

1.2. Ciclosporin

1.2.1. Anwendungshinweise^{21,22}

Tabelle 7: Anwendungshinweise Ciclosporin

Vor der Behandlung

- Meldung des/der Patient*in an ein Psoriasisregister prüfen
- objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skindex-29 oder -17)
- Anamnese und klinische Untersuchung sollten sich auf Vor- und Begleiterkrankungen (z.B. arterielle Hypertonie, schwere Infekte, Malignome einschließlich kutaner Neoplasien sowie Nieren- und Lebererkrankungen) und Begleitmedikation (siehe Arzneimittelinteraktionen) konzentrieren.
- Messung des Blutdrucks zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten
- Laborkontrollen (siehe **Tabelle 8**)
- effektive Kontrazeption (cave: verminderte Wirksamkeit Progesteron-haltiger Kontrazeptiva)
- regelmäßiges gynäkologisches Vorsorge gemäß der in Deutschland geltenden Leitlinien
- Beratung bezüglich Impfungen (siehe Kapitel Impfungen), erhöhter Anfälligkeit für Infekte (Infektionen ernst nehmen, ggf. frühzeitig beim Arzt vorstellen), Arzneimittelwechselwirkungen (auch andere behandelnde Ärzte über Therapie informieren), Vermeidung übermäßiger Lichtexposition, Anwendung von Lichtschutzmaßnahmen.
- Prüfen des Impfstatus (siehe Kapitel Impfungen).

Während der Therapie

- *Bei einer Therapie mit niedrig dosiertem Ciclosporin (CsA; 2,5 - 3 mg/kg KG täglich) können die Kontrollintervalle später zwei Monate oder länger betragen. Kürzere*

Intervalle können bei Patienten mit Risikofaktoren, nach Dosissteigerungen oder bei Einnahme bezüglich der UAWs wechselwirkenden Arzneimitteln erforderlich sein.

- Objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis).
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skindex-29 oder -17)
- klinische Untersuchung sollte sich auf die Haut- und Schleimhautbeschaffenheit (Hypertrichose, Zahnfleischveränderungen, Malignome), Anzeichen von Infektionen, gastrointestinale oder neurologische Symptome (Tremor, Dysästhesie), Muskel-/Gelenkschmerzen konzentrieren.
- Patienten erneut über die Notwendigkeit aufklären, übermäßige Lichtexposition zu vermeiden und Lichtschutzmaßnahmen anzuwenden.
- erneute Überprüfung der Begleitmedikation
- Messung des Blutdrucks
- Laborkontrollen (siehe **Tabelle 8**)
- sichere Kontrazeption
- regelmäßige gynäkologische Vorsorge gemäß der in Deutschland geltenden Leitlinien
- Wenn der Kreatininwert signifikant erhöht ist oder der Patient seit mehr als einem Jahr unter Therapie steht, ist eine Kreatinin-Clearance (oder Kreatinin-EDTA-Clearance, sofern verfügbar) durchzuführen
- Bestimmung des Ciclosporinspiegels im Einzelfall sinnvoll

Nach der Behandlung

- Nach Absetzen einer Therapie mit Ciclosporin sollten Patienten im Rahmen von Nachuntersuchungen auf das Vorliegen kutaner Malignome untersucht werden, insbesondere bei Patienten mit hohen kumulativen Dosen vorangegangener Lichttherapien oder natürlicher Lichtexposition.

1.2.2. Empfehlungen für Laborkontrollen ²¹⁻²³

Tabelle 8: Empfohlene Laborkontrollen Ciclosporin

Diagnostik	Zeitpunkt				
	vor der Behandlung	Woche 4	Woche 8	Woche 12	Woche 16, danach alle 4-8 Wochen
Hb, Hkt, Leukozyten (inklusive Differentialblutbild) Thrombozyten	x	x	x	x	x
AST, ALT, AP, γ GT, Bilirubin	x	x	x	x	x
Natrium, Kalium	x	x	x	x	x
Serumkreatinin	x	x	x	x	x
Urinstatus	x	x			x
Harnsäure	x	x	x	x	x
Schwangerschaftstest (Urin oder Blut)*	x				
Cholesterin, Triglyceride	x**		x		x
Magnesium***	x		x		x
Hepatitis B Serologie	x				
HIV Serologie	x				

Möglicherweise sind nicht alle Tests für alle Patienten notwendig. Anamnese, Risikoexposition und Patientencharakteristika müssen berücksichtigt werden. Je nach klinischen Anzeichen, Risiko und Exposition können weitere spezifische Tests erforderlich sein.

* Ein Schwangerschaftstest wird empfohlen, da die Kenntniss bzgl. einer Schwangerschaft zu Beginn einer systemischen Therapie wichtig ist.

** Am besten 2 Wochen vor sowie am Tag des Therapiebeginns (nüchtern)

*** Nur bei besonderer Indikation (Muskelkrämpfe)

Die Empfehlungen zu Laborkontrollen basieren auf klinischer Erfahrung. Es liegt keine empirische Evidenz vor.

1.2.3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen ²⁵

Für weitere Informationen / vollständige Darstellung siehe auch Fachinformation und weitere Quellen. Die Leitliniengruppe beschloss, zu folgenden Aspekten Stellung zu nehmen:

Die Rate der unerwünschten Wirkungen zeigte im Allgemeinen eine deutliche Abhängigkeit von der Dosis und der Dauer der Therapie. Im Falle einer Kurzzeitbehandlung sind die unerwünschten Wirkungen nach dem Absetzen des Medikamentes im Allgemeinen reversibel. Im Falle einer Langzeitbehandlung (d. h. bis zu zwei Jahren) können die Nierenveränderungen aber auch irreversibel sein.

Veränderungen der Niere

Zu den häufigsten und klinisch relevantesten Nebenwirkungen gehören die Zunahme von Serumkreatinin, Harnstoff-Stickstoff und Harnsäure aufgrund einer verringerten glomerulären Filtrationsrate und einer entsprechenden Kreatinin-Clearance. Eine arterielle Hypertonie könnte aufgrund einer Vasokonstriktion der Nierenarterien entstehen. Im Falle einer Langzeitbehandlung mit Ciclosporin ist die klinisch relevanteste unerwünschte Arzneimittelwirkung die Beeinträchtigung der Nierenfunktion. Insbesondere Nierenveränderungen folgen einem Muster mit zunehmendem Schweregrad von der Erhöhung des Serumkreatinins, der Verminderung der glomerulären Filtrationsrate bis hin zu strukturellen Schäden, wie einer interstitiellen Fibrose, tubulären Atrophie und einer glomerulären Sklerose.

Maligne Erkrankungen

Wie bei anderen immunsuppressiven Therapien besteht auch bei CsA ein erhöhtes Risiko, lymphoproliferative Störungen und andere bösartige Tumore, insbesondere der Haut, zu entwickeln. Die Inzidenz von bösartigen Tumoren scheint in erster Linie vom Grad sowie der Dauer der Immunsuppression und von anderen voraus gegangenen oder begleitenden Therapien (z.B. Photo(chemo)therapie oder MTX-Gabe) abhängig zu sein. Die Patienten müssen nach einer Langzeittherapie mit CsA sorgfältig überwacht werden. Ein erhöhtes Risiko für Hautkrebs, insbesondere für Plattenepithelkarzinome, wurde bei Patienten mit Psoriasis beobachtet, die eine Langzeit-Photo(chemo)therapie (hohe kumulative Dosen von PUVA, > 1000 J/cm²) erhalten haben. Darüber hinaus wurde über nodale oder kutane B- und T-Zell-Lymphome und HPV-assoziierte Karzinome bei Psoriasis-Patienten berichtet, die mit CsA behandelt wurden.

Infektionen

Wie bei anderen immunsuppressiven Therapien kann CsA das Risiko verschiedener bakterieller, parasitärer, viraler und Pilzinfektionen sowie das Risiko von Infektionen mit opportunistischen Erregern erhöhen. Obwohl CsA eine gewisse hemmende Wirkung auf die HCV-Replikation hat, sollte eine CsA-Behandlung bei Patienten mit einer HCV-, HBV- sowie HPV-Infektion mit Vorsicht betrachtet werden. Infektionen verdienen als mögliche Auslösefaktoren für einen Psoriasis-Rückfall eine besondere Aufmerksamkeit. Patienten, bei denen eine infektiös induzierte

Exazerbation der Psoriasis wahrscheinlich ist, sollten zunächst mit einer für die Infektion geeigneten Therapie behandelt werden, gefolgt von einer anschließend erneuten Indikationstellung zur CsA-Behandlung.

Andere

Gingivahyperplasie und Hypertrichose werden bei weniger als 15% der Patienten beschrieben. Parästhesien (sehr häufig brennende Empfindungen an den Händen und/oder Füßen), Zittern und Muskelkrämpfe hängen wahrscheinlich mit einem verminderten Serum-Magnesium-Spiegel zusammen.

CsA sollte bei adipösen älteren Menschen mit großer Vorsicht eingesetzt werden, da das Risiko, ein Nierenversagen zu entwickeln, bei Adipositas und mit dem zunehmenden Alter ansteigt.

1.2.4. Besondere Aspekte während der Behandlung ²⁶

Chirurgie

Vor elektiven operativen Eingriffen sollte in Betracht gezogen werden, die CsA-Therapie für eine Woche zu pausieren.

Messung der CsA-Blutwerte

Bei der Behandlung von Patienten mit Psoriasis ist es im Allgemeinen nicht notwendig, die CsA-Blutwerte zu bestimmen. Eine Bestimmung kann durchgeführt werden, um Informationen über die Medikamenteneinnahme zu erhalten (z.B. im Falle einer Diskrepanz zwischen [höheren] Dosen und dem klinischen Ansprechen oder einer Diskrepanz zwischen [niedrigeren] Dosen und UAW) oder bei gleichzeitiger Einnahme von Medikamenten, die den CsA-Spiegel beeinflussen könnten. Bei der Messung von Arzneimittelspiegeln ist der Wert nach zwei Stunden der beste Prädiktor für die Exposition gegenüber CsA.

Messung der glomerulären Filtrationsrate (GFR)

Eine periodische Messung der GFR ist die genaueste Methode zur Beurteilung der Nierenverträglichkeit bei Langzeit- oder wiederholten Behandlungen.

Dauer der Behandlung

Die meisten Ärzte halten CsA nur als kurzfristige Induktionstherapie für geeignet. Aufgrund der möglichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei langfristiger Anwendung und im Hinblick auf viele andere Behandlungsoptionen wird eine Langzeitbehandlung der Psoriasis von mehr als zwei Jahren in der Regel vermieden.

1.2.5. Wichtige Kontraindikationen ²⁹

Für weitere Informationen / vollständige Darstellung siehe auch Fachinformation und weitere Quellen. Die Leitliniengruppe beschloss, zu folgenden Aspekten Stellung zu nehmen:

Absolute Kontraindikationen:

- Beeinträchtigte Nierenfunktion
- Ungenügend kontrollierte arterielle Hypertonie
- Schwere Infektionskrankheit
- Anamnese von malignen Vorerkrankungen (mögliche Ausnahmen: behandeltes Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinome in situ)
- Aktuelle bösartige Erkrankungen
- Gleichzeitige PUVA-Therapie oder vorherige extensive UV-Expositionen mit einem einhergehenden hohen Risiko einer kutanen Malignität
- Schwere Lebererkrankungen (z.B. Leberversagen)
- Stillzeit

1.2.6. Arzneimittelinteraktionen ^{27,28}

Für weitere Informationen / vollständige Darstellung siehe auch Fachinformationen und weitere Quellen. Es bestehen umfangreiche mögliche Arzneimittelinteraktionen. Die Leitliniengruppe beschloss, zu folgenden Aspekten Stellung zu nehmen:

Die Verfügbarkeit von CsA ist in erster Linie abhängig von der Aktivität zweier Moleküle - dem Leberenzym Cytochrom P450-3A4 (CYP3A4), das an seinem Metabolismus beteiligt ist, und dem intestinalen P-Glykoprotein, einem ATP-abhängigen Transportprotein, das verschiedene Medikamente, darunter CsA, von den Enterozyten zurück ins Darmlumen transportiert. Die Aktivitäten dieser Moleküle können sowohl aus genetischen Gründen variieren als auch durch Medikamente und pflanzliche Substanzen beeinflusst werden. Für die therapeutische Praxis sind vor allem Modulatoren und Substrate von CYP3A4 relevant.

Der Ciclosporinspiegel wird erhöht (CYP3A-Hemmung) durch (Auswahl):

Calciumantagonisten, Amiodaron, Makrolidantibiotika, Aminoglycosidantibiotika, Tetracycline, Chinolone, Imidazole, Antimykotika, orale Kontrazeptiva, androgene Steroide, Danazol, Allopurinol, Bromocriptin, Methylprednisolon (in hohen Dosen), Ranitidin, Cimetidin, Metoclopramid, Propafenon, Proteasehemmer (z. B. Saquinavir), Acetazolamid, Amikacin, Statine (vor allem Atorvastin und Simvastatin wegen des erhöhten Risikos von Myopathien), Cholsäuren und Derivate (Ursodeoxycholsäuren), Grapefruitsaft.

Der Ciclosporinspiegel wird gesenkt (CYP3A-Induktion) durch (Auswahl):

Carbamazepin, Phenytoin, Barbitursäurepräparate, Metamizol, Rifampicin, Octreotid, Ticlopidin, Nafcillin, Probuco, Troglitazon, Sulfadimidin und Trimethoprim (intravenös appliziert), Johanniskraut.

Andere Wechselwirkungen

- Aminoglykoside, Amphotericin B, Trimethoprim und Sulfamethoxazol, Vancomycin, Ciprofloxacin, Aciclovir, Melphalan, NSAR (verstärken möglicherweise nephrotoxische Wirkungen).
- Erhöhtes Risiko einer Gingivahyperplasie bei gleichzeitiger Einnahme von Nifedipin.
- Erhöhtes Immunsuppressionsrisiko bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen Immunsuppressiva.
- CsA kann die Wirkung progesteronhaltiger Kontrazeptiva verringern.
- Während der CsA-Therapie könnte ein erhöhter Plasmaspiegel einiger Medikamente, darunter Digoxin, Colchizin, Kortikosteroide, Statine und NSAR, als Folge einer verringerten Clearance auftreten.

Maßnahmen im Falle einer Überdosierung

CsA-Blutspiegel bestimmen, CsA unterbrechen, Vitalparameter, Leber-, Nierenwerte und Elektrolyte bestimmen und bei Bedarf zusätzliche Maßnahmen einleiten (inkl. Rücksprache mit anderen Spezialisten).