

Studienmitglieder / Studienverantwortlichkeit

Die Erstellung der FOGT 5-Studie wurde im Studiensekretariat in Ulm / Universitätsklinikum, Abteilung Allgemeinchirurgie durchgeführt. Die FOGT-5 Studie wird von der FOGT-Forschungsgruppe Gastrointestinaler Tumoren durchgeführt.

Folgende Personen sind verantwortlich:

Studienkoordination und verantwortliche Leitung:

Studiendurchführung:

Forschungsgruppe Onkologie Gastrointestinale Tumoren (FOGT)

Studienleitung:

Prof. Dr. Karl Heinrich Link

Direktor des Chirurgischen Zentrums
Onkologische und Visceralchirurgie
Asklepios Paulinen Klinik
Geisenheimer Straße 10, 65187 Wiesbaden
Tel: 0611/847-2431 / Fax: 0611-847-2459

Prof. Dr. E. D. Kreuser

Ärztlicher Direktor der
Abteilung Innere Medizin
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder
Prüfeninger Straße, 93049 Regensburg
Tel: 0941/369 2151 / Fax: 0941/369 2155

Prof. Dr. D. Henne-Bruns

Ärztliche Direktorin
Abt. Allgemeinchirurgie
Chirurgische Universitätsklinik Ulm
Steinhövelstraße 9, 89075 Ulm
Tel: 0731-500 27200 / Fax: 0731 / 500 27209
137

Dr. M. Redenbacher

Chefarzt am Zentrum für Innere Medizin
Schwerpunkt Hämatologie / Onkologie
Stauferklinik Schwäbisch Gmünd
Wetzgauer Straße 85, 73557 Mutlangen
Tel: 07171 /701 222 / Fax: 07171 / 701

Verantwortlich im Sinne des Arzneimittelgesetzes:

Prof. Dr. K.H. Link

Direktor des Chirurgischen Zentrums
Onkologische und Visceralchirurgie
Asklepios Paulinen Klinik
Geisenheimer Straße 10, 65187 Wiesbaden
Tel: 0611-847-2431 / Fax: 0611-847-2459

Studienkoordinatoren:

Dr. M. Kornmann	Tel: 0731-500 21443 Tel: 0731-79300
Prof. Dr. K.H. Link	Tel: 0611-847 2431 Tel: 0611-847-0
Dipl.-Psych. M. Schatz	Tel: 0731-602 3576

Verantwortlich für Protokollerstellung und Studiendesign

Dr. M. Kornmann	Tel: 0731-500 21443 Tel: 0731-79300
Prof. Dr. K.H. Link	Tel: 0611-847 2431

Verantwortlich für:

Radiologie:

Prof. Dr. H.J. Brambs
Dr. S. Krämer
Abtl. Radiologische Diagnostik
Universitätsklinikum Ulm
Steinhövelstraße 9
D-89075 Ulm
Tel: 0731-500 27430 / Fax: 0731-500 26692

Biometrie:

Prof. Dr. W. Gaus
Frau Kron
Abteilung Biometrie und Medizinische Dokumentation
Universität Ulm
Schwabstraße 13
89075 Ulm
Tel: 0731 - 500 26900 / Fax: 0731-500 26902

Pathologie:

Prof. Dr. P. Möller
Dr. H. Sträter
Abteilung Pathologie
Universitätsklinikum Ulm
Albert Einstein Allee 11
89081 Ulm
Tel: 0731 - 500 23320 / Fax: 0731-500 23884

Gesundheitsökonomie:

Prof. Dr. R. Leidl
Dr. H. H. König
Abteilung Gesundheitsökonomie
Universität Ulm
Helmolzstraße 22
89081 Ulm
Tel: 0731 - 500 310 30 / Fax: 0731- 500 31032

Psychoonkologie:

Fr. Dipl.-Psych. M. Schatz
European Medical Trial Support GmbH
Abt. Lebensqualitätsforschung
und psychosoziale Patientenbetreuung
Brühlstraße 19
89081 Ulm
Tel.: 0731 / 602 3576, Fax: 0731- / 602 3578

Studiensekretariat:

FOGT 5-Studiensekretariat
European Medical Trial Support GmbH
Abt. Studienführung
Brühlstraße 19
89081 Ulm
Tel: 0731- 602 3576 / Fax: 0731- 602 3578
e-mail: info@emts-online.de

Teilnehmende Zentren

Die FOGT-5 Studie wird von der FOGT-Gruppe (Forschungsgruppe Onkologie Gastrointestinaler Tumoren) durchgeführt. Zur Teilnahme an der Studie sind alle Kliniken und Ärzte qualifiziert, die Erfahrung in der chirurgischen und onkologischen Betreuung von Patienten mit kolorektalen Karzinomen haben. Die teilnehmende Institution muss einen verantwortlichen Kollegen benennen, der die Studienkoordination übernimmt. Ein Zentrum, das an der Studie teilnehmen will, muss sich am FOGT 5-Studiensekretariat anmelden.

Ihre Teilnahme an dieser Studie haben folgende Zentren zugesagt:

(zum Datum der Protokollerstellung, 22.07.01, aktuelle Liste mit Telefonnummern über FOGT-Sekretariat zu erhalten)

Dr. Bewersdorf
Ostalbkrankenhaus; Medizinische Klinik 1
73428 Aalen

Dr. F. Schwanghardt / S. Sorgenfrei
St. Elisabeth Krankenhaus
Kissinger Straße 150, 87688 Bad Kissingen

Dr. B. Karn
Kreiskrankenhaus Bad Salzungen
Bahnhofstraße 13, 36448 Bad Liebenstein

Dr M. Schmelz*
Kreiskrankenhaus Bad Urach
Stuttgarter Straße 100, 72574 Bad Urach

Prof. Dr. R. Kunz*
St. Josephs-Krankenhaus
Bäumerplan 24, 12101 Berlin

Prof. Fleischer
Helfensteinklinik Geislingen
73312 Geislingen an der Steige

Dr. T. Liersch
Universitätsklinikum Göttingen
Robert-Koch Straße 40, 37075 Göttingen

Dr. M. Kairies
Markt 3, 17489 Greifswald

Prof. Dr. R. Roscher
Stauferklinik Schwäbisch Gmünd
Wetzgauer Straße 85, 73557 Mutlangen

Dr. M. Redenbacher
Stauferklinik Schwäbisch-Gmünd*
Wetzgauer Straße 85, 73557 Mutlangen

Dr. B. Endres-Paul
Main-Klinik Ochsenfurth
Am Greinberg 25, 97199 Ochsenfurt

Prof. Dr. E.-D. Kreuser*
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder
Prüfeninger Straße 55, 93049 Regensburg

Dr. M. Platz
Krankenhaus Schongau
Marie-Eberth Straße 6, 86956 Schongau

Prof. Dr. Gerngroß , Dr. Schmidt / Dr. Lotspeich
Bundeswehrkrankenhaus; Abteilung Chirurgie II
Oberer Eselsberg 40, 89081 Ulm

Dr. J. Albrecht
Kreiskrankenhaus Schorndorf
Schlichtener Straße 105, 73614 Schorndorf

Prof. Dr. D. Henne-Bruns, Dr. M. Kornmann
Universitätsklinikum Ulm, Chirurgie I
Steinhövelstraße 9, 89075 Ulm

Dr. W. Hansi
Wengengasse 21, 89073 Ulm

Dr. M. Mory
Haus Zschopau, Chirurgische Abteilung
Alte Marienberger Straße 52, 09405 Zschopau

Dr. W. Schneider Kappus*
Magirushof 23, 89071 Ulm

PD Dr. Dieter Birk
Evangelisches Krankenhaus
Obere Himmelsbergstraße 38; Zweibrücken

* Mitglied des FOGT 5-Protokollkomitees

Kontaktadressen für Notfallsituationen

Im Falle eines medizinischen Notfalls kontaktieren Sie bitte:

1. Studienzentrale in Ulm

Falls nicht erreichbar

EMTS

Tel: 0731-602 3576

Handy: 0160-845 1136

2. Studienführung

Falls nicht erreichbar

Dr. Marko Kornmann

Tel: 0731-500 27206

oder Tel: 0731-5000

Tel: 0731-79300

Falls nicht erreichbar

Prof. Dr. K.H. Link

Tel: 0611-847-2431

Tel: 0611-847-0

Tel: 0177-3357542

3. Chemoassistent Abteilung Chirurgie I Universitätsklinikum Ulm

Tel: 0731-5002 7200

über Zentrale:

Tel: 0731-5000 und

Funk-Nr.: 165

Sollten die oben genannten Personen nicht erreichbar sein, lassen Sie sich über die Telefonzentrale der Universität Ulm 0731-5000 mit Herrn Dr. Marko Kornmann in Verbindung setzen (Funk: 227) oder mit dem diensthabenden Oberarzt der Abteilung Chirurgie I.

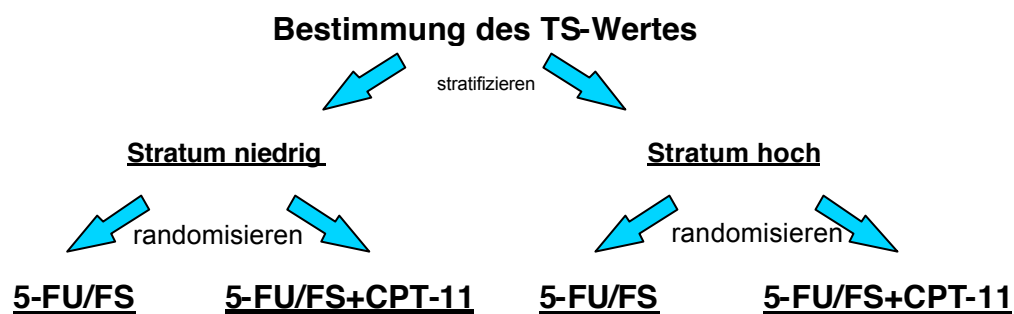
Zusammenfassung der FOGT 5-Studie

Ziel: Ermittlung einer optimalen Behandlung der Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalen Karzinom in Abhängigkeit der intratumoralen Thymidylatsynthase mRNA-Spiegel

Hauptzielkriterium: Ansprechen nach RECIST-Kriterien (CR = komplette Remission oder PR = partielle Remission)

Nebenzielkriterien: Zeit bis zur Tumorprogression (PD = progrediente Erkrankung), Überlebenszeit, Toxizität (NCI)

Studiendesign: Multi-Center Phase II-Studie, Stratifizierung, Randomisierung



Patienten Auswahlkriterien:

- Fortgeschrittenes oder Rezidiv eines inoperablen kolorektalen Karzinoms
- mindestens eine Referenzläsion ist vorhanden, zweidimensional messbar und geeignet für eine Biopsie
- Alter ≥ 18 Jahre
- PS: WHO 0-2 (Karnofsky $\geq 60\%$)
- Lebenserwartung ≥ 3 Monate
- Leukozyten $\geq 3,000/\mu\text{l}$
- Thrombozyten $\geq 100,000/\mu\text{l}$
- Kreatinin ≤ 1.3 mg/dl
- Bilirubin ≤ 2.0 mg/dl
- schriftliches Einverständnis des Patienten

Ausschlusskriterien:

- schwerwiegende Vorerkrankungen welche die Therapie beeinträchtigen könnten oder eine Chemotherapie nicht erlauben
- Hirnmetastasen
- maligner Zweittumor
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- vorhergehende palliative Chemotherapie mit anderen Zytostatika
- vorhergehende adjuvante CT deren Beendigung weniger als 6 Monate zurückliegt
- Alter > 75 Jahre
- bekannte schwere Überempfindlichkeitsreaktion auf Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O oder einen der sonstigen Bestandteile von Camp[®]

Geplante Fallzahl: insgesamt n = 168 Patienten

Randomisation: Stratum niedrig (TS ≤ 4): 5-FU/FS n = 42, 5-FU/FS+CPT-11 n = 42
 Stratum hoch (TS >4): 5-FU/FS n = 42; 5-FU/FS+CPT-11 n = 42

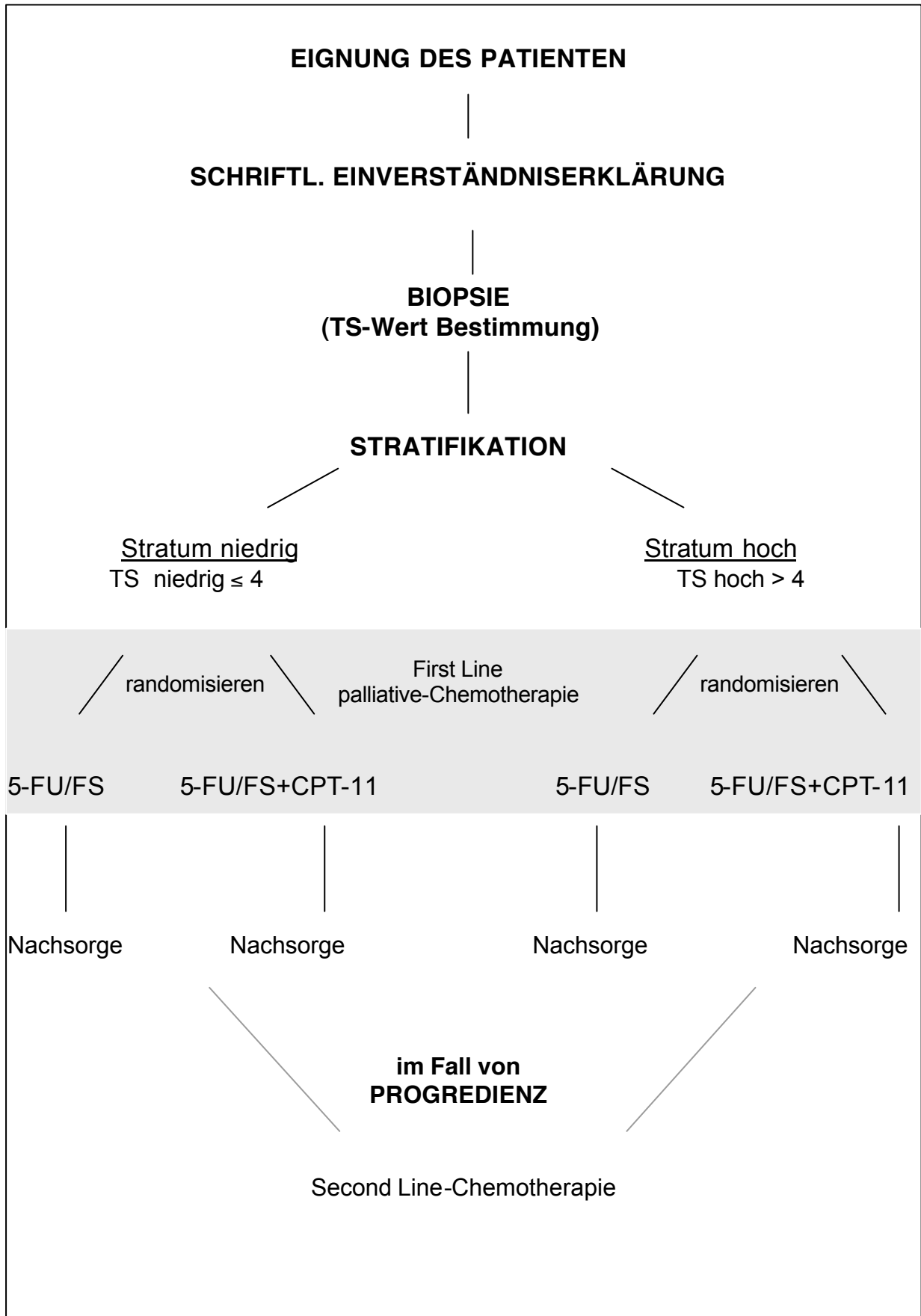
Studiendauer: Voraussichtliche Dauer der Rekrutierung 24 Monate
 Nachsorge des Patienten mindestens 12 Monate / 3 Jahre

Therapie:

5-FU/FS: 2600/500 mg/m² i.v. 24 h via Port
 1 x wöchent. für 6 Wochen dann 2 Wochen Pause (= 8 Wochen pro Zyklus)

Therapie:

CPT-11 (80 mg/m² 90 min) + 5-FU (2000 mg/m²) / FS (500 mg/m²) i.v. 24h via Port
 1 x wöchentlich für 6 Wochen dann 2 Wochen Pause (= 8 Wochen pro Zyklus)

STUDIENÜBERSICHT

Studienpatienten

Auswahlkriterien

Geeignet zur Studienteilnahme sind:

Patienten mit einem fortgeschrittenen oder Rezidiv eines kolorektalen Karzinoms:

- ◆ Diagnose ist histologisch gesichert
- ◆ Mindestens eine Referenzläsion ist vorhanden, zweidimensional messbar und geeignet für eine Biopsie
- ◆ Alter \geq 18 Jahre
- ◆ Performance status: WHO 0-2 (Karnofsky \geq 60%)
- ◆ Lebenserwartung \geq 3 Monate
- ◆ Laborbefund:
Leukozyten \geq 3,000/ μ l, Thrombozyten \geq 100,000/ μ l, Hb $>$ 10 g/dl
- ◆ Adäquate Nierenfunktion: Kreatinin \leq 1.3 mg/dl
- ◆ Adäquate Leberfunktion: Bilirubin \leq 2.0 mg/dl, Quick $>$ 60%
- ◆ Psychologische, familiäre oder soziale Bedingungen, die eine Durchführung der Therapie beeinträchtigen könnten, liegen nicht vor.
- ◆ Schriftliches Einverständnis des Patienten

Nicht geeignet sind Patienten:

- ◆ die nicht alle Einschlußkriterien erfüllen
- ◆ **Vorliegen einer schwerwiegenden Vorerkrankung, die die Therapie beeinträchtigen könnte oder eine Chemotherapie nicht erlaubt**
- ◆ mit Hirnmetastasen
- ◆ mit einem malignen Zweittumor
- ◆ vorhergehende palliative Chemotherapie
- ◆ vorhergehende adjuvante Chemotherapie deren Beendigung weniger als 6 Monate zurückliegt
- ◆ Frauen in der Schwangerschaft oder Stillzeit
- ◆ Patienten die älter als 75 Jahre sind
- ◆ vorliegen einer nicht zu unterbrechenden Therapie mit Allopurinol, Dipyridamol, Trimethoprim, Pyrimidamin und Prostaglandin E2-Synthase Hemmer (ASS 100 mg ist gestattet)
- ◆ Interaktionen von Medikamenten mit neuromuskulären Blockern
- ◆ Gegenanzeigen von Anticholinergika: Engwinkelglaukom, Blasenentleerungsstörungen mit Restharnbildung, mechanische Stenosen im Bereich des Magen-Darm-Kanals, Tachyarrhythmie, Megacolon, akutes Lungenödem, schwere Zerebralsklerose
- ◆ bekannte schwere Überempfindlichkeitsreaktionen auf Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O oder einen der sonstigen Bestandteile von Campto^R

Registrierung des Patienten

Stratifikation

Folgende Stratifikationsmerkmale werden bei Zuteilung zu den jeweiligen Therapiegruppen berücksichtigt:

1. Teilnehmende Prüfzentren
2. TS-Wert

Patientenregistrierung und Randomisationsverfahren

Die Registrierung des Patienten zur Aufnahme in die Studie erfolgt telefonisch zentral über das FOGT 5-Studiensekretariat bei EMTS-European Medical Trial Support GmbH (Abtl. Studienführung) mit Sitz in Ulm, Brühlstraße 19. Bei Erfüllen der Aufnahmekriterien der Studie und Erhalt des TS-Wertes wird der Patient in einen Therapiearm randomisiert. Der CRO steht ein Prüfarzt für evtl. Rückfragen zur Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien zur Verfügung.

Nach Registrierung des Patienten wird dem behandelnden Arzt das Ergebnis der Randomisation schriftlich über ein Randomisations-Formular (per Fax oder Post) und mündlich (per Telefon) mitgeteilt. Das Sekretariat von EMTS ist Montag bis Freitag von 08.00 Uhr bis 16.00 Uhr besetzt. Außerhalb dieser Zeiten stehen für Informationen Dr. Marko Kornmann und Prof. Dr. K.H. Link über Telefon: 0731-5000 (Zentrale des Universitätsklinikums) zur Verfügung.

FOGT 5-Studiensekretariat:

EMTS-European Medical Trial Support GmbH
Abt. Studienführung
Tel: 0731-602 3576 / Fax: 0731- 602 3578
e-mail: info@emts-online.de

Randomisationsverfahren:

- Erfüllt ein Patient die **Aufnahmekriterien** und **willigt in die Studie** ein, sollte die **Probenentnahme** durchgeführt werden.
- Nach Gewinnung des Probenmaterials (Lagerung bei 4°C über Nacht) wird der **Patient telefonisch im FOGT 5-Studiensekretariat angemeldet** (Eligibility & Registration, Form A) und erhält eine **Identifikationsnummer**. Bei der Registrierung müssen die Studienein- und Ausschlusskriterien geprüft sein, sowie Initialen des Patienten mit Geburtsdatum angegeben werden.
- Die Identifikationsnummer wird dann auf dem **beiliegenden Probenversandblatt** (Form B) vermerkt und die **Probe** bei Raumtemperatur zusammen mit dem Probenversandblatt (Form B) **in den bereitgestellten FedEx-Umschlägen** am nächsten Tag nach der Entnahme an das **Zentrallabor verschickt**.
- Nach Versand der Probe erhalten Sie vom FOGT 5-Studiensekretariat (**generell 5 Arbeitstage nach Abschicken**) die **vollständige Randomisationsnummer** des Patienten sowie das **Chemotherapieregimen** (entweder 5-FU/FS **oder** CPT-11+5-FU/FS) mit den Dokumentationsunterlagen. Durch die Auswertung der Probe erfährt der Patient keinen Zeitverlust zum Beginn der Chemotherapie, da die Auswertung innerhalb von 5 Arbeitstagen erfolgt und z.B. nach einem operativen Eingriff mindestens diese Zeit als Erholungsphase eingerechnet werden muss.

Übersicht Chemotherapieprotokolle:

CHEMOTHERAPIEPROTOKOLL 5-FU/FS + CPT-11

CPT-11 (Campto ^R) 80mg/m ² /d anschließend	Infusion 90 Minuten
Folinsäure (Rescuvolin ^R) 500 mg/m ² /d gleichzeitig mit	24h-Infusion
5-FU 2.000 mg/m ² /d	24h-Infusion

5-FU und Folinsäure werden durch getrennte Infusionen verabreicht!

Vor der Infusion mit CPT-11 muss Atropin 0.25 mg unter die Haut gespritzt werden. Bitte dazu Punkt "Nebenwirkungen" und "Supportive Maßnahmen" aus dem Protokoll beachten.

Jeder Zyklus besteht aus 1 Behandlungstag pro Woche für 6 aufeinanderfolgende Wochen gefolgt von 2 Wochen Pause. Nach diesem Schema wird die Therapie weiter fortgeführt bis zur Progredienz.

Die Staginguntersuchungen finden alle 8 Wochen statt.

Verabreichung der Chemotherapeutika über Ports und externe Pumpen.

CHEMOTHERAPIEPROTOKOLL 5-FU/FS

Folinsäure (Rescuvolin ^R) 500 mg/m ² /d	über 24 h 1 Tag pro Woche
5-FU 2600 mg/m ² /d	über 24 h 1 Tag pro Woche

5-FU und Folinsäure werden durch getrennte Infusionen verabreicht!

Für 6 Wochen wird wöchentlich an einem Tag die Chemotherapie verabreicht. Danach sind 2 Wochen Therapiepause (= 1 Zyklus). Nach diesem Schema wird die Therapie weiter fortgeführt bis zur Progredienz.

Die Staginguntersuchungen finden alle 8 Wochen statt.

Dosis- und Therapiemodifikationen

Sollte der Patient älter als 70 Jahre sein, kann die Ausgangsdosis um 20% reduziert werden. **Die Dosis muss im Falle einer (vorausgegangenen) schwerwiegenden Toxizität reduziert werden** (siehe Tabelle).

Sollte während der Chemotherapie eine systemische Toxizität Grad III und IV auftreten, wird die Therapie bis zur Erholung (bei Haarausfall kann individuell entschieden werden) oder bis maximum 21 Tage unterbrochen. Diarrhoe oder Mukositis sollten komplett abgeheilt sein. Ergebnisse von hämatologischen und Leberfunktionswerten müssen im Normbereich (siehe Einschlusskriterien) sein. Sollte nach 21 Tagen Aufschub keine Normalisierung eintreten, muss der Studienleiter kontaktiert werden oder der Patient erhält keine weitere Dosis der Chemotherapie. Zwei Wochen nach Erholung wird die Dosis um 20% reduziert gemäß der im folgenden angeführten Tabelle.

Dosismodifizierungen gemäß NCI-Toxizitäten beinhalten die Dosismodifizierungen aller in der Studie verwendeten Chemotherapeutika bei Auftreten von Toxizitäten NCI Grad I-IV.

Tabelle:

Toxizität	Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV
Leukopenie	100%	100%	80%	60%
Neutropenie	100%	100%	80%	60%
Thrombopenie	100%	100%	80%	60%
Mukositis	100%	100%	80%	60%
Diarrhoe	100%	100%	80%	60%
Übelkeit / Erbrechen	100%	100%	80%	60%
Haut	100%	100%	80%	Stop

5-FU/FS Cardiotoxizität:

Sollte während einer 5-FU-Infusion eine Cardiotoxizität (Herzattacken, Schmerzen im Brustbereich) auftreten, muss die Therapie unterbrochen werden und der Patienten mit Monitor überwacht werden, um einen Myokardinfarkt auszuschliessen. Im Falle einer Cardiotoxizität (Herzattacken, Schmerzen im Brustbereich) 1-2 Tage nach einer 5-FU-Infusion müssen ein Myokardinfarkt und eine koronare Herzerkrankung ausgeschlossen werden. Sollten weiterhin Herzattacken in Kombination mit einer 5-FU-Infusion auftreten, muss der Patient aus der Studie ausgeschlossen werden.

Therapieaufschub

Therapieaufschub bei 5-FU und Folinsäure:

Bei Nebenwirkungen \geq Grad 3 wird die Chemotherapie bis zur Normalisierung der Symptome aufgeschoben. Danach erfolgen die nächsten Therapietage mit entsprechend o.a. Richtlinien reduzierter Dosis. Sollte diese Therapie ohne Nebenwirkungen vertragen worden sein, kann der darauf folgende Zyklus wieder mit normaler Dosierung durchgeführt werden.

Therapieaufschub bei Campto^R:

Bei Campto^R wurden besonders eine **verzögert einsetzende Diarrhoe** (bei Auftreten nach mehr als 24 Stunden nach Verabreichung), **Übelkeit und Erbrechen sowie Dehydratation**, gewöhnlich in Verbindung mit Diarrhoe und/oder Erbrechen, berichtet. Weitere Nebenwirkungen sind in Kapitel 2.12 aufgeführt. **Diese Nebenwirkungen stellen eine dosisbegrenzende Toxizität von Campto^R dar:**

Bei Beginn eines nachfolgenden Therapiezyklus sollte die Dosis von Campto^R gemäß dem schwersten Grad an Nebenwirkungen (siehe Tabelle), die im vorausgegangenen Therapiezyklus beobachtet wurden, verringert werden. Die Behandlung sollte um 1-2 Wochen verschoben werden, um die Erholung von behandlungsbedingten Nebenwirkungen zu ermöglichen. Eine toxizitätsbedingte Diarrhoe muß sich vollkommen zurückgebildet haben.

Therapieabbruch

- Auf Wunsch des Patienten
- Bei nicht tolerablen Nebenwirkungen
- Bei selbst mit Dosisreduktion nicht beherrschbaren Nebenwirkungen
- Intolerable Toxizität (nicht reversibel Toxizitäten Grad III und IV)
- Progredienz
- Patienten mit Therapieabbruch bleiben in der Studie und damit in der Nachsorge

Supportive Therapie

Supportive Maßnahmen bei Nebenwirkungen der Chemotherapie mit 5-FU + Folinsäure:

- **Diarrhoe:**
Flüssigkeitssubstitution. Imodium oder Reasec. Bei drohender Dehydratation stationäre Bilanzierung.
- **Stomatitis:**
Spülung mit Kochsalzlösung oder Mund-/Rachendesinfektionsmittel. Bei schwerer Symptomatik parenterale Ernährung und Cortison-Perfusor.
- **Hand-/Fußsyndrom:**
Therapieversuch mit Vitamin B6 150 mg pro Tag.
- **Myelosuppression:**
Siehe onkologische Standardwerke. Bei WHO 4: G-CSF (Granocyte^R oder Neupogen^R)
- **Übelkeit und Erbrechen:**
Paspertin^R -Tropfen in Kombination mit Vomex A Suppositorien; ansonsten Navoban^R oder Zofran^R.
- **Anorexia**
evtl. parenterale Ernährung
- **orale Mukositis:**
Spülung mit SalviathymoLlösung

Andere Nebenwirkungen der Chemotherapie: s. onkologische Standardwerke.

Supportive Maßnahmen bei besonderen Nebenwirkungen der Chemotherapie mit Campto^R:

- **Manifeste Spät-diarrhoe:**
Hochdosiertes Loperamid (z.B. Imodium) Loading Dose 4 mg:
1 Kapsel (2mg) alle 2 Stunden (Beginn sofort nach Auftreten des ersten flüssigen Stuhls, Fortsetzung bis 12 Stunden nach dem letzten flüssigen Stuhl, Höchstdauer (ohne Unterbrechung) 48 Stunden,

Loperamid darf nicht prophylaktisch angewendet werden!

Rehydratation: Während der gesamten Dauer der Diarrhoe ist eine orale Rehydratation mit großen Mengen an elektrolythaltiger Flüssigkeit indiziert (z.B. mit Mineralwasser oder Sportgetränken).

Prophylaxe mit oralen Breitspektrumantibiotika (z.B. Fluorchinolone): stets bei Diarrhoe Grad 4, bei Diarrhoe in Verbindung mit Fieber oder Neutropenie Grad 3-4, wenn die Diarrhoe trotz vorschriftsmäßiger hochdosierter Loperamidbehandlung länger als 48 Stunden anhält.

Falls die Diarrhoe trotz der Behandlung länger als 24 Stunden anhält, muß der Patient unbedingt das behandelnde onkologische Zentrum kontaktieren. Die Ärzte dort werden dem Patienten mitteilen, ob er für 7 Tage das Antibiotikum einnehmen muß und werden entscheiden, ob eine Hospitalisierung zur Kompensation der Flüssigkeit- und Elektrolytverluste notwendig ist.

- **febrile Neutropenie**
G-CSF (Granocyte^R oder Neupogen^R) und Breitbandantibiotika
- **Anämie WHO Grad 4**
Epo oder Erythrozytenkonzentrate
- **Thrombozytopenie WHO Grad 4 ($\leq 25.000 / \mu\text{l}$)**
Thrombozytenkonzentrate
- **akutes cholinerges Syndrom**
Atropin, 0,25mg siehe oben
- **Stomatitis:**
Spülung mit Kochsalzlösung oder Mund-/Rachendesinfektionsmittel.
Bei schwerer Symptomatik parenterale Ernährung und Cortison-Perfusor.
- **Hand-/Fußsyndrom:**
Therapieversuch mit Vitamin B6 150 mg pro Tag.
- **Myelosuppression:**
Siehe onkologische Standardwerke. Bei WHO 4: G-CSF (Neupogen^R)
- **Übelkeit und Erbrechen:**
Paspertin^R -Tropfen in Kombination mit Vomex A Suppositorien; ansonsten Navoban^R oder Zofran^R.
- **Anorexia**
evtl. parenterale Ernährung
- **orale Mukositis:**
Spülung mit SalviathymoHLösung

Paravasate:

- sofortiger Stop der Infusion
 - Nadel nicht entfernen!
 - Möglichst viel des ins Gewebe geflossenen Zytostatikum sollte abgesaugt werden.
 - Die ersten 72 Stunden das geschädigte Gewebe mit Eis für 15 bis 20 Minuten alle 4-6 Stunden kühlen.
 - Das betroffene Gebiet muss in den folgenden Tagen aufmerksam beobachtet werden, um eine ggf. notwendige weitere Therapie rechtzeitig einleiten zu können.
-

