

(sy-kløe-FAHS-fah-mide)

Generisk navn: Syklofosamid

Handelsnavn: Cytoxan®, Neosar® (Procytox, Canada)

Legemiddeltype:

Syklofosamid er (antineoplastisk eller cytotoxisk) cellegift mot kreft og er klassifisert som et alkyleringsmiddel. Alkyleringsmidler er forbindelser som fungerer ved å tilsette en alkylgruppe til guaninbasen i DNA-molekylet, og forhindrer strengene i dobbelheliks fra å knytte seg til hverandre som de skal. Dette forårsaker brudd på DNA-strengene, noe som påvirker kreftcellens evne til å formere seg. Syklofosamid er et derivat av sennepsgass. Sennepsgass ble brukt som dødelig gass under første verdenskrig. Etter første verdenskrig la medisinske forskere merke til en interessant effekt av sennepsgass - den ødela lymfevev og beinmarg. De resonerte at den kanskje også kunne drepe kreftceller i lymfeknuter. Da andre verdenskrig begynte, ba den amerikanske regjeringen Yale-universitetet om å studere kjemiske stoffer til bruk i krig. Basert på forskning som var blitt svekket opp gjennom årene, fant to forskere (Goodman og Gilman) i et derivat av sennepsgass det første alkyleringsmidlet, som ble en effektiv cellegiftbehandling mot kreft. Basert på denne oppdagelsen ble syklofosamid utviklet på 1950-tallet.

Hvilke tilstander behandles med syklofosamid?

Syklofosamid er FDA-godkjent for behandling av Hodgkins og ikke-Hodgkins lymfom, Burkitts lymfom, kronisk lymfatisk leukemi (CLL), kronisk myelocytisk leukemi (CML), akutt myelocytisk leukemi (AML), T-celle-lymfom (mycosis fungoides), multipelt myelom, neuroblastom, retinoblastom, rabdomyosarkom, Ewings sarkom, bryst-, testikkel-, endometrie-, ovarie- og lungekreft, og i kondisjoneringregimer som gjør pasienter klare for benmargstransplantasjon.

Når syklofosamid kombineres med andre legemidler, blir kombinasjonen en mer effektiv terapi. Syklofosamid kan kombineres med det monoklonale antistoffet rituximab for behandling av Waldenstrøms makroglobulinemi (WM). Hvis dexametason tilsettes, er regimet kjent som DRC (dexametason, rituximab og syklofosamid), CDR eller RCD. Dette DRC-regimet ble evaluert i en studie av 72 tidligere ubehandlede WM-pasienter. En total responsrate på 83% ble observert. Mediantiden for en pasients respons var lang, omtrent fire måneder, noe som antyder at denne kombinasjonen ikke er den beste å bruke hvis det er nødvendig å raskt få kontroll på sykdommen. Toksisiteten med DRC var mild, med den eneste moderat til alvorlige toksisitet som nøytropeni hos 9% av pasientene. Denne studien er nylig oppdatert, og viser et tidsrom på 35 måneder til sykdomstilbakefall. Flertallet av pasientene med tilbakefall var fortsatt følsomme for rituximab-baserte terapier. Langsiktige toksisiteter, inkludert overgang til aggressiv sykdom eller myelodysplasi, var lave. Denne kombinasjonen har blitt mye brukt som førstelinje- og tilbakefallsterapi ved behandling av WM og er et av de foretrukne regimene i begge situasjoner, i henhold til NCCN®-retningslinjene og IWM-konsensuspanelets behandlingsanbefalinger. Det kan være nyttig for svake pasienter som trenger kombinert behandling.

Hvis syklofosamid kombineres med hydroksydaunorubicin, Oncovin (vinkristin) og prednison, kalles det CHOP, og hvis det tilsettes rituximab, blir det referert til som CHOP-R eller R-CHOP. Det kan brukes som førstelinje og tilbakefallsterapi, men er ikke et foretrukket regime ifølge NCCN®-retningslinjene eller IWM-konsensuspanelets behandlingsanbefalinger. Fordi vinkristin er knyttet til høy risiko for perifer nevropati, kan syklofosamidbaserte regimer uten vinkristin foretrekkes.

Kombinasjonen av fludarabin, syklofosamid og rituximab (kalt FCR) er effektiv i WM med raske, høye responsrater og median progresjonsfri overlevelse som overstiger 50 måneder ifølge enkelte studier. På

grunn av de potensielle toksisitetene for stamceller fra fludarabin i denne kombinasjonen, er ikke FCR et foretrukket regime ifølge NCCN®-retningslinjene eller IWMF-konsensuspanelets behandlingsanbefalinger i enten førstelinje- eller tilbakefallssituasjoner, selv om det kan brukes som et alternativ på pasienter med høyrisiksykdom som ikke er kandidater til autolog stamcelletransplantasjon. Hos pasienter som er kvalifisert for autolog stamcelletransplantasjon, bør stamceller samles inn før fludarabinadministrering. Syklofosfamid alene ser ikke ut til å skade stamcelleinnsamling og kan derfor brukes hos pasienter som kan være kandidater til autolog stamcelletransplantasjon. Mer informasjon om stamcelletransplantasjon finner du i et eget faktaark på IWMF-nettstedet på www.iwmf.com/publications. Forebygging for å forhindre *Pneumocystis* (lungebetennelse) og herpes zoster (helvetesild) bør vurderes seriøst for pasienter på FCR.

Hvordan virker syklofosfamid?

Kreftceller har ikke lenger normale kontroller og balanser på plass som styrer og begrenser celledeling. Syklofosfamidets evne til å drepe kreftceller avhenger av dets evne til å stoppe celledeling. Vanligvis virker legemidlet ved å skade RNA eller DNA som forteller cellen hvordan de skal kopiere seg ved deling. Hvis cellene ikke klarer å dele seg, dør de. Jo raskere cellene deler seg, desto mer sannsynlig er det at cellegift vil drepe cellene. Syklofosfamid kan også indusere cellers selvmord (selvdød eller apoptose). Planleggingen av bruk av cellegift er basert på typen kreftceller (i WM er det lymfoplasmacytisk lymfome LPL-celler), hastigheten de deler seg med og tidspunktet da et bestemt legemiddel sannsynligvis vil være effektivt. Derfor gis syklofosfamid vanligvis i sykluser.

Dessverre er ikke syklofosfamid i stand til å skille mellom kreftcellene og normale celler når de dreper celler som deler seg raskt. De normale cellene vil vokse fram igjen og være friske, men i mellomtiden kan bivirkninger oppstå. De normale cellene som er mest berørt av dette legemidlet er blodceller, cellene i munnen, magen og tarmen og hårsykkene - noe som resulterer i henholdsvis lavt blodtall, magesår, kvalme, diaré og/eller hårtap.

Hvordan gis syklofosfamid?

Syklofosfamid kan gis som en infusjon i en vene (intravenøs, IV) eller gjennom munnen i tablettform. Tabletter skal gis sammen med mat eller etter måltider. Tabletter skal ikke knuses eller deles opp.

Administreringen av legemidlet avhenger av doseringen, tilstanden som behandles og formålet det brukes til. Det er også godkjent for injeksjon i en muskel (IM), i mageområdet eller magesekken (intraperitonealt, IP) eller i slimhinnen i lungene (intrapleuralt).

Mengden syklofosfamid som er foreskrevet, avhenger av mange faktorer, inkludert pasientens høyde, vekt og blodtall, generell helse (inkludert andre helseproblemer) og typen kreft eller tilstand som behandles, i dette tilfellet WM. Helsepersonellet vil fastsette dose, tidsplan og administrering.

Bivirkninger av syklofosfamid:

Bivirkningene av syklofosfamid og alvorlighetsgrad avhenger av hvor mye legemiddel som tas. Større doser kan gi alvorligere bivirkninger. De fleste kommer ikke til å oppleve alle bivirkningene på listen. Bivirkninger er ofte forutsigbare med hensyn til utbrudd, varighet og alvorlighetsgrad. De er nesten alltid reversible og blir borte etter at behandlingen avsluttes.

Følgende syklofosfamid-bivirkninger er vanlige og midlertidige (forekommer hos mer enn 30% av pasientene): Lave blodtall (røde blodlegemer, hvite blodlegemer og blodplater), og øker dermed risikoen for infeksjon, anemi og/eller blødning. Lavt blodtall begynner omtrent syv dager etter behandlingsstart, når sitt laveste punkt etter 10-14 dager, og gjenopprettes omtrent 21 dager etter behandlingens igangsettelse.

Hårtap kan være midlertidig, og setter vanligvis inn 3-6 uker etter starten av behandlingen, og ettervekst begynner etter at behandlingen er fullført, selv om fargen og teksturen kan være forskjellig. Kvalme og oppkast er vanligere ved større doser, og begynner vanligvis 6-10 timer etter behandlingen. Også dårlig appetitt, tap av fruktbarhet og misfarging av hud og negler er vanlige bivirkninger.

Følgende er mindre vanlige bivirkninger (forekommer hos ca. 10-30% av pasientene): diaré, magesår og blæreproblemer, slik som blæreirritasjon og blødning (hemorragisk blærebetennelse).

Det er en liten risiko for at langvarig bruk av syklofosfamid kan skade DNA fra bloddannende stamceller, noe som fører til utvikling av en ny blodkreft, som leukemi eller myelodysplasi. Snakk om denne risikoen med gruppen av fagfolk som gir deg medisinsk pleie.

Når bør helsepersonell kontaktes?

Kontakt lege eller helsepersonell umiddelbart, dag eller natt, hvis du opplever noen av de følgende symptomene: feber på 38°C (100,5°F) eller høyere eller frysninger (begge er mulige tegn på infeksjon).

Også følgende symptomer vil kunne kreve medisinsk tilsyn: Kontakt helsepersonellet dersom du opplever noe av følgende: kvalme, oppkast (mer enn 4-5 ganger i løpet av en 24-timersperiode), diaré (4-6 forekomster i en 24-timersperiode), uvanlig blødning eller blåmerker, svart eller tjæreaktig avføring eller blod i avføringen, blod i urinen, smerter eller svie ved vannlating, ekstrem tretthet (ikke i stand til å utføre aktiviteter for å ivareta egen omsorg) eller sår i munnen (smertefull rødhet, hevelse og sår).

Før du starter behandling med syklofosfamid, må du sørge for at helsepersonellet vet hvilke andre legemidler du tar. Mens du tar syklofosfamid, må du ikke ta aspirin eller produkter som inneholder aspirin, med mindre helsepersonellet spesifikt tillater dette. Interaksjonen mellom syklofosfamid og andre medisiner, inkludert aspirin, kan øke eller redusere mengden syklofosfamid i blodet, forårsaker enten for mye legemiddel (toksisitet) eller ikke nok legemiddel og utilstrekkelig dreping av kreftceller.

Du må ikke få noen form for immunisering eller vaksine uten at helsepersonellet har godkjent det. Gjelder både menn og kvinner: Bruk prevensjon og ikke unngå et barn (bli gravid) når du tar syklofosfamid. Bruk av kondom eller andre prevensjonsmidler anbefales. Unngå amming av spedbarn mens du tar dette legemidlet.

Informér alltid helsepersonellet hvis du merker noen uvanlige symptomer.

Finnes det noen tips for hvordan en kan ta vare på seg selv når en tar syklofosfamid?

Mens du tar syklofosfamid, må du prøve å drikke minst to til tre liter væske hvert døgn, med mindre du har blitt fortalt noe annet av helsepersonellet.

Det er spesielt viktig å tømme blæren ofte, spesielt det første døgnet etter at du har tatt syklofosfamid. Si ifra til helsepersonellet om eventuell smerte eller svie ved vannlating.

Infeksjonsrisikoen kan øke når du tar syklofosfamid, så prøv å unngå store folkemengder og mennesker med forkjølelse, og meld straks fra til helsepersonellet om feber eller alle andre tegn på infeksjon. Vask hendene dine ofte.

For å behandle/unngå munnsår mens du tar syklofosfamid, kan du rense munnen tre ganger per dag med en teskje natron blandet med 2,5 dl vann.

Bruk en elektrisk barbermaskin og myk tannbørste for å minimere blødning. Unngå kontaktsport eller andre aktiviteter som kan føre til skader.

For å redusere kvalme når du tar syklofosamid, bør du ta medisiner mot kvalme (antiemetika), som helsepersonellet har foreskrevet, og spise små, hyppige måltider. Som hovedregel bør inntak av alkoholholdige drikkevarer holdes på et minimum eller unngås helt.

Unngå eksponering for sollys. Bruk solfaktor 15 (eller høyere) og klær som dekker for solen. Sørg for å få nok hvile og oppretthold et godt næringsinntak. Hvis du opplever symptomer eller bivirkninger, må du ta opp dette med helsepersonellet. De kan skrive ut medikamenter og/eller foreslå andre løsninger som er effektive for å håndtere slike problemer.

Hvordan gjennomføres overvåking og testing mens du tar syklofosamid?

Pasienter som tar syklofosamid sjekkes regelmessig av helsepersonellet for å overvåke bivirkninger og kontrollere kroppens respons på behandlingen. Det vil bli tatt regelmessige blodprøver for å følge blodtelling (CBC), og også funksjonen til andre organer (som nyrer og lever).

Takksigelser

IWMF ønsker å takke for de viktige bidragene til behandlingsretningslinjene som er diskutert her, og som er publisert av internasjonale workshops omhandlende Waldenstrøms makroglobulinemi (IWM) og National Comprehensive Cancer Network (NCCN®). IWMF retter i tillegg en stor takk til Jorge J. Castillo, MD, fra Dana-Farber-kreftinstituttet i Boston, MA, for hans medisinske gjennomgang av denne publikasjonen.

Dette faktaarket er tilpasset Chemocares nettsted, www.chemocare.com, sponset av Cleveland-klinikken.

Om IWMF

The International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation (IWMF) er en pasientbasert og frivillig ledet, ideell 501(c)(3) organisasjon med en viktig visjon, "En verden uten WM", og et oppdrag som går ut på å "Støtte og lære opp alle som er berørt av WM mens søket etter en kur fortsetter."

Mer informasjon om Waldenstrøms makroglobulinemi og tjenestene og støtten som tilbys av IWMF og dets tilknyttede organisasjoner finner du på nettstedet vårt, www.iwmf.com.

IWMF er avhengig av donasjoner for å holde frem med sitt oppdrag, og vi ønsker din støtte velkommen. Stiftelsen har et forretningskontor på adressen 6144 Clark Center, Ave., Sarasota, FL 34238. Kontoret kan kontaktes på telefonnr. 941-927-4963, via faksnr. 941-927-4467, eller via e-post til adressen info@iwmf.com.

Informasjonen som presenteres her er kun ment til opplæringsformål. Den er ikke en erstatning for profesjonelle, medisinske råd. Pasienter bør bruke informasjonen i full forståelse med, og under veiledning av, en spesialist med erfaring med behandling av WM. Vi fraråder at pasienter bruker ovenstående informasjon uten å formidle dette til sin lege.

Opphavsrett: The International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation

Februar 2021