Empfehlung Basistherapie: Cyclophosphamid

VORBEMERKUNG:

Patienten mit chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen, welche einer Basistherapie bedürfen, sollten mindestens einmal pro Jahr durch einen Facharzt für Rheumatologie konsiliarisch gesehen werden. Die Indikation zur Auswahl des Basistherapeutikums und Änderungen desselben bedürfen einer fachärztlichen Konsultation.

KONTROLLUNTERSUCHUNGEN:

Anamnese/Klinik:

- Haarausfall, gastrointestinale Nebenwirkungen, Hämaturie, Atemnot, Kopfschmerzen, Fieber
- Haut, Mundhöhle

Labor:

Zeitpunkt **Untersuchung**	**Vor Therapie**	**1. Monat** **und bei Dosisänderung**	**ab 2. Monat**
Hämoglobin, Leukozyten (< 3 x 10^3/µl: Diff.), Thrombozyten	+	wöchentlich	monatlich
Kreatinin, GPT, alk. Phosphatase	+	monatlich	monatlich
Thorax-Röntgen	+		
Urinstatus	+	wöchentlich	monatlich
Hepatitis B-/C-Serologie.HIV-Serologie	+		

DOSIERUNG:

- Intravenöse Stosstherapie mit Cyclophosphamid: Geringere Langzeittoxizität

- ANCA-Vaskulitis:
  - Alter < 60 Jahre: 15 mg/kg
  - Alter 60 – 70 Jahre: 12.5 mg/kg
  - Alter > 70 Jahre: 10 mg/kg
  - max. Totaldosis pro Puls: 1.5 g
    - bei jeder Altersgruppe 2.5 mg/kg abziehen bei Krea > 300 mumol/l oder eGFR ≤30 ml/min/1.73 m^2
  - Woche 0, 2, und 4, dann alle 3 Wochen bis 3 Monate nach Eintritt der Remission (aber max. 6-9 Pulse insgesamt)

- Systemsklerose:
  - 600 mg/m2, 6 Gaben alle 4 Wochen

- Lupusnephritis:
  - Euro-Lupus-Schema: 500 mg in 6 Gaben alle 2 Wochen
  - Hochdosis-Schema: Start mit 500 mg/m^2 KOF 6x monatlich, gefolgt von 3 monatlich, mit Dosisanpassung +250 mg/m^2 bis zum NADIR 50%

Alternative: orale tägliche Gabe
Initiale Dosis:

- 50 - 150 mg/Tag per os (1 - 2 mg/kg und Tag als Einmaldosis am Morgen)
- Auf ausreichende Hydrierung achten

NEBENWIRKUNGEN UND VERHALTEN:

Nebenwirkung	Dosisreduktion	Unterbruch	Abbruch
Leukopenie	< 3 x 10^3/µl	< 2 x 10^3/µl	
Thrombopenie	< 100 x 10^3/µl	< 80 x 10^3/µl	
Infekt		+	
Gastrointestinale Nebenwirkungen (Nausea, Anorexie, Brechreiz) Haarausfall	+ oder symptomatische Therapie	(+)	
Hämorrhagische Zystitis			+
Lungenfibrose			+
Malignome (Blase, Lymphome, Leukämien etc.)			+

KONTRAINDIKATIONEN:

- Allergie auf Cyclophosphamid
- HIV-Positivität
- Chronische B-Hepatitis (HbsAG positiv) (relative Kontraindikation)
- Infekt
- Schwangerschaft / Stillzeit
- Harnabflussstörung

VORSICHTSMASSNAHMEN:

- Antikonzeption bei Frau und Mann (bis drei Monate nach Cyclophosphamid-Stopp)
- Keine Impfungen mit Lebendimpfstoffen
- Pneumocystis jirovecii Pneumonie (PjP) Prophylaxe
- Optionale Gabe von Mesna als Prophylaxe der Urotheltoxizität von Cyclophosphamid
- Vorsicht bei Kombination mit anderen potentiell knochenmarktoxischen Pharmaka
- **Vor Therapie** Hinweis auf Infertilitäts- und Malignomrisiko
- Massnahmen gegen Infertilität bei postpubertären Jugendlichen und Erwachsenen bis zur Vollendung des 40. Lebensjahres: Kryokonservierung von entnommenen Eizellen, Spermien u.a.
- Nach **Therapieende**: Urinstatus und Urinzytologie je nach kumulativer Dosis und Risiko für ein Urothelkarzinom

INTERAKTIONEN:

- Erhöhte Toxizität: Allopurinol (Halbwertszeiterhöhung von Cyclophosphamid); Medikamente wie Chloralhydrat, Phenytoin, Barbiturate (Aktivierung des mikrosomalen Enzymsystems und damit vermehrte Umwandlung von Cyclophosphamid in Metabolite)
- Perorale Antidiabetika: Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung durch Cyclophosphamid
- Succinylcholin-Dosen bei Patienten unter Cyclophosphamid müssen reduziert werden (Cyclophosphamid vermindert die Konzentration der Succinylcholin abbauenden Pseudocholinesterase)

WIRKMECHANISMUS:

- Cyclophosphamid selber hat keine Wirkung, wirksam sind seine Metaboliten. Durch Alkylieren der DNS und Generieren von chemischen Verbindungen zwischen den DNS-Strängen werden Transkription der DNS sowie Zellreplikation gehemmt und so Lymphozyten beeinträchtigt (zelluläre und humorale Immunität)
- Spitzenspiegel der aktiven Metaboliten: Ein bis sechs Stunden nach Einnahme p.o. beziehungsweise i.v. Applikation
- Plasma-Halbwertszeit: Zwei bis zehn Stunden für Cyclophosphamid (für Metaboliten zum Teil länger)
- Ausscheidung von Cyclophosphamid und seinen Metaboliten vor allem renal, nach 24 Stunden zu 50 %, nach 48 Stunden zu 62 %

PRÄPARATE:

- ENDOXAN Trockensub (200 mg, 500 mg, 1 g)
- Endoxan-Asta Dragées zu 50 mg

Kosten (Spezialitätenliste): http://www.spezialitätenliste.ch/ShowPreparations.aspx