

Deutsches Manual für die FIRM-ACT Studie

Liebe FIRM-ACT-Aktiven,

anbei eine Art Gebrauchsanweisung für die FIRM-ACT Studie, um den klinischen Alltag etwas zu erleichtern. Nachdem das Protokoll bewusst viele praxisnahe Fragen offen lässt, soll hier eine detaillierte Handlungsanweisung gegeben werden. Sie soll als Ergänzung zu den Standard Operation Procedures (SOP) in englischer Sprache dienen.

Es gibt eine Kurz- und eine Langversion. Alle Informationen in der Kurzversion sind in der ausführlichen Version nochmals aufgeführt. Zusätzlich gibt es die Checkliste für jeden Patienten zum Abhaken. Wer sich einmal eingearbeitet hat, kommt aber hoffentlich mit der Kurzversion + Checkliste aus. Bei Unklarheiten sollte entweder das FIRM-ACT Studienprotokoll oder die Würzburger Ansprechpartner (Koschker_a@medizin.uni-wuerzburg.de, Fassnacht_m@medizin.uni-wuerzburg.de, Hahner_s@medizin.uni-wuerzburg.de oder Allolio_b@medizin.uni-wuerzburg.de; Tel 0931-201-36788 oder -36111) befragt werden. Für das Eintragen in die Datenbank (www.firm-act.org) gibt es auf der entsprechenden Homepage eine Anleitung („Internet-How to ...“). Bei Problemen können auch hier die deutschen Koordinatoren befragt werden, oder man kontaktiert direkt den Webmaster in Schweden mikael.bjork@medsci.uu.se.

Viel Erfolg

Das Würzburger FIRM-ACT Team

Inhaltsverzeichnis:

I	Kurzversion.....	2
II	Ausführliche Version.....	7
II.1	Bevor es überhaupt losgehen kann.....	7
II.2	Was muss abgeklärt werden, bevor ein Patient eingeschlossen werden kann?	7
II.2.1	Einschlusskriterien.....	7
II.2.2	Ausschlusskriterien.....	7
II.2.3	Initial-Untersuchungen	8
II.2.4	Nachbefundung des Pathologieergebnisses	9
II.2.5	Beginn der Lysodrentherapie (falls Patient nicht bereits Lysodren einnimmt) ...	9
II.3	Die Randomisierung	9
II.4	Die Studienmedikation.....	10
II.4.1	Das EDP-Schema.....	10
II.4.2	Was ist bei Streptozotocin (Zanosar®) zu beachten?	12
II.4.3	Besonderheiten von Mitotane (Lysodren®)	12
II.4.4	Übersicht über typische Nebenwirkungen der Studienmedikamente	14
II.5	Wann findet wie die Evaluation statt?	15
II.6	Wann kommt es zum Cross over und wie geht es dann weiter?.....	15
II.7	Wie geht es weiter bei Patienten, die gut auf die Therapie ansprechen?.....	16
II.7.1	Patienten mit kompletter Remission (CR).....	16
II.7.2	Patienten mit partieller Remission (PR) oder stable disease (SD).....	16
II.8	Wann wird die Studienmedikation endgültig gestoppt?	16
II.9	Die Dokumentation.....	17
II.9.1	eCRF-Dokumentation unter www.firm-act.org	17

I Kurzversion

I.1 Bevor es überhaupt losgehen kann...

...müssen die formalen Kriterien erfüllt sein (Ethikkommission, Versicherung, Behördenmeldung etc. (siehe Langversion S. 7)).

Ist ein Zugang für Internet-webhotel (für Randomisierung und eCRF) vorhanden?

I.2 Was muss abgeklärt werden, bevor ein Patient eingeschlossen werden kann?

Hier die wichtigsten Fragen zur Beurteilung, ob ein Patient einschlussfähig ist (für Details siehe Einschlusskriterien S. 7):

- Ist das ACC histologisch bestätigt und radiologisch eindeutig nachweisbar?
- Sind die Laborwerte (Niere, Leber, BB) OK?
- Ist der Patient in gutem klinischem Zustand?
- Gibt es keine weiteren malignen Erkrankungen in der Anamnese (Ausnahmen siehe II.2.2)?
- Nimmt der Patient schon Lysodren ein? Falls nicht, sollte bald damit angefangen werden (ggf. an Pharmakokinetikstudie denken).

Falls dies alles mit „Ja“ beantwortet werden kann, sollte man die Ein- und Ausschlusskriterien (siehe II.2.1, S. 7 oder Studienprotokoll) nochmals detailliert durchgehen und dann den Patienten aufklären und unterschreiben lassen.

Parallel dazu sollten schon alle notwendigen **Initial-Untersuchungen** organisiert werden (Ergebnisse dürfen am Tag 1 der Chemotherapie **nicht älter als 4 Wochen** sein):

- Komplette Anamnese und körperliche Untersuchung
- Labor (sollte nicht älter als 1 Woche sein): Diff-BB, Na, K, Mg, Creatinin, Glucose, AST/SGOT, ALT/SGPT, gamma GT, Alkalische Phosphatase, Gesamt-Bilirubin, Albumin.
- Schwangerschaftstest für Frauen in gebärfähigem Alter
- Bildgebung (CT oder MRI) von Thorax und Abdomen mit genauer Befundung (siehe Radiologie-Anleitung). Wichtig ist, dass andere Bildgebungsbefunde (Skelettszinti, PET) bei der Dokumentation berücksichtigt werden. Da diese Verfahren in der meisten Fällen nicht vom Radiologen erfasst werden, muss der FIRM-ACT Arzt diese Information ggf. bei den Non-target lesions ergänzen.
- Der Patient muss einen zweiseitigen Lebensqualitätsfragebogen (EORTC-QLQ-C30, immer vor Therapiebeginn) ausfüllen, und der Bogen muss nach Schweden gefaxt werden (Fax 0046-1855-3943); weitere Details siehe Langversion S. 9.
- EKG
- Echo mit prozentualer Angabe der Ejektionsfraktion
- Skelettszintigraphie, falls Skelettmetastasen vermutet werden
- HNO Untersuchung, falls Hörprobleme vorliegen (Pat. aktiv danach fragen)

Die **histologische Diagnose** muss von Herrn Saeger in HH bestätigt werden. Falls noch keine Befundung von Herrn Saeger vorliegt, muss organisiert werden, dass die Paraffinblöcke nach HH kommen (Adresse siehe S. 9). Der Einschluss des Patienten in die Studie sollte sich dadurch aber nicht verzögern.

1.2.1 Beginn der Lysodrentherapie (falls Patient nicht bereits Lysodren einnimmt)

- Falls der Patient für die Pharmakokinetikstudie in Frage kommt, siehe Extra-Checkliste
- Generell sollten die Patienten bereits mindestens 2 Wochen mit Lysodren anbehandelt sein, bevor die Chemotherapie beginnt
- Grundsätzlich liegt die Dosierung von Lysodren in der Verantwortung des behandelnden Arztes und es gibt keine festen Vorschriften von Seiten des FIRM-ACT Protokolls. Es gibt allerdings zwei Regime, die als Empfehlungen dienen. Ob und welches davon gewählt wird, ist eine lokale Entscheidung:

- High Start Regime:

Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	ff
1.5 g	3 g	4.5 g	6 g	6 g

- Low Start Regime:

Tag 1f	Tag 3ff	Tag 6ff	Tag 9ff	Tag 12 ff
1 g	1.5 g	2 g	2.5g	3 g

Erste Spiegelbestimmung nach 14 Tagen und anschließend alle 4 Wochen.

Dosisanpassung nach Spiegel und Verträglichkeit (siehe S. 13).

⇒ **Jetzt kann randomisiert werden !!!**

1.3 Die Randomisierung

Die Randomisierung erfolgt (wie auch die gesamte CRF-Dokumentation) unter www.firm-act.org.

Für jedes Zentrum gibt es eine eigenes Passwort (bitte rechtzeitig e-mail-Anfrage an Fassnacht_m@medizin.uni-wuerzburg.de) senden.

Nach Dokumentation der Ein- und Ausschlusskriterien erhält man direkt das Randomisierungsergebnis. Bitte Dokument ausdrucken und aufbewahren (s. S. 6).

WICHTIG: Die Chemoterapie muss innerhalb von 7 Tagen nach der Randomisierung begonnen werden.

1.4 Die Studienmedikation

1.4.1 Was ist beim EDP-Schema zu beachten?

- 4 Tagesprotokoll, das alle 28 Tage wiederholt wird (=> Tag 29 = Tag 1 des 2. Zyklus).
- Ein zentral-venöser Zugang ist wünschenswert aber nicht zwingend erforderlich.
- Die **Dosisberechnung kann direkt im Checklistenformular** durchgeführt werden.
- Das genaue Procedere der Chemotherapie-Verabreichung liegt in der Verantwortung des lokalen Arztes. Der unten genannte Plan ist demnach nur ein Vorschlag. Vor allem die Antiemetikadosierungen müssen individuell angepasst werden. Die Antiemese sollte generell 15-30 min vor der eigentlichen Chemotherapie gegeben werden.
- **Tag 1 (nur Doxorubicin)**
 - 1) 8mg Dexamethason (Fortecortin®) und 1mg Granisetron (Kevatril®) als Kurzinfusion (KI)
 - 2) Doxorubicin (40mg/m²) wird in 100 ml 0.9% NaCl aufgelöst und als Kurzinfusion über mindestens 15 min gegeben.
- **Tag 2 (nur Etoposid)**
 - 1) 8mg Dexamethason (Fortecortin®) und 100 mg Alizaprid (Vergentan®) als KI
 - 2) Etoposid (100mg/m²) in 500 ml 0.9% NaCl gelöst und über 60 min infundiert.
 - 3) Bei Bedarf nochmals 100mg Vergentan o. bei heftiger Übelkeit 1-3 mg Kevatril

- **Tag 3+4 (Etoposid+Cisplatin)**

- Cisplatin ($40\text{mg}/\text{m}^2$) und Etoposid ($100\text{mg}/\text{m}^2$) jeweils in 500 ml 0.9% NaCl gelöst.
- Die Reihenfolge der Infusionen ist wie folgt:
 - 1) 1000 ml 0.9% NaCl + 20 mmol Kalium über 2 h
 - 2) 16mg Dexamethason (Fortecortin®) und 3mg Granisetron (Kevatril®) als KI
 - 3) 500 ml Cisplatin-NaCl über 1 h
 - 4) 500 ml Mannitol (150mg/ml) über 1 h
 - 5) 500 ml Etoposid-NaCl über 1 h
 - 6) 1000 ml 0.9% NaCl + 5 mmol Magnesium + 20 mmol Kalium über 1h
 - 7) Am Abend nochmals 3mg Kevatril®

Wichtig ist, dass an diesen beiden Tagen das **Körpergewicht** mindestens 3x/d gemessen wird und ggf. rechtzeitig Diuretika (z.B. **10-20 mg Furosemid**) verabreicht werden. Sollten Diuretika gegeben werden, sollten ggf. die Elektrolyte am Abend nochmals kontrolliert werden.

- An den Tagen 12 und 14 nach Beginn des Chemozyklus muss ein Differentialblutbild abgenommen werden, um im nächsten Zyklus ggf. die Dosis anzupassen (an GM-CSF denken, s. S. 10).

I.4.1.1 Notwendige Dosisanpassungen

- Entscheidend sind jeweils die Blutwerte direkt vor dem Zyklus (Diff-BB, S-Crea, Albumin) und im Nadir (Tag 12+14; Diff-BB) des letzten Zyklus.
- Rechtzeitig an die Gabe von GM-CSF denken.
- Für die genaue Dosisanpassung siehe S. 10.

I.4.2 Was ist bei Streptozotocin (Zanosar®) zu beachten?

- CAVE: Lieferzeiten für Streptozotocin teilweise sehr lang => rechtzeitig bestellen!!!
- Das Streptozotocin-Regime ist ein 21 Tage Regime, damit unterscheiden sich die Zeitintervalle vom EDP-Regime.
- Im ersten Zyklus (Initialphase) wird an 5 aufeinander folgenden Tagen jeweils 1 g Streptozotocin verabreicht. In den Folgezyklen (Tag 22, Tag 43, Tag 64 etc.) wird nur noch einmal (und dafür 2 g) Streptozotocin gegeben.
- 1g bzw. 2g Streptozotocin werden in 50 ml 0.9 % NaCl gelöst.
- Die Verabreichung erfolgt in folgender Reihenfolge:
 - 1) 500 ml 0.9 % NaCl über 90 min
 - 2) 8mg Dexamethason (Fortecortin) und 3mg Granisetron (Kevatril) als Kurzinfusion (kann parallel zu 1 gegeben werden)
 - 3) 50 ml Streptozotocin-NaCl über 10 min
 - 4) 500 ml 0.9 % NaCl über 90 min

I.4.2.1 Notwendige Dosisanpassungen

Wenn Streptozocin Probleme macht, sind dies im wesentlichen Schädigungen der Niere oder seltener der Leber (siehe S. 12)!

I.4.3 Besonderheiten von Mitotane (Lysodren®)

- Die jeweilige Tagesdosis sollte auf 2-3 x verteilt (zu den Mahlzeiten) eingenommen werden.
- Übelkeit sollte rechtzeitig mit 5-HT-Blockern behandelt werden.
- Regelmäßige Blutspiegelbestimmungen sind notwendig (nach 2 Wochen, anschließend alle 4 Wochen; bei Patienten, die schon länger als 6 Monate Mitotane

einnehmen, kann das Intervall auf 8 Wochen verlängert werden). Empfehlungen zur Dosisanpassung siehe S. 13).

- Jeder Patient sollte mit Glukokortikoiden (und ggf. mit Mineralkortikoiden) substituiert werden. Näheres siehe S.14.

1.5 Die Evaluationen

- Die Evaluation findet alle 8 Wochen (= 56 Tage \pm 5 Tage) statt. Gezählt wird vom 1. Tag der Chemotherapie (dies gilt sowohl für die First-line als auch für die Second-line Therapie). Das heisst, dass die Evaluation gerade bei Streptozotocin nicht immer nach der gleichen Zykluszahl stattfindet.
- Sollte eine Therapie erfolgreich bereits länger als 6 Monate laufen, verlängert sich das Evaluationsintervall auf 12 Wochen.
- Zur Evaluation gehören folgende Untersuchungen:
 - Körperliche Untersuchung
 - Labor: Diff-BB, Na, K, Mg, Creatinin, Glucose, AST/SGOT, ALT/SGPT, gamma GT, Alkalische Phosphatase, Gesamt-Bilirubin, Albumin).
 - Patient muss den zweiseitigen Lebensqualitätsfragebogen (EORTC-QLQ-C30) ausfüllen, und der Bogen muss nach Schweden gefaxt werden (Fax 0046-1855-3943). Das Ausfüllen des Fragebogens sollte **vor der Bildgebung** erfolgen, um eine mögliche Beeinflussung durch die Mitteilung vorläufiger Ergebnisse zu verhindern.
 - Bildgebung (CT oder MRI) von Thorax und Abdomen mit genauer Befundung (**siehe Radiologie-Anleitung**). Wichtig ist, dass andere Bildgebungsbefunde (Skelettszinti, PET) bei der Dokumentation berücksichtigt werden. Da diese Verfahren in den meisten Fällen nicht vom Radiologen erfasst werden, muss der FIRM-ACT Arzt diese Information ggf. bei den Non-target lesions ergänzen.
 - EKG und Echo mit genauer prozentualer Angabe der Ejektionsfraktion (nur jede zweite Evaluation und nur beim EDP-Schema)

1.6 Wann kommt es zum Cross over und wie geht es dann weiter?

Der typische Anlass ist, wenn es bei einer Evaluation zum Nachweis eines Progresses gekommen ist. Für die Definition von Progress siehe FIRM-ACT Protokoll S. 40.

Zusätzlich wird das Regime in folgenden Situationen gewechselt:

- bei gravierenden Nebenwirkungen (nicht-hämatologische NW Grad IV CTC mit Ausnahme von Alopezie und gastrointestinaler Toxizität)
- bei Therapieverzögerung um **mehr als 4 Wochen**
- beim Auftreten von Kardiotoxizität
- auf Wunsch des Patienten

Sobald die Indikation zum Cross over gestellt ist, muss wieder kontrolliert werden, dass alle notwendigen Ausgangsuntersuchungen durchgeführt wurden. Kann die Therapie innerhalb von 4 Wochen nach Evaluation verabreicht werden, kann man sich einen Teil der Untersuchungen (siehe Initialuntersuchungen oben) sparen. Vor der Gabe von Streptozotocin muss keine kardiologische Diagnostik erfolgen. Sobald die Evaluation mehr als 4 Tage zurückliegt, ist eine Wiederholung des QLQ-C30 wünschenswert.

1.7 Wie geht es weiter bei Patienten, die gut auf die Therapie ansprechen?

1.7.1 Patienten mit kompletter Remission (CR)

- Nach Dokumentation der kompletten Remission werden noch zwei weitere Zyklen des erfolgreichen Regimes gegeben (allerdings wird empfohlen, insgesamt nicht mehr als 6 Zyklen EDP zu verabreichen). Die nächsten Evaluationen sollte allerdings planmaessig im ersten halben Jahre alle 56 Tage durchgeführt werden.
- Mitotane sollte mindestens für weitere 2 Jahre gegeben werden (Ausnahme: nicht akzeptable NW).
- Nach Beenden der Chemotherapie erfolgen regelmäßige Follow-up Untersuchungen alle 3 Monate (incl. Bildgebung und Ausfüllen der eCRFs).

1.7.2 Patienten mit partieller Remission (PR) oder stable disease (SD)

- Bei Patienten mit PR oder SD sollte erwogen werden, ob eine komplette chirurgische Resektion möglich ist.
- Falls nicht, sollten mindestens zwei weitere Zyklen gegeben werden. Bei EDP wird empfohlen, nicht mehr als 6 Zyklen zu verabreichen, bei Streptozotocin ist eine „Dauertherapie“ theoretisch möglich (Cave Nierenfunktion).
- Die nächsten Evaluationen sollte allerdings planmaessig im ersten halben Jahre alle 56 Tage durchgeführt werden. Nach einem halben Jahr erfolgen regelmäßige Follow-up Untersuchungen alle 3 Monate.
- Mitotane sollte mindestens für weitere 2 Jahre gegeben werden (Ausnahme: nicht akzeptable NW).

1.8 Wann wird die Studienmedikation endgültig gestoppt?

Auch hierbei ist die Situation ähnlich wie bei der Indikation zum Cross over. Sobald auch die Second-Line-Therapie versagt, erhält der Patient keine Studienchemotherapie mehr. Da allerdings Survival der primäre Endpunkt der Studie ist, muss weiterhin Kontakt zum Patienten gehalten werden. Hierfür reicht theoretisch ein Telefonkontakt zu Patient oder Hausarzt (**alle 3 Monate**).

Die weiteren Abbruchkriterien sind die gleichen wie beim Abbruch der First-Line-Therapie beim Cross over (s.oben)

- bei gravierenden Nebenwirkungen (nicht-hämatologische NW Grad IV CTC mit Ausnahme von Alopezie und gastrointestinaler Toxizität)
- bei Therapieverzögerung um mehr als 4 Wochen
- beim Auftreten von Kardiotoxizität
- bei ungenügender Compliance des Patienten
- auf Wunsch des Patienten

1.9 Die Dokumentation

Die Dokumentation erfolgt auf drei Ebenen (für Details siehe II.9 S. 17):

- **Reguläre Patientenakte:**
- **FIRM-ACT Studienordner:**
- **Die eigentlichen eCRFs** auf der FIRM-ACT homepage www.firm-act.org

II Ausführliche Version

II.1 Bevor es überhaupt losgehen kann...

... müssen einige formale Kriterien erfüllt sein:

- Liegt das Votum der Ethikkommission vor?
- Wurde die Studie bei der Landesbehörde angemeldet?
- (Die Meldung bei der Bundesbehörde BfArM und die Versicherung wurden zentral von Würzburg aus organisiert)
- Ist das Passwort für das Internet-webhotel (für Randomisierung und eCRF) vorhanden? Ansonsten rechtzeitig e-mail an Fassnacht_m@medizin.uni-wuerzburg.de mit entsprechender Anfrage senden.
- Gibt es einen **FIRM-ACT Master-Studienordner**, in dem alle wichtigen Dokumente zentral gelagert sind? Idealerweise in folgender standardisierter Reihenfolge:
 - Aktuelles FIRM-ACT Studienprotokoll (Version 24.April 2004)
 - Votum einer Ethikkommission (Erstvotum Würzburg + Votum der lokalen EK)
 - Gültige Version der Patienteninformation und Einverständniserklärung
 - Nachweis der 2jährigen Erfahrungen des Leiters der klinischen Prüfung Deutschland (Prof. B. Allolio) sowie der lokalen Prüfarzte (Wissenschaftliche Curricula) + Unterschriebene Personal Log des jeweiligen Zentrums
 - Erklärung des Leiters der klinischen Prüfung (Prof. B. Allolio) und der Prüfarzte, dass bei Einwilligung und Aufklärung gemäß AMG verfahren wird
 - Probandenversicherungspolice

II.2 Was muss abgeklärt werden, bevor ein Patient eingeschlossen werden kann?

II.2.1 Einschlusskriterien

- Histologisch gesichertes NNR-Ca
- Lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung, die chirurgisch nicht komplett resezierbar ist (Stadium III-IV)
- Radiologisch monitorisierbare Erkrankung
- Akzeptabler körperlicher Zustand (ECOG performance status 0-2) (siehe Studienprotokoll S. 63)
- Lebenserwartung von mehr als 3 Monaten
- Alter \geq 18 Jahre
- Adäquate Knochenmarksreserve (Neutrophile \geq 1500/mm³ und Thrombozyten \geq 100.000/mm³)
- Effektive Kontrazeption bei Männern und prämenopausalen Frauen
- Vorliegen der unterschriebenen Patienteneinverständnis

Frühere Operationen, Bestrahlungen oder Radiofrequenzablationen sind erlaubt, solange eine radiologisch monitorisierbare Erkrankung vorliegt.

II.2.2 Ausschlusskriterien

- Eigenenanamnese anderer Neoplasien mit Ausnahme definitiv kurerter Malignome mit mehr als 5 Jahren erkrankungsfreier Zeit oder kurativ operierter Non-Melanoma Hautkrebs oder Cervix-Ca in-situ
- Frühere Chemotherapie in der Behandlung des NNR-Ca

- Niereninsuffizienz (Serum-Creatinin ≥ 2 mg/dl oder Creatinin Clearance ≤ 50 ml/min).
- Lebererkrankung (Serum-Bilirubin ≥ 2 x Normobergrenze und / oder Serum-Transaminasen ≥ 3 x Normobergrenze. Ausnahme: Patienten, die Mitotane einnehmen. Hierbei sind Transaminasen bis 5 x Normobergrenze akzeptabel.
- Schwangerschaft oder Stillen
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen eines der im Studienprotokoll vorkommenden Medikamente
- Aktive Infektion
- Andere schwerwiegende klinische Situationen, die nach Einschätzung des lokalen Untersuchers den Patienten einem Risiko aussetzen
- Nicht kompensierte Herzerkrankung (EF $< 50\%$), Herzinfarkt oder Revaskularisierung innerhalb der letzten 6 Monate, instabile AP, unkontrollierte Rhythmusstörungen
- Aktuelle Teilnahme an einer anderen Studie oder Einnahme einer experimentellen Therapie
- Gefängnisinsassen

II.2.3 Initial-Untersuchungen

Ergebnisse dürfen am Tag 1 der Chemotherapie nicht älter als 4 Wochen sein.

- Komplette Anamnese und körperliche Untersuchung
- Labor (sollte nicht älter als 1 Woche sein): Diff-BB, Na, K, Mg, Creatinin, Glucose, AST/SGOT, ALT/SGPT, gamma GT, Alkalische Phosphatase, Gesamt-Bilirubin, Albumin).
- Schwangerschaftstest für Frauen in gebärfähigem Alter
- Bildgebung (CT oder MRI) von Thorax und Abdomen mit genauer Befundung (siehe Radiologie-Anleitung). Wichtig ist, dass andere Bildgebungsbefunde (Skelettszinti, PET) bei der Dokumentation berücksichtigt werden. Da diese Verfahren in den meisten Fällen nicht vom Radiologen erfasst werden, muss der FIRM-ACT Arzt diese Information ggf. bei den Non-target lesions ergänzen.
- Der Patient muss den zweiseitigen Lebensqualitätsfragebogen (EORTC-QLQ-C30, immer vor Therapiebeginn) ausfüllen, und der Bogen muss nach Schweden gefaxt werden (Fax 0046-1855-3943); weitere Details siehe II.2.3.1.
- EKG
- Echo mit möglichst genauer prozentualer Angabe der Ejektionsfraktion
- Knochenszinti, falls Skelettmetastasen vermutet werden
- HNO Untersuchung, falls Hörprobleme vorliegen (Pat. aktiv danach fragen)

II.2.3.1 Details zum Umgang mit dem Quality of Life Fragebogen

- Der EORTC-QLQ-C30 Fragebogen wird dem Patienten von einem Arzt oder einer vom Arzt beauftragten Person ausgehändigt, die mit dem Fragebogen vertraut ist.
- Die beiden unterschiedlichen Antwort-Skalen (1-4; 1-7) werden dem Patienten erklärt. Sämtliche Fragen des Patienten zum Fragebogen sollen vor dem Ausfüllen geklärt werden.
- Der Patient sollte den Fragebogen (wenn irgendwie möglich) alleine und ungestört ausfüllen.
- Das Ausfüllen des initialen Fragebogens sollte (wenn irgendwie möglich) in den 4 Tagen vor Beginn der Chemotherapie erfolgen. Er darf auf keinen Fall erst nach Beginn der Chemotherapie ausgefüllt werden.

- Bei den Follow-up Evaluationen sollte der Fragebogen immer vor der Bildgebung beantwortet werden, um zu verhindern, dass das Mitteilen vorläufiger Ergebnisse der Bildgebung den Patienten beeinflussen.
- Wenn alle Fragen beantwortet sind, ist der Fragebogen nach Schweden zu faxen (Fax 0046-1855-3943).

II.2.4 Nachbefundung des Pathologieergebnisses

Die histologische Diagnose muss vom Referenzpathologen Herrn Saeger in Hamburg bestätigt werden. Falls noch keine Befundung von Herrn Saeger vorliegt, muss organisiert werden, dass die Paraffinblöcke nach Hamburg kommen:

Herrn Prof. Dr. Wolfgang Saeger
 Pathologisches Institut
 Kath. Marienkrankenhaus gGmbH, Alfredstr. 9, 22087 Hamburg
 Telefon: (040) 25 46– 27 02
 e-mail: WolfgangSaeger.HH@t-online.de

Der Einschluss des Patienten in die Studie sollte sich durch die Nachbefundung aber nicht verzögern.

II.2.5 Beginn der Lysodrentherapie (falls Patient nicht bereits Lysodren einnimmt)

- Falls der Patient für die Pharmakokinetikstudie in Frage kommt, siehe Extra-Checkliste
- Generell sollten die Patienten bereits mind. 2 Wochen mit Lysodren anbehandelt sein bevor die Chemotherapie beginnt.
- Grundsätzlich liegt die Dosierung von Lyosdren in der Verantwortung des behandelnden Arztes und es gibt keine festen Vorschriften von Seiten des FIRM-ACT Protokolls. Es gibt allerdings zwei Regime (siehe S. 13), die als Empfehlungen dienen. Ob und welches davon gewählt wird, ist eine lokale Entscheidung.

⇒ Jetzt kann randomisiert werden

II.3 Die Randomisierung

Die Randomisierung erfolgt (wie auch die gesamte CRF-Dokumentation) unter www.firm-act.org.

Für jedes Zentrum gibt es eine eigenes Passwort (bitte rechtzeitig e-mail-Anfrage an Fassnacht_m@medizin.uni-wuerzburg.de) senden.

Nach Dokumentation der Ein- und Ausschlusskriterien erhält man direkt das Randomisierungsergebnis. Bitte entsprechendes Dokument ausdrucken und aufbewahren (s. S. 17).

WICHTIG: Die Chemoterapie muss innerhalb von 7 Tagen nach der Randomisierung begonnen werden.

II.4 Die Studienmedikation

II.4.1 Das EDP-Schema

- 4 Tagesprotokoll, das alle 28 Tage wiederholt wird (=> Tag 29 = Tag1 des 2. Zyklus)
 - Ein zentral-venöser Zugang ist wünschenswert aber nicht zwingend erforderlich.
 - Die Dosisberechnung kann direkt im Checklistenformular durchgeführt werden.
 - Das genaue Procedere der Chemotherapie-Verabreichung liegt in der Verantwortung des lokalen Arztes. Der unten genannte Plan ist demnach nur ein Vorschlag.

 - **Tag 1 (nur Doxorubicin)**
 - 1) 8 mg Dexamethason (Fortecortin®) und 1 mg Granisetron (Kevatril®) als Kurzinfusion
 - 2) Doxorubicin ($40\text{mg}/\text{m}^2$) wird in 100 ml 0.9% NaCl aufgelöst und als Kurzinfusion über mindestens 15 min gegeben.
 - **Tag 2 (nur Etoposid)**
 - 1) 8 mg Dexamethason (Fortecortin®) und 100 mg Alizapridn (Vergentan®) als Kurzinfusion
 - 2) Etoposid ($100\text{mg}/\text{m}^2$) wird in 500 ml 0.9% NaCl gelöst und über 60 min infundiert.
 - **Tag 3+4 (Etoposid+Cisplatin)**
 - Cisplatin ($40\text{mg}/\text{m}^2$) und Etoposid ($100\text{mg}/\text{m}^2$) werden jeweils in 500 ml 0.9% NaCl gelöst.
 - Die Reihenfolge der Infusionen ist wie folgt:
 - 1) 1000 ml 0.9% NaCl + 20 mmol Kalium über 2 h
 - 2) 16mg Dexamethason (Fortecortin®) und 3mg Granisetron (Kevatril®) als Kurzinfusion
 - 3) 500 ml Cisplatin-NaCl über 1 h
 - 4) 500 ml Mannitol (150mg/ml) über 1 h
 - 5) 500 ml Etoposid-NaCl über 1 h
 - 6) 1000 ml 0.9% NaCl + 5 mmol Magnesium + 20 mmol Kalium über 1h
 - 7) Am Abend nochmals 3mg Kevatril®
- Wichtig ist, dass an diesen beiden Tagen das **Körpergewicht** mindestens 3x/d gemessen wird und ggf. rechtzeitig Diuretika (z.B. **10-20 mg Furosemid**) verabreicht werden. Sollten Diuretika gegeben werden, sollten ggf. die Elektrolyte am Abend nochmals kontrolliert werden.
- An den Tagen 12 und 14 nach Beginn des Chemozyklus muss ein Differentialblutbild abgenommen werden, um im nächsten Zyklus ggf. die Dosis anzupassen (an GM-CSF denken).

II.4.1.1 Notwendige Dosisanpassungen

Entscheidend sind jeweils die Blutwerte direkt vor dem Zyklus (Diff-BB, S-Crea, Albumin) und im Nadir (Tag 12+14; Diff-BB).

Rechtzeitig an die Gabe von GM-CSF denken.

Anpassung der Dosis bei pathologischen Werten vor dem Beginn des Zyklus

Neutrophile/ mm ³	Thrombozyten/mm ³	E, D, P Dosis
> 1500	> 100 000	100%
1000 – 1500	50 000 - 100 000	Verzögerung um 1 Woche, wenn Werte immer noch patholog., Reduktion auf 50 % der errechneten Dosis
< 1000	< 50 000	Pause bis zur Normalisierung*, dann 75%

* tritt nach 4 Wochen noch keine Normalisierung auf, wird die Therapie abgebrochen
=> Cross over oder falls schon Second-Line Therapie Studienmedikationsabbruch

S-Creat (mg/dl) / Crea-Clear. (ml/min)	P	D	E
≤1.2 / ≥75	100%	100%	100%
1.2-2.1 / 60-75	50%	100%	100
>2 / 50-60	Stop	Delay*	Delay*
<50	Stop	Delay*	Delay*

* bis zur Normalisierung; tritt nach 4 Wochen noch keine Normalisierung auf, wird die Therapie abgebrochen => Cross over oder falls schon Second-Line Therapie Studienmedikationsabbruch

S-Albumin	Etoposid
≥ 3.2 g/dl	100%
2.5 – 3.1 g/dl	50%
< 2.5 g/dl	Delay bis wieder über 2.5g/dl*

Cisplatin und Doxorubicin müssen nicht angepasst werden

*Tritt nach 4 Wochen noch keine Normalisierung auf, wird die Therapie abgebrochen
=> Cross over oder falls schon Second-Line Therapie Studienmedikationsabbruch

Anpassung der Dosis bei pathologischen Werten im Nadir (Tage 12+14)

Neutrophile/ mm ³	Thrombozyten/mm ³	E, D Dosis	P
< 500	< 30 000	80%	100 %

Gabe von GM-CSF am Nadir, wenn Neutrophile < 1000/mm³, dringend empfohlen

Falls im Laufe des vorhergehenden Zyklus **gravierende neurologische Symptome (sehr selten)** aufgetreten sind, muss die Dosis wie folgt angepasst werden:

CTC grade#	P	D	E
0-1	100%	100%	100%
2	50%	100%	50%
3	Delay*	Delay*	Delay*
4	Stop	Stop	Stop

Für CTC Klassifikation siehe FIRM-ACT Protokoll S.75

Typische Symptome wären z.B. periphere Neuropathie, Ototoxizität

* bis zur Besserung; tritt nach 4 Wochen noch keine deutliche Besserung auf, wird die Therapie abgebrochen => Cross over oder falls schon Second-Line Therapie Studienmedikationsabbruch

Cave: **Doxorubicin Kumulativdosis** beachten: Nicht mehr als 550 mg/m² (450 mg/m²) bei Pat. über 70 Jahre). Spielt in der Regel keine Rolle, wenn der Patient nicht schon früher einmal Doxorubicin erhalten hat.

II.4.2 Was ist bei Streptozotocin (Zanosar®) zu beachten?

- CAVE: Die Lieferzeiten für Streptozotocin sind manchmal etwas lang => rechtzeitig bestellen !!!
- Das Streptozotocin-Regime ist ein 21 Tage Regime, damit unterscheiden sich die Zeitintervalle vom EDP-Regime.
- Im ersten Zyklus (Initialphase) wird an 5 aufeinander folgenden Tagen jeweils 1 g Streptozotocin verabreicht. In den Folgezyklen (Tag 22, Tag 43, Tag 64 etc.) wird nur noch einmal (und dafür 2 g) Streptozotocin gegeben.
- 1g bzw. 2g Streptozotocin werden in 50 ml 0.9 % NaCl verabreicht.
- Die Verabreichung erfolgt in folgender Reihenfolge:
 - 1) 500 ml 0.9 % NaCl über 90 min
 - 2) 16mg Dexamethason (Fortecortin®) und 3mg Granisetron (Kevatril®) als Kurzinfusion (kann parallel zu 1 gegeben werden)
 - 3) 50 ml Streptozotocin-NaCl über 10 min
 - 4) 500 ml 0.9 % NaCl über 90 min

II.4.2.1 Notwendige Dosisanpassungen

Wenn Streptozocin Probleme verursacht, sind dies im Wesentlichen Schädigungen der Niere oder seltener der Leber!

S-Crea (mg/dl)/Crea-Clearance (ml/min)	Streptozotocin
≤1.2 / ≥75	100%
1.2-2.1 / 60-75	2x 1 g (auf zwei Tage verteilt)
>2 / 50-60	1x 1 g (an einem Tag)
<50	Verzögerung bis Normalisierung*

* bis zur Normalisierung; tritt nach 4 Wochen noch keine deutliche Normalisierung auf, wird die Therapie abgebrochen => Cross over oder falls schon Second-Line Therapie Studienmedikationsabbruch

Die **Lebertoxizität** kann (wenn sie auftritt) schon im ersten Zyklus vorkommen. Steigen die **Lebertransaminasen** auf mehr als das **3-fache des individuellen Ausgangswertes** an und fallen nicht vor dem nächsten Zyklus auf den Ausgangswert ab, muss die Therapie gestoppt werden => Cross over oder Studienmedikationsabbruch.

II.4.3 Besonderheiten von Mitotane (Lysodren®)

- Die jeweilige Tagesdosis sollte auf 2-3 Einzeldosen verteilt (zu den Mahlzeiten) eingenommen werden.
- Übelkeit sollte rechtzeitig mit 5-HT-Blockern behandelt werden.
- Jeder Patient erhält eine Steroidsubstitution (siehe unten)
- Regelmäßige Blutspiegelbestimmungen sind notwendig: initial nach 2 Wochen und anschließend alle 4 Wochen; bei Patienten, die schon länger als 6 Monate Mitotane

einnehmen, kann das Intervall auf 8 Wochen verlängert werden. Die Dosisanpassung liegt im Ermessen des behandelnden Arztes. Folgendes Schema wird empfohlen:

II.4.3.1 Empfohlene Startregime + Dosisanpassung

High-dose regimen

Week 1						
Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7
1.5 g	3 g	4.5 g	6 g	6 g	6 g	6 g
Week 2						
Day 8	Day 9	Day 10	Day 11	Day 12	Day 13	Day 14
6 g	6 g	6 g	6 g	6 g	6 g	6 g
From week 3: Dose adjustment according to CNS/GI side effects and blood mitotane level						
Plasma mitotane level	CNS (Grade 2) /GI side effects (Grade 3/4)			Grade 3/4 CNS side effects		
	Absent		Present	Present		
< 14 mg/l	Increase daily dose by 1.5 g for 1 week, then another 1.5g in the second week*		Reduce daily dose by 1.5 g	Stop Lysodren #		
14 – 20 mg/l	Maintain dose		Reduce daily dose by 1.5 g	Stop Lysodren #		
> 20 mg/l	Reduce daily dose to 50-75% of the most recent dose		Stop Lysodren #	Stop Lysodren #		

* Maximum daily Lysodren dose permitted is 12 g

until recovery of side effects and restart with a lower dose (50-75 % of the most recent dose).

Low-dose regimen

Week 1						
Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7
1.0 g	1.0 g	1.5 g	1.5 g	1.5 g	2.0 g	2.0 g
Week 2						
Day 8	Day 9	Day 10	Day 11	Day 12	Day 13	Day 14
2.0 g	2.5 g	2.5 g	2.5 g	3.0 g	3.0 g	3.0 g
From week 3: Dose adjustment according to CNS/GI side effects and blood mitotane level						
Plasma mitotane level	CNS (Grade 2) /GI side effects (Grade 3/4)			Grade 3/4 CNS side effects		
	Absent		Present	Present		
< 14 mg/l	Increase daily dose by 1 g*		Reduce daily dose by 1 g	Stop Lysodren #		
14 – 20 mg/l	Maintain dose		Reduce daily dose by 1.5 g	Stop Lysodren #		
> 20 mg/l	Reduce daily dose to 50-75% of the most recent dose		Stop Lysodren #	Stop Lysodren #		

* Maximum daily Lysodren dose permitted is 12 g

until recovery of side effects and restart with a lower dose (50-75 % of the most recent dose).

II.4.3.2 Steroidsubstitution

Aufgrund der adrenolytischen Wirkung von Mitotane und des gesteigerten Glukokortikoidmetabolismus besteht in der Regel ein erhöhter Steroidbedarf. Medikament der 1. Wahl ist Hydrocortison. Meist sind Dosen um 50 mg/d (20-20-10mg) notwendig. Bei Patienten mit niedrigem Blutdruck und/oder hohem Kalium sollte je nach Plasma-Renin-Aktivität zusätzlich Fludrocortison gegeben werden.

II.4.4 Übersicht über typische Nebenwirkungen der Studienmedikamente

Study drug	Typical adverse effects
Etoposide	<ul style="list-style-type: none">• Reversible myelotoxicity (mainly granulocytopenia, with thrombocytopenia and anemia to a lesser extent) are common• Transient modest nausea, vomiting and diarrhea are common• Liver toxicity with elevation of alkaline phosphatase, bilirubin, and transaminases• Reversible alopecia (up to 66 % of patients)• Hypersensitivity and anaphylactic-like reactions (1-2 % of patients)• Other reactions could include aftertaste, rash, pigmentation, pruritis, abdominal pain, constipation and dysphagia
Doxorubicin	<ul style="list-style-type: none">• Reversible myelotoxicity• Alopecia• Nausea, vomiting, diarrhea• Congestive heart failure
Cisplatin	<ul style="list-style-type: none">• Renal toxicity• Nausea, vomiting, anorexia• Reversible myelotoxicity• Ototoxicity• Peripheral neuropathy• Allergic reactions, uricaemia, loss of taste
Streptozotocin	<ul style="list-style-type: none">• Renal toxicity• Nausea, vomiting, diarrhea• Transient increases in serum transaminases and/or alkaline phosphatase
Mitotane	<ul style="list-style-type: none">• Nausea, vomiting, diarrhea, anorexia• Depression, lethargy, dizziness, somnolence, ataxia• Adrenal insufficiency• Other endocrine abnormalities (partly due to the increase of hormone binding globulines) including changes in thyroid and sex hormone concentrations

II.5 Wann findet wie die Evaluation statt?

- Alle 8 Wochen (= 56 Tage \pm 5 Tage). Gezählt wird vom 1. Tag der Chemotherapie (dies gilt sowohl für die First-line als auch für die Second-line Therapie). Das heißt, dass die Evaluation gerade bei Streptozocin nicht immer nach der gleichen Zykluszahl stattfindet.
- Sollte eine Therapie erfolgreich bereits länger als 6 Monate laufen, verlängert sich das Evaluationsintervall auf 12 Wochen.
- Zur Evaluation gehören folgende Untersuchungen:
 - Körperl. Untersuchung
 - Labor: Diff-BB, Na, K, Mg, Creatinin, Glucose, AST/SGOT, ALT/SGPT, gamma GT, Alkalische Phosphatase, Gesamt-Bilirubin, Albumin).
 - Bildgebung (CT oder MRI) von Thorax und Abdomen mit genauer Befundung (**siehe Radiologie-Anleitung**). Wichtig ist, dass andere Bildgebungsbefunde (Skelettszinti, PET) bei der Dokumentation berücksichtigt werden. Da diese Verfahren in der meisten Fällen nicht vom Radiologen erfasst werden, muss der FIRM-ACT Arzt diese Information ggf. bei den Non-target lesions ergänzen.
 - Patient muss den zweiseitigen Lebensqualitätsfragebogen (EORTC-QLQ-C30) ausfüllen, und der Bogen muss nach Schweden gefaxt werden (Fax 0046-185-3943).
 - EKG und Echo mit genauer prozentualer Angabe der Ejektionsfraktion (nur jede zweite Evaluation und nur beim EDP-Schema).

II.6 Wann kommt es zum Cross over und wie geht es dann weiter?

Der typische Anlass ist, wenn es bei einer Evaluation zum Nachweis eines Progresses gekommen ist. Für die Definition von Progress siehe FIRM-ACT Protokoll S. 40.

Zusätzlich wird das Regime in folgenden Situationen gewechselt:

- bei gravierenden Nebenwirkungen (nicht-hämatologische NW Grad IV CTC mit Ausnahme von Alopezie und gastrointestinaler Toxizität)
- bei Therapieverzögerung um mehr als 4 Wochen
- beim Auftreten von Kardiotoxizität
- auf Wunsch des Patienten

Sobald die Indikation zum Cross-over gestellt ist, muss wieder kontrolliert werden, dass alle notwendigen Ausgangsuntersuchungen durchgeführt worden sind. Kann die Therapie innerhalb von 4 Wochen nach Evaluation verabreicht werden, kann man sich einen Teil der Untersuchungen (siehe Initialuntersuchungen oben) sparen. Vor der Gabe von Streptozocin muss keine kardiologische Diagnostik erfolgen. Sobald die Evaluation mehr als **4 Tage** zurückliegt, ist eine Wiederholung des QLQ-C30 wünschenswert.

II.7 Wie geht es weiter bei Patienten, die gut auf die Therapie ansprechen?

II.7.1 Patienten mit kompletter Remission (CR)

- Nach Dokumentation der kompletten Remission werden noch zwei weitere Zyklen des erfolgreichen Regimes gegeben (allerdings wird empfohlen, insgesamt nicht mehr als 6 Zyklen EDP zu verabreichen). Die nächsten Evaluationen sollte allerdings planmaessig im ersten halben Jahre alle 56 Tage durchgeführt werden.
- Mitotane sollte mindestens für weitere 2 Jahre gegeben werden (Ausnahme: nicht akzeptable NW).
- Nach Beenden der Chemotherapie erfolgen regelmäßige Follow-up Untersuchungen alle 3 Monate (incl. Bildgebung und Ausfüllen der eCRFs).

II.7.2 Patienten mit partieller Remission (PR) oder stable disease (SD)

- Bei Patienten mit PR oder SD sollte erwogen werden, ob eine komplette chirurgische Resektion möglich ist.
- Falls nicht, sollten mindestens zwei weitere Zyklen gegeben werden. Bei EDP wird empfohlen, nicht mehr als 6 Zyklen zu verabreichen, bei Streptozotocin ist eine „Dauertherapie“ theoretisch möglich (Cave Nierenfunktion).
- Die nächsten Evaluationen sollte allerdings planmaessig im ersten halben Jahre alle 56 Tage durchgeführt werden. Nach einem halben Jahr erfolgen regelmäßige Follow-up Untersuchungen alle 3 Monate.
- Mitotane sollte mindestens für weitere 2 Jahre gegeben werden (Ausnahme: nicht akzeptable NW).

II.8 Wann wird die Studienmedikation endgültig gestoppt?

Auch hierbei ist die Situation ähnlich wie bei der Indikation zum Cross over. Sobald auch die Second-Line-Therapie versagt, erhält der Pat. keine Studienchemotherapie mehr. Da allerdings Survival der primäre Endpunkt der Studie ist, muss weiterhin Kontakt zum Patienten gehalten werden. Hierfür reicht theoretisch ein Telefonkontakt zu Patient oder Hausarzt (**alle 3 Monate**).

Die weiteren Abbruchkriterien sind die gleichen wie beim Abbruch der First-Line-Therapie beim Cross over (s.oben):


- bei gravierenden Nebenwirkungen (nicht-hämatologische NW Grad IV CTC mit Ausnahme von Alopezie und gastrointestinaler Toxizität)
- bei Therapieverzögerung um mehr als 4 Wochen
- beim Auftreten von Kardiotoxizität
- bei ungenügender Compliance des Patienten
- auf Wunsch des Patienten

II.9 Die Dokumentation

Die Dokumentation erfolgt auf drei Ebenen:

- **Reguläre Patientenakte:**
Hier sollten wie sonst auch üblich alle Medikamente, Körpergewicht etc. erfasst sein. Diese Akte dient im Bedarfsfall oder bei potentiellen Kontrollen durch die Behörden als Quelle von Detailinformationen.
- **FIRM-ACT Studienordner:**
Hier sollten alle relevanten Dokumente in folgender Reihenfolge abgeheftet sein:
 - Einverständniserklärung
 - Histologie und Referenzhistologie
 - Randomisierungsergebnis (Ausdruck eCRF)
 - EORTC-QLQ-C30-Bögen
 - Evaluationsbögen target lesions/non-target lesions
 - Schriftliche Radiologiebefunde/Stagingbefunde
 - Echobefund(e)
 - Labor und Lab Test Information (Übersicht, Ausdruck eCRF)
 - Arztbriefe
 - Registration Information und Medical History (Ausdruck eCRF)
 - Baseline Information (Ausdruck eCRF)
 - Baseline Information at Cross-Over (Ausdruck eCRF)
 - Zyklen (Ausdruck eCRF)
 - Evaluation Information (Ausdruck eCRF)
 - Mitotane Information (Übersicht, Ausdruck eCRF)
 - AE – Information (Ausdruck eCRF), genauere Informationen
 - Registration Information nach Erreichen d. prim. Endpunktes (Ausdruck eCRF)
 - Chemo-Protokoll
 - Sonstiges
- **Die eigentlichen eCRFs** auf der FIRM-ACT homepage www.firm-act.org (s. II.9.1)

II.9.1 eCRF-Dokumentation unter www.firm-act.org

- Auf den allgemeinen Seiten der Homepage kann das Protokoll incl. der diversen Anhänge als pdf-Files eingesehen werden.
- Unter REGISTER (links oben in der Ecke) erfolgt der Link zur zentrumsspezifischen Anmeldung (mit Centrum-User-ID und Passwort).
- Jeder local investigator hat sich einmalig zu registrieren (Angabe von e-mail und Tel.-Nr.).
- Mit dem link „Internet – How to...“ gelangt man zu einer Anleitung für die Dokumentation.
- Das Datum wird immer im Internationalen ISO Format eingegeben: YYYY-MM-DD. Ist bei Daten das exakte Datum nicht bekannt, wird das Tagesdatum (oder auch der Monat) definitionsgemäß auf 01 gesetzt.
- Bei den meisten Feldern erhält man mehr Informationen, indem man mit dem Cursor auf das -Icon geht.

Der erste Schritt der Dokumentation in den eCRFs ist die **Randomisierung**. Diese sollte weitgehend selbsterklärend sein. Jetzt kann prinzipiell die Therapie beginnen. Alle weiteren Daten können zu einem späteren Zeitpunkt eingetragen werden. Dennoch empfiehlt sich die zeitnahe Dokumentation. Dies gilt vor allem für die Baseline Untersuchung, da sonst keine weiteren Daten eingegeben werden können.