

(sy-klo-FOS-fah-mid)

**Generischer Name:** Cyclophosphamid

**Handelsname(n):** Cytosan®, Neosar® (Procytox, Kanada)

## **Arzneimitteltyp:**

Cyclophosphamid ist ein zur Krebsbehandlung eingesetztes (antineoplastisches oder zytotoxisches) Chemotherapeutikum und als Alkylierungsmittel eingestuft. Alkylierungsmittel sind Stoffe, die zur Guanin-Basis des DNA-Moleküls eine Alkylgruppe addieren und so verhindern, dass sich die Stränge der Doppelhelix verknüpfen. Dadurch kommt es zum Bruch der DNA-Stränge, so dass sich die Krebszelle nicht mehr vermehren kann. Cyclophosphamid ist ein Derivat von Senfgas. Senfgas ist ein tödliches Gas, das im Ersten Weltkrieg eingesetzt wurde. Nach dem Ersten Weltkrieg wurden Forscher auf einen interessanten Nebeneffekt von Senfgas aufmerksam: Es zerstört das Lymphgewebe und Knochenmark. Sie vermuteten, dass es womöglich auch Krebszellen in den Lymphknoten abtöten könnte. Zu Beginn des Zweiten Weltkriegs beauftragte die US-Regierung die Universität Yale mit der Forschung an chemischen Kampfmitteln. Auf der Grundlage von sich über Jahre schleppender Forschung entdeckten zwei Wissenschaftler (Goodman und Gilman) in einem Senfgas-Derivat das erste Alkylierungsmittel, welches fortan erfolgreich als Chemotherapeutikum in der Krebsbehandlung eingesetzt wurde. Aufgrund dieser Entdeckung wurde in den 1950ern Cyclophosphamid entwickelt.

## **Welche Erkrankungen werden mit Cyclophosphamid behandelt?**

Cyclophosphamid ist ein von der FDA zugelassenes Therapeutikum zur Behandlung des Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphoms, des Burkitt-Lymphoms, von chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), chronischer myeloischer Leukämie (CML), akuter myeloischer Leukämie (AML), des T-Zell-Lymphoms (Mycosis fungoides), des multiplen Myeloms, Neuroblastoms, Retinoblastoms, Rhabdomyosarkoms, Ewing-Sarkoms, des Brust-, Hoden-, Endometrium-, Ovarial- und Lungenkarzinoms sowie zur Konditionierung für eine Knochenmarktransplantation.

Die Kombination aus Cyclophosphamid und anderen Arzneimitteln ergibt eine wirksamere Therapie. Cyclophosphamid kann zur Behandlung von Morbus Waldenström (MW) mit dem monoklonalen Antikörper Rituximab kombiniert werden. Die Kombination mit Dexamethason wird als DRC (Dexamethason, Rituximab und Cyclophosphamid), CDR oder RCD bezeichnet. Dieses DRC-Behandlungsregime wurde in einer Studie mit 72 zuvor unbehandelten MW-Patienten beurteilt. Eine allgemeine Ansprechrate von 83 % wurde beobachtet. Die verhältnismäßig lange mittlere Ansprechzeit von etwa vier Monaten lässt den Schluss zu, dass diese Kombination nicht optimal ist, wenn die Erkrankung schnell bekämpft werden muss. Mit Neutropenie als einzige mäßige bis schwere Toxizität bei 9 % der Patienten besitzt DRC eine geringe Toxizität. Eine kürzlich erfolgte Aktualisierung der Studie hat ergeben, dass die Dauer bis zu einem Rezidiv 35 Monate beträgt. Die Mehrheit der rezidivierenden Patienten sprach weiterhin auf Rituximab-basierte Behandlungen an. Die langfristige Toxizität war einschließlich des Übergangs zu einer aggressiven Erkrankung oder einer Myelodysplasie gering. Diese Kombination hat sich als Primär- und Rezidiv-Therapie bei der Behandlung von WM durchgesetzt und ist gemäß den NCCN®-Leitlinien und den Empfehlungen des IWMF-Gremiums in beiden Fällen eines der bevorzugten Verfahren. Sie kann besonders bei labilen Patienten, die eine Kombinationstherapie benötigen, hilfreich sein.

Cyclophosphamid in Verbindung mit Hydroxydoxorubicin, Oncovin (Vincristin) und Prednison wird CHOP genannt und erhält bei Hinzufügen von Rituximab die Bezeichnung CHOP-R oder R-CHOP. Es kann als Primär- und Rezidiv-Therapie eingesetzt werden, wird in den NCCN®-Leitlinien und den Empfehlungen des IWMF-Gremiums aber nicht als bevorzugte Behandlung aufgeführt. Da Vincristin mit einem hohen Risiko für periphere Neuropathie verbunden ist, könnte eine Cyclophosphamid-basierte Behandlung ohne Vincristin vorzuziehen sein.

Die Kombination aus Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (als FCR bezeichnet) hat in manchen Studien bei MW ein schnelles und starkes Ansprechen sowie ein medianes progressionsfreies Überleben von über 50 Monaten gezeigt. Aufgrund der potenziellen Toxizität von Fludarabin in dieser Kombination auf Stammzellen wird der Einsatz von FCR gemäß NCCN®-Leitlinien oder Empfehlungen des IWMF-Gremiums auch in der Primär- oder Rezidiv-Therapie nicht empfohlen, ist aber eine Option für die Behandlung von Patienten mit Hochrisiko-Erkrankung, die keine Kandidaten für eine autologe Stammzellentransplantation sind. Bei Patienten, die als Kandidaten für eine autologe Stammzellentransplantation in Frage kommen, sollten die Stammzellen vor der Gabe von Fludarabin gesammelt werden. Cyclophosphamid als Monotherapie scheint die Sammlung der Stammzellen nicht zu beeinträchtigen und kann somit auch bei Patienten angewendet werden, die Kandidaten für eine autologe Stammzellentransplantation sind. Weitere Informationen über Stammzellentransplantationen sind auf der Website der IWMF in einem separaten Merkblatt unter [www.iwmf.com/publications](http://www.iwmf.com/publications) zu finden. Die Prophylaxe zur Vorbeugung von *Pneumocystis*-Pneumonie und Herpes zoster (Gürtelrose) sollte bei Patienten, die mit FCR behandelt werden, ernsthaft in Betracht gezogen werden.

## Wie wirkt Cyclophosphamid?

Krebszellen verfügen nicht mehr über die normalen Steuermechanismen, durch die die Zellteilung begrenzt wird. Cyclophosphamid kann Krebszellen abtöten, indem es die Zellteilung unterbindet. Normalerweise wird dabei die RNA oder DNA beschädigt, die die Anweisungen für das Kopieren der Zelle bei der Zellteilung enthält. Können sich die Zellen nicht teilen, sterben sie ab. Je schneller sich die Zellen teilen, desto wahrscheinlicher ist es, dass sie durch das Chemotherapeutikum abgetötet werden. Cyclophosphamid kann auch den Selbstmord der Zellen (programmierter Zelltod oder Apoptose) herbeiführen. Die Planung der Chemotherapie basiert auf der Art der Krebszellen (bei MW handelt es sich dabei um lymphoplasmazytische Lymphom-(LPL-)Zellen), der Teilungsrate sowie dem Zeitpunkt, an dem ein bestimmtes Medikament wahrscheinlich wirkt. Daher wird eine Chemotherapie in der Regel in Zyklen verabreicht.

Leider unterscheidet Cyclophosphamid beim Abtöten sich schnell teilender Zellen nicht zwischen Krebszellen und normalen Zellen. Zwar wachsen gesunde, normale Zellen nach, aber in der Zwischenzeit können Nebenwirkungen auftreten. Die bei diesem Medikament am häufigsten betroffenen normalen Zellen sind Blutzellen, die Zellen in Mund, Magen und Darm sowie die Haarfollikel. Das Ergebnis sind Blutarmut, Mundgeschwüre, Übelkeit, Durchfall bzw. Haarausfall.

## Wie wird Cyclophosphamid verabreicht?

Cyclophosphamid kann als Infusion in eine Vene (intravenös, i.v.) verabreicht oder in Tablettenform oral eingenommen werden. Die Tabletten sollten zu oder nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Sie sollten nicht zerteilt oder zerstoßen werden.

Wie das Mittel verabreicht wird, hängt von der Dosierung, der zu behandelnden Erkrankung und dem Zweck, für den es eingesetzt wird, ab. Es ist auch für die Injektion in einen Muskel (i.m.), in das Bauchfell (intraperitoneal, i.p.) oder in das Rippenfell (intrapleurale) zugelassen.

Wie viel Cyclophosphamid verschrieben wird, hängt von vielen verschiedenen Faktoren ab, zum Beispiel von Körpergröße und Gewicht des Patienten, Blutbild, allgemeinem Gesundheitszustand (auch andere gesundheitliche Probleme) und der zu behandelnden Krebsform oder Erkrankung – in diesem Fall MW. Das Behandlungsteam legt Dosis, Regime und Darreichungsform fest.

## **Nebenwirkungen von Cyclophosphamid:**

Die Nebenwirkungen von Cyclophosphamid und deren Schweregrad hängen von der verabreichten Menge des Medikaments ab. Hohe Dosierungen können schwerere Nebenwirkungen hervorrufen. Bei den meisten Menschen werden nicht alle auf diesem Merkblatt aufgeführten Nebenwirkungen auftreten. Nebenwirkungen sind in Bezug auf Einsetzen, Dauer und Schweregrad oft vorhersehbar. Sie sind fast immer reversibel und verschwinden nach Abschluss der Therapie.

Folgende Nebenwirkungen von Cyclophosphamid treten häufig auf und sind vorübergehender Natur (bei mehr als 30 % der Patienten): Blutarmut (rote und weiße Blutkörperchen sowie Blutplättchen), wodurch das Risiko für Infektionen, Anämie bzw. Blutungen steigt. Die Blutarmut beginnt etwa 7 Tage nach Therapiebeginn und erreicht ihren Tiefpunkt nach 10 bis 14 Tagen. Etwa 21 Tage nach Behandlungsbeginn erholen sich die Blutwerte allmählich wieder. Haarausfall kann vorübergehend auftreten. Er beginnt in der Regel 3 bis 6 Wochen nach Beginn der Therapie; nach deren Abschluss wachsen die Haare wieder nach. Allerdings können Farbe und Textur verändert sein. Bei höheren Dosen kommt es häufiger zu Übelkeit und Erbrechen – in der Regel 6 bis 10 Stunden nach der Therapie. Auch Appetitverlust, eingeschränkte Fruchtbarkeit und Verfärbung von Haut und Nägeln sind häufige Nebenwirkungen.

Folgende Nebenwirkungen treten weniger häufig auf (bei etwa 10 bis 30 % der Patienten): Durchfall, Mundgeschwüre und Blasenprobleme, wie Blasenreizung und -blutung (hämorrhagische Zystitis).

Bei Langzeitanwendung von Cyclophosphamid besteht ein geringes Risiko für eine Schädigung der DNA der blutbildenden Zellen, wodurch ein zweiter Blutkrebs, wie Leukämie oder Myelodysplasie, entstehen kann. Besprechen Sie dieses Risiko mit Ihrem Behandlungsteam.

## **Wann sollte ich einen Arzt aufsuchen?**

Suchen Sie tagsüber oder nachts sofort einen Arzt auf, wenn Sie eines der folgenden Symptome feststellen: Fieber von mindestens 38 °C (100,5 °F) oder Schüttelfrost (beides sind mögliche Anzeichen einer Infektion).

Die folgenden Symptome erfordern ebenfalls ärztliche Hilfe. Wenden Sie sich an das Behandlungsteam, wenn eines der folgenden Symptome auftritt: Übelkeit, Erbrechen (mehr als vier- bis fünfmal innerhalb von 24 Stunden), Durchfall (vier- bis sechsmal innerhalb von 24 Stunden), ungewöhnliche Blutung oder Hämatom, schwarzer oder teerartiger Stuhl oder Blut im Stuhl, Blut im Urin, Schmerzen oder Brennen beim Wasserlassen, extreme Müdigkeit (so dass keine Selbstpflege mehr möglich ist) oder Mundgeschwüre (schmerzhafte Rötung, Schwellung und Geschwüre).

Stellen Sie vor Beginn der Therapie mit Cyclophosphamid sicher, dass Ihr Behandlungsteam über die Einnahme anderer Medikamente Bescheid weiß. Nehmen Sie während der Behandlung mit Cyclophosphamid kein Aspirin oder aspirinhaltige Produkte ein, sofern es Ihnen das Behandlungsteam nicht ausdrücklich erlaubt. Wechselwirkungen zwischen Cyclophosphamid und anderen Medikamenten, wie Aspirin, können die Menge an Cyclophosphamid im Blut erhöhen oder senken und entweder eine zu starke Wirkung (Toxizität) oder zu geringe Wirkung und damit ungenügende Abtötung der Krebszellen erzeugen.

Lassen Sie sich während der Behandlung mit Cyclophosphamid ohne die Zustimmung Ihres Behandlungsteams in keinem Fall impfen oder immunisieren. Folgendes gilt für Männer und Frauen gleichermaßen: Verhüten Sie und zeugen Sie während der Einnahme von Cyclophosphamid kein Kind. Es werden Barrieremethoden zur Verhütung, wie Kondome, empfohlen. Während der Behandlung mit diesem Medikament dürfen Sie nicht stillen.

Informieren Sie unbedingt immer Ihr Behandlungsteam, wenn Sie ungewöhnliche Symptome feststellen.

### **Was kann ich während der Behandlung mit Cyclophosphamid für mich selbst tun?**

Versuchen Sie, während der Behandlung mit Cyclophosphamid jeden Tag mindestens zwei bis drei Liter Wasser zu trinken, sofern Ihnen das Behandlungsteam keine anderweitigen Anweisungen gibt.

Besonders wichtig ist es, dass Sie Ihre Blase häufig entleeren, besonders in den ersten 24 Stunden nach der Einnahme von Cyclophosphamid. Informieren Sie das Behandlungsteam, wenn Sie beim Wasserlassen Schmerzen oder ein Brennen verspüren.

Das Infektionsrisiko erhöht sich unter der Einnahme von Cyclophosphamid. Vermeiden Sie daher Menschenmengen oder den Kontakt mit erkälteten Personen und informieren Sie bei Anzeichen von Fieber oder Infektionen sofort Ihr Behandlungsteam. Waschen Sie sich häufig die Hände.

Um Wunden im Mund zu behandeln/verhindern, benutzen Sie eine weiche Zahnbürste und spülen Sie den Mund dreimal täglich mit einer Lösung, für die Sie 1 Teelöffel Natron mit 250 ml Wasser verrühren.

Verwenden Sie einen elektrischen Rasierer und eine weiche Zahnbürste, um Blutungen zu minimieren. Vermeiden Sie Kontaktsportarten oder Aktivitäten, die zu Verletzungen führen können.

Um Übelkeit zu reduzieren, nehmen Sie die von Ihrem Behandlungsteam verordneten Medikamente gegen Übelkeit ein und essen Sie häufig kleine Mahlzeiten. Generell sollte das Trinken von alkoholischen Getränken auf ein Minimum reduziert oder ganz vermieden werden.

Vermeiden Sie Aufenthalte in der Sonne. Tragen Sie einen Sonnenschutz von mindestens SFP 15 (oder höher) auf und schützen Sie Ihre Haut mit geeigneter Kleidung vor der Sonne. Achten Sie auf genügend Schlaf und eine gesunde Ernährung. Sollten Symptome oder Nebenwirkungen auftreten, besprechen Sie diese mit Ihrem Behandlungsteam. Dieses kann Ihnen Medikamente verschreiben und/oder andere Abhilfemaßnahmen vorschlagen.

### **Wie sieht die Kontrolle während der Behandlung mit Cyclophosphamid aus?**

Patienten, die Cyclophosphamid erhalten, werden regelmäßig vom Behandlungsteam auf Nebenwirkungen und das Ansprechen auf die Behandlung untersucht. Durch regelmäßige

Blutuntersuchungen werden Ihr Blutbild und die Funktion anderer Organe (z. B. Nieren und Leber) überwacht.

## Danksagungen

Der Dank der IWMF gilt den bedeutenden Beiträgen zu den hier erörterten Behandlungsleitfäden, die von International Workshops on Waldenstrom's Macroglobulinemia (IWWW) und dem National Comprehensive Cancer Network (NCCN®) veröffentlicht wurden. Die IWMF dankt auch Dr. med. Jorge J. Castillo vom Dana-Farber Cancer Institute in Boston, Massachusetts (USA) für seine medizinische Überprüfung dieser Veröffentlichung.

Das vorliegende Merkblatt wurde von der Website Chemocare ([www.chemocare.com](http://www.chemocare.com)) übernommen, die von der Cleveland Clinic geführt wird.

## Über die IWMF

Die International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation (IWMF) ist eine von Patienten gegründete und von ehrenamtlichen Helfern geführte, gemeinnützige 501(c)(3) Organisation, die von der Vision „Eine Welt ohne WM“ und dem Auftrag, „alle von MW Betroffenen zu unterstützen und aufzuklären und gleichzeitig die Suche nach einer Heilung voranzutreiben“ geleitet wird.

Weitere Informationen über die Waldenström Makroglobulinämie sowie die von der IWMF und ihren Partnerorganisationen angebotenen Dienste und Unterstützungen sind auf unserer Website unter [www.iwmf.com](http://www.iwmf.com) zu finden.

Die IWMF ist zur Fortsetzung ihres Auftrags auf Spenden angewiesen, und wir freuen uns über Ihre Unterstützung. Die Stiftung unterhält eine Geschäftsstelle in 6144 Clark Center, Ave., Sarasota, FL 34238. Die Geschäftsstelle ist telefonisch unter +1 941-927-4963, per Fax unter +1 941-927-4467 oder per E-Mail unter [info@iwmf.com](mailto:info@iwmf.com) zu erreichen.

Das hier präsentierte Material ist ausschließlich für pädagogische Zwecke bestimmt. Sie sind kein Ersatz für eine professionelle medizinische Beratung. Patienten sollten die bereitgestellten Informationen nur in vollumfänglicher Absprache mit und unter der Aufsicht eines professionellen medizinischen Spezialisten mit Erfahrung in der Behandlung von MW verwenden. Wir raten Patienten davon ab, die hier enthaltenen Informationen ohne Offenlegung gegenüber ihrem Facharzt zu verwenden.

Copyright© International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation

Februar 2021