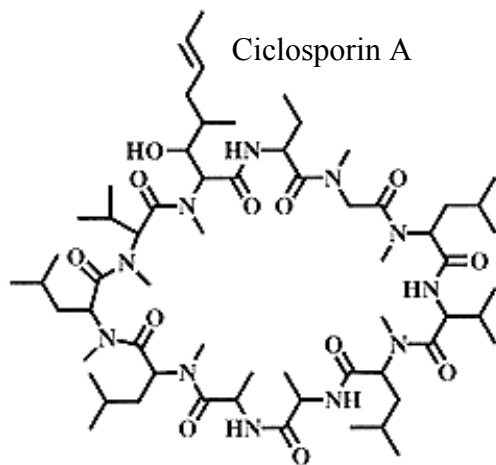


Ciclosporinspiegel

Ciclosporin (synonym Cyclosporin, Cyclosporine, Cyclosporine A, CsA) ist ein selektiver Immunsuppressor. Es handelt sich um ein zyklisches Polypeptid aus 11 Aminosäuren mit einem Molekulargewicht von 1203 Dalton, das spezifisch und reversibel auf T-Lymphozyten wirkt.



In der Humanmedizin wird das Medikament seit 1977 nach Organtransplantationen eingesetzt, aber auch für die Therapie von Psoriasis und der atopischen Dermatitis (seit 1986). In der Veterinärmedizin wurde es bislang erfolgreich für die Therapie von perianalen Fisteln und auch für die atopische Dermatitis herangezogen.

Pharmakodynamische Eigenschaften

Ciclosporin besitzt antiinflammatorische und antipruritische Aktivität bei der Behandlung der atopischen Dermatitis. Es hemmt die Aktivierung von T-Lymphozyten nach Antigenstimulierung, indem es die Produktion von IL-2 und anderen T-Zell-Zytokinen vermindert. Außerdem hemmt es die antigenpräsentierenden Funktionen des Immunsystems der Haut. Es blockiert die Bereitstellung und Aktivierung der eosinophilen Granulozyten, die Bildung von Zytokinen durch Keratinozyten, die Funktionen der Langerhans-Zellen, die Degranulierung von Mastzellen und somit die Freisetzung von Histamin und proinflammatorischen Zytokinen. Die Hämatopoese wird jedoch nicht beeinflusst und auch auf die Funktion phagozytierender Zellen hat es keine Wirkung. CsA hat keinen Einfluss auf die humorale Abwehr.

Absorption

Die Bioverfügbarkeit von Ciclosporin beträgt beim Hund etwa 35%. Die schlechte Bioverfügbarkeit erklärt sich durch die relative große Molekülgröße und die geringe Wasserlöslichkeit. Zusätzlich wird es im Darm bereits teilweise durch die Cytochrom P450 abhängige Monooxygenase metabolisiert. Daneben ist die Absorption durch P-Glycoproteine, die als Efflux-Pumpe fungieren, limitiert. Die maximale Plasmakonzentration wird innerhalb von 1 bis 2 Stunden erreicht. Die Bioverfügbarkeit ist besser und weniger individuellen Schwankungen unterworfen, wenn Ciclosporin an nüchterne Tiere verabreicht wird. Die Absorption ist dagegen verzögert, wenn das Medikament mit Futter gegeben wird, daher wird empfohlen es 2 Stunden vor oder nach der Fütterung zu verabreichen. Eine neuere Studie besagt jedoch, dass der klinische Erfolg oder das Auftreten von Nebenwirkungen nicht von der Administration des CsA's mit Futter abhängt.

Verteilung

Ciclosporin ist lipophil und wird daher weitgehend in alle Gewebe verteilt. Nach mehrmaliger täglicher Gabe ist die Konzentration von Ciclosporin in der Haut um ein Vielfaches höher als im Blut.

Metabolismus

Ciclosporin wird hauptsächlich in der Leber, aber auch im Darm durch Cytochrom P450 durch Hydroxylierung und Demethylierung metabolisiert.

Elimination

Die Elimination erfolgt hauptsächlich über die Fäzes und 10% wird in Form von Metaboliten über den Harn ausgeschieden. Im Blut von Hunden, die ein Jahr lang behandelt wurden, konnte keine signifikante Akkumulation nachgewiesen werden.

Indikationen

Das Medikament ist zur Therapie der chronischen atopischen Dermatitis zugelassen. Bei einer täglichen Dosis von 5mg/kg KG kommt es innerhalb von 4 Wochen zu einer Reduktion des Juckreizes und bei etwa der Hälfte der Hunde kann nach diesem Zeitraum zur Verabreichung an jedem zweiten Tag übergegangen werden. Der Therapieerfolg kann

mit dem von Corticosteroiden verglichen werden und liegt je nach CsA-Studie bei 36-76%.

Weitere Angaben über den erfolgreichen Einsatz beziehen sich auf Studien bzw. auch anekdotische Berichte: perianale Fisteln, Sebadenitis, Pemphigus Foliaceus, cutaner Lupus, idiopathische sterile noduläre Pannikulitis, epitheliotropes Lymphom uvm.

Nebenwirkungen

Die am häufigsten beobachteten unerwünschten Wirkungen sind gastrointestinale Störungen wie Erbrechen (14-41%), schleimiger oder weicher Kot und Diarrhoe (16-18%). Ein Therapieabbruch ist in der Regel jedoch nicht erforderlich. Außerdem können Anorexie, Gingivahyperplasie oder Veränderung des Haarkleides, Muskelschwäche oder Muskelkrämpfe beobachtet werden. Nach Beendigung der Behandlung gehen diese Symptome von selbst zurück.

Da CsA die T-Lymphozyten hemmt, kann die Immunantwort bei Neoplasien vermindert sein. Daher soll es bei Tieren, bei denen bereits maligne oder progressiv maligne Erkrankungen aufgetreten sind, nicht eingesetzt werden.

Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Beim Menschen sind zahlreiche Interaktionen zwischen CsA und anderen Medikamenten bekannt, da es sowohl den metabolischen Weg des Cytochroms P450 teilt als auch mit dem ATP bindenden Transporter P-Glycoproteins (MDR 1) konkurrenziert. Andere Medikamente, die P450 inhibieren, können so den Abbau in der Leber reduzieren und zu toxischen Blutkonzentrationen führen. Umgekehrt wird der Blutspiegel des CsA reduziert, wenn es zeitgleich mit Medikamenten verabreicht wird, die P450 induzieren. Beim Menschen wurden durch den geringen Sicherheitsspielraum und weil bei Transplantationen die Abstoßung verhindert werden muss, zahlreiche Studien zu Interaktionen durchgeführt. Die meisten dieser Interaktionen sind beim Hund noch nicht erforscht.

Am besten dokumentiert ist hier die Interaktion mit Ketokonazol, das die Ausscheidung von CsA reduziert und somit zu höheren Blutspiegeln führt. Die Erhöhung ist proportional zur Ketokonazol-Dosis und wird im klinischen Bereich eingesetzt, um die CsA Menge (und somit Kosten!) reduzieren zu können. Von Ketokonazol (5 – 10 mg/kg KG) ist bekannt, dass es die Blutkonzentration von Ciclosporin

bei Hunden um das bis zu 5fache erhöht, was therapeutisch auch zur Dosisreduktion eingesetzt wird. Jedoch ist das Ausmaß der Interaktion variable und somit auch die CsA-Blutkonzentration z.T. nicht exakt kalkulierbar.

Folgende Medikamente können den CsA-Blutspiegel erhöhen und über die Inhibition des P450-Systems zu Ciclosporinintoxikation führen: Testosteron, Makrolidantibiotika wie Erythromycin oder Clarithromycin (bis auf das Doppelte), Ketokonazol (siehe oben), Itrakonazol, Flukonazol, Furosemid, Calcium-Kanal-Blocker (Verapamil, Diltiazem), Metoclopramid, Methylprednisolon, Doxycyclin.

Bestimmte Induktoren vom Cytochrom P450-System können die Plasmakonzentrationen von Ciclosporin senken:

Trimethoprim/Sulfadimidin, Terbinafin, Omeprazol, Phenobarbital, Rifampin, Phenytoin.

CsA kann die Blutspiegel von Digoxin und Etoposid (Zytostatikum) bis zu möglicher Toxizität erhöhen!

Die Interaktion zwischen CsA und Cimetidin wurde beim Hund untersucht und führte zu keiner Änderung der Absorptionsrate.

Ciclosporin ist ein Substrat und Inhibitor des MDR1 P-Glycoprotein-Transporters. Daher könnte die gleichzeitige Gabe von Ciclosporin und P-Glycoprotein-Substraten wie makrozyklischen Laktone (z.B. Ivermectin und Milbemycin) bewirken, dass die Ausschleusung dieser Substanzen aus den Zellen der Blut-Hirn-Schranke vermindert wird, was möglicherweise zu Symptomen einer toxischen Wirkung im Gehirn führen könnte.

Ciclosporin kann zudem die Nephrotoxizität von Aminoglykosidantibiotika und Trimethoprim erhöhen.

Monitoring des Blutspiegels von CsA

Die Überprüfung des Blutspiegels nach Organtransplantationen beim Menschen ist Standard. Beim Hund ist der Sicherheitsbereich größer und auch die Dosis geringer als beim Menschen, somit wird eine Bestimmung des CsA-Blutspiegels nicht routinemäßig zur Anwendung kommen. Sie ist jedoch sinnvoll, wenn das Medikament mit anderen – konkurrierenden – Medikamenten in Kombination eingesetzt wird (ob nun zur Dosisreduktion ein Ketokonazol oder ein anderes notwendiges Medikament) oder bei Langzeitgaben.

Verschiedene Testverfahren sind für den Humanmarkt etabliert. Die HPLC-Methode (high-pressure liquid chromatography) ist eine teure und zeitintensive Methode und häufig routinemäßig nicht verfügbar. Einfachere und schnellere Methoden sind die FPIA Methode (fluorescent polarization immunoassay) oder der RIA (radioimmunoassay). Die beiden letzteren Tests verwenden jedoch Antikörper, die mit CsA Metaboliten kreuzreagieren können, was beim Hund z.B. mit der FPIA-Methode zur Bestimmung von um zirka 1,8x höheren Blutkonzentrationen führt als mit der HPLC-Methode.

Der niedrigste Blutspiegel des Tages (trough level, Talspiegel) soll- in Abhängigkeit des Tests der verwendet wird - beim Hund 100-500 ng/ml und bei der Katze 250-1000 ng/ml betragen. Die Messung findet idealerweise **vor** der Verabreichung der täglichen Dosis statt (jedoch frühestens 12 Stunden nach Tabletteneingabe). Tiere, die über Wochen und Monate Spiegel über 1000ng/ml aufweisen, sind empfänglicher für bakterielle und fungale Infektionen.

Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die empfohlene Dosis von Ciclosporin beträgt 5 mg pro kg Körpergewicht.

Achtung – die Bioverfügbarkeit der am Markt erhältlichen CsA-Präparate ist nicht identisch! Die Mikroemulsionspräparate (Atopica®, Neoral®) haben eine wesentlich höhere Bioverfügbarkeit, als Präparate auf Pflanzenölbasis (Sandimmun®).

Atopica® wird anfangs täglich gegeben, bis eine befriedigende klinische Besserung eintritt. Dies ist normalerweise innerhalb von 4 Wochen der Fall. Falls innerhalb der ersten 8 Wochen kein Ansprechen auf die Behandlung erfolgt, sollte die Behandlung abgebrochen werden. Wenn die klinischen Symptome der atopischen Dermatitis zufriedenstellend zurückgegangen sind, kann es alle 2 Tage als Erhaltungsdosis verabreicht werden. In einigen Fällen, bei denen die klinischen Symptome mit zweitägigen Behandlungsintervallen kontrolliert werden können, kann das Behandlungsintervall auf 3 oder 4 Tage ausgeweitet werden.

Bei Tieren jünger als 6 Monate oder einem Körpergewicht von unter 2kg, sowie bei Zuchtrüden, trächtigen oder säugenden Tieren liegen bislang keine Untersuchungen vor. Es sollte daher nicht verabreicht werden.

Während der Behandlung mit CsA sowie 2 Wochen vor bis 2 Wochen nach der Therapie sollte keine Impfung mit einem Lebendimpfstoff erfolgen.

Quellen:

Austria Codex Fachinfo: Atopica 25mg-Kapseln für Hunde

Guaguère E. et al.: Cyclosporin A: a new drug in the field of canine dermatology. Vet Dermatol 2004, 15, 61-74 Plumb's Veterinary Drug Handbook, 5th edition, 2005

Ciclosporinspiegel (#2085):

Material:	EDTAVollblut (1 ml)
Untersuchungsdauer:	3-5 Tage
Referenzwerte:	Hund: 100-500 µg/l Katze: 250-1000 µg/l
Abstand zur letzten Tabletteneingabe:	12 Stunden (trough level)