten anderer Nebenwirkungen, wie z. B. Übelkeit, Überempfindlichkeitsreaktionen, Schmerzen, Fieber, können wir mit spezifischen Therapiemaßnahmen entgegenwirken. Bitte teilen Sie uns daher alle beobachteten Nebenwirkungen mit.

Im Verdachtsfall einer Osteonekrose im Kieferbereich sollte die Vorstellung beim Kieferchirurgen erfolgen. Gegebenenfalls muss die Zoledronsäureinfusion abgesetzt und eine operative Sanierung bzw. antibiotische Therapie (z. B. mit Penicillin V oder Amoxicillin) erfolgen, ebenso Mundspülungen (z. B. mit Chlorhexidin).

Sollten eine dieser oder andere Nebenwirkungen auftreten, können Sie sich selbstverständlich jederzeit an uns wenden. (Tel.: oder nachts Notfalldienst:). Beim Auftreten schwerer Nebenwirkungen kann ein stationärer Krankenhausaufenthalt notwendig werden.

Anmerkungen zum Ablauf:

Um Ihnen den Aufenthalt in unserer Klinik so angenehm und kurz wie möglich zu gestalten, bitten wir Sie um Ihre Unterstützung:

Bitte faxen Sie uns **einen Tag vor jeder neuen Gabe von mit Zoledronsäure** folgende aktuelle Blutwerte zu, die in aller Regel bei Ihrem Hausarzt oder Urologen abgenommen werden:

Kreatinin, Natrium, Kalium, Kalzium, Phosphat, Magnesium, kleines Blutbild

Faxnummer:

25

Bei Rückfragen stehen wir Ihnen unter zur Verfügung.

Vielen Dank für Ihre Mithilfe und mit den besten Wünschen für eine gute Zusammenarbeit und eine erfolgreiche Behandlung,

Ihr Klinik-Team

Patientenaufklärung

Zoledronsäure (Zometa®)

Patientenaufkleber

Infusionsschema:

- einmalige Gabe von Zoledronsäure 4 mg alle 4 Wochen
- _____

Ärztliche Anmerkungen zum Aufklärungsgespräch:

(Ort, Datum, Uhrzeit)

(Unterschrift der Ärztin / des Arztes)

- Über die geplante Therapie mit Zoledronsäure sowie evtl. auftretende Nebenwirkungen wurde ich in einem Aufklärungsgespräch mit Frau/Herrn Dr. _____ ausführlich informiert. Dabei konnte ich alle mir wichtig erscheinenden Fragen über Art und Bedeutung der Behandlung, über Risiken und mögliche Komplikationen sowie über Neben- und Folgeeingriffe und deren Risiken stellen.
- Ich habe die Patienteninformation (Seiten 1 bis 3) erhalten und den Inhalt verstanden.
- Ich habe **keine weiteren Fragen**, fühle mich **genügend informiert** und **willige** hiermit nach **ausreichender Bedenkzeit** in die geplante Bisphosphonat-Therapie mit Zometa® **ein**. Mit erforderlichen, auch unvorhersehbaren Erweiterungen der Behandlung bin ich ebenfalls einverstanden.

(Ort, Datum, Uhrzeit)

(Unterschrift des Patienten)

Wichtige Formeln für die Chemotherapie

- 26.1 Kalkulierte Kreatinin-Clearance nach Cockcroft und Gault – 382
- 26.2 Formel nach Calvert – 382
- 26.3 Berechnung des albuminspiegelkorrigierten Serumkalziumspiegels – 382

26.1 Kalkulierte Kreatinin-Clearance nach Cockcroft und Gault

Die Cockcroft–Gault-Formel wurde 1973 entwickelt. Zugrunde lagen die Daten von 249 Männern mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 130 ml/min. Eine Kreatinin-Clearance von >60 ml/min kann in guter Annäherung mit der Formel von Cockcroft und Gault berechnet werden.

Formel von Cockcroft und Gault beim Mann

$$\text{Kreatinin-Clearance} \left(\frac{\text{ml}}{\text{min}} \right) = \frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht (kg)}}{72 \times \text{Serum-Kreatinin} \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right)}$$

Formel von Cockcroft und Gault bei der Frau

$$\text{Kreatinin-Clearance} \left(\frac{\text{ml}}{\text{min}} \right) = \frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht (kg)}}{72 \times \text{Serum-Kreatinin} \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right)} \cdot 0,85$$

26.2 Formel nach Calvert

Die Berechnung der Carboplatin-Dosierung erfolgt nach AUC (Area Under the Curve = Fläche unter der Kurve, also das Integral der Blutspiegelkurve eines Pharmakons).

Beispiel: Berechnung der Dosierung für Carboplatin mit AUC7 (Seminom Stadium I)

$$\text{AUC7 (Dosis [mg])} = 7 \times (25 + \text{Kreatinin-Clearance [ml/min]})$$

26.3 Berechnung des albuminspiegelkorrigierten Serumkalziumspiegels

Hyperkalziämie ist eine der häufigsten tumorinduzierten Stoffwechselkomplikationen. Für die Diagnostik der Hyperkalziämie wird der ionisierte Kalziumanteil durch Berechnung des albuminspiegelkorrigierten Serumkalziumspiegels bestimmt:

$$\begin{aligned} \text{Serumkalziumspiegel (mmol/l)} &= [0,2 \times \text{Albuminspiegel (g/l)}] + 0,8 \text{ oder} \\ \text{Serumkalziumspiegel (mg/dl)} &= 0,8 \times [4 - \text{Albuminspiegel (g/dl)}] \end{aligned}$$



Stichwortverzeichnis

A

Abarelix 41
 Adriamycin s. Doxorubicin
 Alkylantien 30
 Anämie, tumorbedingte 86–88
 Androgenblockade 42, 43
 – minimale 43
 Androgeninhibitoren
 – adrenale 44
 Antiandrogene
 – nichtsteroidale 42
 – steroidale 42
 Antibiotika 31
 Antiemetika 91
 Antimetabolite 31
 Antimykotika 78, 100
 Aprepitant 92

B

Bacillus Calmette Guérin 16
 BCG-Blaseninstillationstherapie
 171–174, 323–326
 – Nebenwirkungen 174
 BCG-Therapie
 – Harnblasentumor 16, 17
 – Nebenwirkungen 17
 Bevacizumab
 – Angriffspunkt 46
 – Dosierung 60, 196
 – Kontraindikationen 196, 338
 – Nebenwirkungen 200, 339
 – Nierenzellkarzinom 5, 60, 61
 – Toxizitäten 60, 61
 Bevacizumab-Interferon, Nieren-
 tumor 194–201, 338–341
 Bicalutamid 42
 Bisphosphonate, Knochenmetas-
 tasen 108, 280–282
 Blasen tumor s. Harnblasentumor
 Bleomycin 31
 – Hodentumor 240–256,
 360–364
 – Kontraindikationen 361

– Nebenwirkungen 31
 – Wechselwirkungen 361–363
 Blutung, subunguale 104
 Buprenorphin 114

C

Cabazitaxel, Prostatakarzinom 9
 Calvert-Formel 382
 Cannabinoide
 – Dosierung 93
 – Emesis 93
 – Nebenwirkungen 93
 Carboplatin 31
 – Dosierung 275
 – Harnblasentumor 155–162,
 314–318
 – Kontraindikationen 315, 370
 – Nebenwirkungen 32, 157, 275,
 316, 371
 – Seminom 274–277
 – Verkehrstüchtigkeit 372
 – Wechselwirkungen 315
 Casopitant 92
 Cisplatin
 – Harnblasenkarzinom 18
 Cisplatin
 – Harnblasentumor 120, 121,
 128, 286–296, 314–322
 – Hodentumor 240–273,
 360–369
 – Kontraindikationen 360, 366
 – Nebenwirkungen 32, 122, 288,
 294, 361, 362, 367
 – Verkehrstüchtigkeit 289, 363,
 368
 – Wechselwirkungen 293, 361
 Cockcroft-Gault-Formel 382
 Cyproteronacetat 42

D

Darbepoetin 87
 – Dosierung 88

Degarelix 41
 Demethylsulfoxid 69
 Dexamethason
 – Dosierung 92
 – Nebenwirkungen 92
 Dexrazoxane 69
 Diarrhoe
 – chemotherapieinduzierte 96,
 97
 – Supportivtherapie 96, 97
 Diclofenac 113
 Diethylstilböstrol 43
 Docetaxel 33
 – Kontraindikationen 328
 – Nebenwirkungen 33, 177, 181,
 329
 – Patientenaufklärung 328–331
 – Prostatakarzinom 8, 9, 176–187,
 328–331
 – – hormonresistentes 33
 – Prostatakarzinom 8, 9
 – Verkehrstüchtigkeit 330
 Doxorubicin 33, 34
 – Harnblasentumor 16
 – Nebenwirkungen 34
 Ductus-Bellini-Karzinom 4
 Durchbruchschmerz 112
 Dutasterid 43

E

Eisensubstitution 88
 Emesis
 – antizipatorische 91
 – Supportivtherapie 90–93
 Epirubicin
 – Harnblasentumor 16, 128,
 291–296
 – Nebenwirkungen 294
 – Wechselwirkungen 292
 Erbrechen s. Emesis
 Erythropoesestimulierende Agen-
 zien 86, 87
 Erythropoetin 87
 – Dosierung 88
 Estramustinphosphat 34

- Nebenwirkungen 34
- Etoposid 34
- Hodentumor 240–273, 360–369
- Kontraindikationen 361, 366
- Nebenwirkungen 34, 367
- Verkehrstüchtigkeit 368
- Wechselwirkungen 361–363
- Everolimus
- Angriffspunkt 46
- Dosierung 58
- Kontraindikationen 350
- Nebenwirkungen 229, 351
- Nierentumor 221–229, 350–353
- Nierenzellkarzinom 6, 58, 59
- Patientenaufklärung 350–353
- Toxizitäten 58, 59
- Verkehrstüchtigkeit 352
- Wechselwirkungen 64, 350
- Exanthem 104

F

- Fentanyl 114
- Filgristim 84
- Finasterid 43
- Fluorouracil 35
- Nebenwirkungen 35
- Flutamid 42
- Formel
- nach Calvert 382
- von Cockcroft und Gault 382
- Fosaprepitant 92

G

- G-CSF, Nebenwirkungen 273
- Gemcitabin 35
- Dosierung 164
- Harnblasenkarzinom, fortgeschrittenes 19
- Harnblasentumor 120, 121, 135–142, 155–167, 286–290, 310–322

- Kontraindikationen 297, 298, 310, 314
- Nebenwirkungen 35, 122, 137, 157, 164, 287, 298, 311, 315
- Verkehrstüchtigkeit 289, 299, 312
- Wechselwirkungen 315
- Gemcitabin-Cisplatin, Patientenaufklärung 286–290
- Gesichtserythem 104

H

- Hand-Fuß-Syndrom 104, 105
- Harnblaseninstillationstherapie
- BCG 171–174, 323–326
- Mitomycin C 168–170, 319–322
- Patientenaufklärung 319–326
- Harnblasenkarzinom
- fortgeschrittenes 18, 19
- - Chemotherapie 18
- - Cisplatin 18
- - Erstlinientherapie 18
- - Gemcitabin 19
- - Gemcitabin-Cisplatin-Kombination 18, 314–322
- - lokales 18
- - metastasiertes 18, 19
- - MVAC-Schema 18
- - Paclitaxel 19
- - Pemetrexed 20
- - Vinflunin 19
- - Zweitlinientherapie 19, 20
- Zytostatika 4
- Harnblasentumor 14–20
- BCG-Instillationstherapie 171–174, 323–326
- Chemotherapie 15, 16
- fortgeschrittener 310–318
- - Drittlinientherapie 150–154
- - Erstlinientherapie 120–127, 286–296
- - Patientenaufklärung 310–318
- - Zweitlinientherapie 135–152, 297–305
- Gemcitabin-Carboplatin 155–162, 314–318
- Gemcitabin-Cisplatin 120–127, 286–290, 314–322
- Gemcitabin-Monotherapie 163, 310–318
- Immuntherapie 15
- Mitomycin-C-Instillationstherapie 168–170, 319–322
- MVEC-Schema 128–134, 291–296
- M-VEV-Schema 291–296
- Niereninsuffizienz 310–318
- oberflächlicher 14, 15, 168–174, 319–326
- - Patientenaufklärung 319–326
- Paclitaxel-Gemcitabin 135–142
- Patientenaufklärung 286, 319–326
- Pemetrexed-Monotherapie 150–154, 306–209
- Therapie
- - adjuvante 15
- - intravesikale 14–16
- Vinflunin 302, 305
- Hodentumor 10–14
- s.a. Seminom
- fortgeschrittener 240–273, 360–369
- - Patientenaufklärung 360–369
- IGCCCG-Klassifikation 12
- Lugano-Klassifikation 11
- nichtseminomatöser 13, 14
- - Therapie 14
- PEB-Schema 240–256, 360–364
- PEI-Schema 257–273, 365–369
- TNM-Klassifikation 10, 11
- Zytostatika 4
- Hormone 40–44
- Klassifikation 40
- Substanzprofile 40–44
- Hyaluronidase 69
- Hydromorphon 114
- Hyperkalzämie, tumorinduzierte 109, 110
- Hyperlipidämie 228

I

Ibuprofen 113
 Ifosfamid 35
 – Hodentumor 257–273, 365–369
 – Kontraindikationen 366
 – Nebenwirkungen 35, 367
 – Verkehrstüchtigkeit 368
 Immunmodulatoren, Stomatotoxizität 100
 Immuntherapie, intravesikale 16
 Infektionsprophylaxe 74
 Interferon, Nebenwirkungen 201, 339
 Interkalantien 30, 31

K

Ketokonazol 44
 Knochenmetastasen 280–282
 – Palliativtherapie 108
 – Patientenaufklärung 376–379
 – Supportivtherapie 108, 109
 – koloniestimulierende Faktoren
 – – Dosierung 84
 – – Nebenwirkungen 84
 – – Neutropenie 82–84
 Kreatinin-Clearance, kalkulierte 382

L

Lenograstim 84
 LH-RH-Analoga 40
 LH-RH-Antagonisten 41

M

Metamizol 113
 Methotrexat 36

– Harnblasentumor 128, 291–296
 – Nebenwirkungen 36, 293
 – Wechselwirkungen 292
 Mitomycin
 – Blaseninstillationstherapie 168–170, 319–322
 – Nebenwirkungen 170
 – Harnblasentumor 16
 – Nebenwirkungen 16
 Mitosehemmer 31
 Mitoxantron 36
 – Kontraindikationen 332
 – Nebenwirkungen 36, 189, 332, 333
 – Patientenaufklärung 332–335
 – Prostatakarzinom 188–199, 332–335
 – Verkehrstüchtigkeit 333
 Morphin 113, 114
 Mukositis, Supportivtherapie 100, 101
 MVAC-Schema, Harnblasenkarzinom, fortgeschrittenes 18
 MVEC-Schema
 – Harnblasentumor 128–134, 291–296
 – Patientenaufklärung 291–296
 – Verkehrstüchtigkeit 295

N

Naloxon 113
 Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten 92
 Neutropenie
 – asymptomatische 74, 82
 – Definition 74
 – Diagnostik 75
 – febrile 74–78, 82
 – Infektionen 74–77
 – Klassifikation 75
 – Prophylaxe 82, 83
 – Therapie
 – – antibiotische 76–78

– – koloniestimulierende Faktoren 82–84
 Nichtopioidanalgetika 113
 Niereninsuffizienz 310–318
 Nierentumor
 – Bevacizumab-Interferon 194–201, 338–341
 – Erstlinientherapie
 – – Good-and-intermediate-risk-Patienten 194–211, 338–345
 – – Poor-risk-Patienten 212–220, 436–349
 – Everolimus 221–229, 350–353
 – Sorafenib 230–238, 354–357
 – Temsirolimus 212–220, 346–349
 – Zweitlinientherapie 221–238, 350–357
 – Zytostatika 4
 Nierenzellkarzinom
 – chromophobes 4
 – Einteilung 4
 – klarzelliges 4
 – metastasiertes 4
 – – Bevacizumab 5
 – – Erstlinientherapie 5, 6
 – – Everolimus 6
 – – Pazapanib 6
 – – Sorafenib 6
 – – Target-Therapeutika
 – – Temsirolimus 6
 – – Zweitlinientherapie 5, 6
 – papilläres 4
 – Risikogruppen 4, 5
 Nilutamid 42

O

Opioidanalgetika
 – schwache 113
 – starke 113
 Opioidumrechnung 116
 Östradiol 43
 Östrogene 43
 Oxycodon 114

P

Paclitaxel 36

- Harnblasenkarzinom 19
- Harnblasentumor 135–142
- Kontraindikationen 297, 298
- Nebenwirkungen 36, 137, 299
- Verkehrstüchtigkeit 299
- Wechselwirkungen 298

Paclitaxel-Gemcitabin, Patienten-
aufklärung 297–301

Paracetamol 113

Paravasat

- Antidot 69
- Definition 68
- Notfallmaßnahmen 68, 69
- Prävention 68
- Therapie 70, 71

Patientenaufklärung

- Carboplatin 370–377
- Docetaxel-Monotherapie 328–331
- Everolimus 350–353
- Harnblasentumor
 - fortgeschrittener 286, 310–318
 - oberflächlicher 319–326
- Hodentumor, fortgeschrittener 360–369
- intravesikale Chemotherapie 319–326
- Knochenmetastasen 376–379
- Mitomycin 319–315
- Mitoxantron-Monotherapie 332–335
- M-VEC-Schema 291–296
- Paclitaxel-Gemcitabin-Schema 297–301
- PEB-Schema 360–364
- PEI-Schema 365–369
- Pemetrexed 306–309
- Prostatakarzinom 328–335
- Seminom Stadium I 370–377
- Sorafenib 354–357
- Sunitinib 342–345
- Temsirolimus 346–349
- Vinflunin 302–305

- Zoledronsäure 376–379

Pazopanib

- Dosierung 62
- Nierenzellkarzinom 6, 62, 63
- Toxizitäten 62, 63

PEB-Schema

- Hodentumor 240–256, 360–364
- Patientenaufklärung 360–364

PEI-Schema

- Hodentumor 257–273, 365–369
- Patientenaufklärung 365–369

Pemetrexed 37

- Dosierung 151
- Harnblasenkarzinom 20
- Harnblasentumor 150–154, 306–209, 306–309
- Kontraindikationen 306
- Nebenwirkungen 37, 154, 307
- Patientenaufklärung 306–309
- Verkehrstüchtigkeit 307
- Wechselwirkungen 307

Peniskarzinom

- Chemotherapie 23
- Epidemiologie 21
- metastasiertes 23
- Risikofaktoren 21
- Therapie 22
- TNM-Klassifikation 21
- Zytostatika 4

Platinanaloga 30

Plazopanib, Angriffspunkt 46

Prednison 44

Prostatakarzinom

- Cabazitaxel 9
- Docetaxel-Monotherapie 176–187, 328–331
- Erstlinientherapie 176–187, 328–331
- hormonresistentes, Docetaxel 33
- kastrationsresistentes, Docetaxel 8, 9
- metastasiertes 6–10
 - androgenabhängiges 6
 - androgenunabhängiges 7
 - Hormontherapie 8

- kastrationsresistentes 8
- Zoledronsäure 108, 109
- Mitoxantron-Monotherapie 188–191, 332–335
- S3-Leitlinien 6
- Zweitlinientherapie 188–191, 332–335
- Zytostatika 4

R

RANK-Ligand-Inhibitoren 109

5- α -Reduktasehemmer 43

S

Schmerz

- neuropathischer 112
- nozizeptiver 112

Schmerzanamnese 112

Schmerztherapie

- Komedikation 115
- medikamentöse 112–116
- Nebenwirkungen 114
- WHO-Stufenschema 112

Seminom

- Carboplatin-Monotherapie 274–277, 370–373
- Stadium I 12, 274–277, 370–379
 - Patientenaufklärung 370–377
- Stadium II 13
- Stadium III 13
- Therapie 12, 13

Serotonin-Rezeptorantagonisten

- 92
- Nebenwirkungen 92

Serumkalziumspiegel, albumin-
spiegelkorrigierter 382

Sorafenib

- Angriffspunkt 46
- Dosierung 230
- Kontraindikationen 354

- Nebenwirkungen 238, 355
- Nierentumor 230–238, 354–357
- Nierenzellkarzinom 6, 54, 55
- Nierenzellkarzinom 6
- Patientenaufklärung 354–357
- Toxizitäten 54, 55
- Verkehrstüchtigkeit 356
- Wechselwirkungen 64, 230, 354
- Stomatitis
 - Prophylaxe 100
 - Supportivtherapie 100, 101
- Sunitinib
 - Angriffspunkt 46
 - Dosierung 210
 - Kontraindikationen 342
 - Nebenwirkungen 211
 - Nierentumor 202–211, 342–345
 - Nierenzellkarzinom 52, 53
 - Toxizitäten 52, 53
 - Verkehrstüchtigkeit 344
 - Wechselwirkungen 64, 342

T

- Target-Therapeutika 4, 46–50
 - Angriffspunkte 46
 - Diarrhoe 96
 - Hautveränderungen 104
 - Klassifikation 46
 - Nierenzellkarzinom 52–64
 - Stomatotoxizität 100
- Target-Therapie
 - Nierentumor 202–211, 221–229, 338–357
 - orale 202–211, 221–229
- Temsirolimus
 - Angriffspunkt 46
 - Kontraindikationen 346
 - Nebenwirkungen 215, 347
 - Nierentumor 212–220, 346–349
 - Nierenzellkarzinom 6, 56, 57
 - Patientenaufklärung 346–349
 - Toxizitäten 56, 57

- Verkehrstüchtigkeit 348
- Wechselwirkungen 64, 346
- Tilidin 113
- Topoisomerasehemmer 31
- Tramadol 113
- Tumoranämie 86–88
- Tyrosinkinaseinhibitoren
 - Hand-Fuß-Syndrom 105
 - Hautveränderungen 104
- Tyrosinkinasen 46
- Tyrosinkinaserezeptoren 47

U

- Übelkeit und Erbrechen
 - akut auftretendes 90
 - antizipatorische 91
 - verzögert auftretendes 91
- Umkehrisolierung 74

V

- Verkehrstüchtigkeit 304
 - Bleomycin 363
 - Carboplatin 372
 - Cisplatin 363
 - Docetaxel 330
 - Etoposid 363
 - Everolimus 352
 - Gemcitabin 312
 - Mitoxantron 333
 - Paclitaxel-Gemcitabin 299
 - Pemetrexed 307
 - Sorafenib 356
 - Sunitinib 344
 - Temsirolimus 348
 - Zoledronsäure 377
- Vinblastin 37
 - Harnblasentumor 128, 291–296
 - Nebenwirkungen 37, 293
 - Wechselwirkungen 292
- Vinflunin 37
 - Harnblasenkarzinom 19
 - Harnblasentumor 302–305

W

- Wachstumsfaktoren 46
- WHO-Stufenschema 112

Z

- Zellzyklus 30
- Zoledronsäure 108
 - Knochenmetastasen 108, 109, 280–282, 376–379
 - Kontraindikationen 376
 - Nebenwirkungen 281, 376
 - Patientenaufklärung 376–379
 - Verkehrstüchtigkeit 377
- Zytostatika 4, 30–38
 - emetogenes Potenzial 91
 - Erbrechen 90
 - Klassifikation 30
 - Nekrosepotenzial 68
 - Substanzprofile 31–37
 - Stomatotoxizität 100