



RICHTLIJNEN

MEDICIJNEN: CICLOSPORINE

Februari 2004



De door de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie gepubliceerde richtlijnen en standpunten zijn met name bedoeld ter ondersteuning van de dagelijkse praktijk van reumatologen. Richtlijnen en standpunten hebben een functie bij het transparant maken van de zorg en het komen tot uniformiteit in diagnostiek en behandeling.

Op basis van goed hulpverlenerschap kan onder bepaalde omstandigheden van de richtlijnen en standpunten worden afgeweken. De Nederlandse Vereniging voor Reumatologie adviseert een ieder om per patiënt of situatie schriftelijk en met opgave van redenen vast te leggen waarom er wordt afgeweken van een richtlijn of standpunt.

De inhoud van de richtlijnen en de standpunten kan wijzigen in de loop van de tijd.

De Nederlandse Vereniging voor Reumatologie wijst er op dat aan de inhoud van deze uitgave geen rechten of plichten kunnen worden ontleend. Richtlijnen en standpunten zijn geen wettelijke voorschriften.

Samenstelling: Nederlandse Vereniging voor Reumatologie

Uitgever: DC//HG, Haarlem

© Nederlandse Vereniging voor Reumatologie, Utrecht, 2004

Alle rechten voorbehouden.

De tekst van deze richtlijn mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie. Toestemming voor gebruik van deze richtlijn kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie aanvragen. De toestemming is niet vereist voor gewone leden van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie. Dit zijn artsen, die door de medisch specialisten registratie commissie van de Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst in het specialistenregister zijn ingeschreven als reumatoloog danwel als zodanig registreerbaar zijn en die als gewoon lid zijn toegelaten door de algemene ledenvergadering van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie.

Nederlandse Vereniging voor Reumatologie

Postbus 20071, 3502 LB Utrecht

Lomanlaan 103, 3526 XD Utrecht

Telefoon (030) 28 23 818

Fax (030) 28 88 545

E-mail secrnvr@worldonline.nl

MEDICIJNEN: CICLOSPORINE

Inleiding

Conceptversies van de richtlijn zijn van commentaar voorzien door de commissie kwaliteit en het Concilium Rheumatologicum. De leden hebben de gelegenheid gehad om commentaar te geven op conceptversies via NVR-net. Op 6 februari 2004 heeft het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie vastgesteld dat de richtlijn zorgvuldig tot stand is gekomen. De richtlijn is daarmee vastgesteld.

Preparaten

- Neoral®.
- Sandimmune® voor infusievloeistof 50 mg/ml.

Farmacologie

Ciclosporine (=cyclosporine A: CSA) ontleent zijn belangrijkste werking aan remming van T-cel activatie. CSA bindt aan het cytoplasmatisch eiwit ciclophiline. Het CSA-complex remt de werking van calcineurine dat verantwoordelijk is voor defosforylisering van NF-AT (nuclear factor of activated T-cells). NF-AT is vervolgens niet in staat de kern binnen te dringen en transcriptie te activeren van onder andere het gen voor Interleukine 2 (IL-2). In afwezigheid van dit cytokine is lymfocytenproliferatie geremd en de immunrespons onderdrukt. Bovendien zijn de IL-2 en IL-1 receptor expressie geremd, alsmede de macrofaag-T-cel interactie en de T-cel reactiviteit. Van Neoral® is de resorptie goed. De maximumspiegel wordt snel bereikt (1,2 uur) en de biologische beschikbaarheid is goed. Ongeveer 10% circuleert vrij, het grootste deel is gebonden aan eiwit, erythrocyten of lipoproteïnen of verdeeld over weefsels. De serumhalfwaardetijd bedraagt 10-30 uur. De excretie is voor meer dan 90% hepatisch, de rest wordt renaal geklaard. CSA wordt in de lever gemetaboliseerd door cytochroom P-450. Dit proces is derhalve gevoelig voor enzym-inductie of -remming (zie: paragraaf 'Interacties'). Er is duidelijk effect op een aantal klinisch waarneembare activiteitparameters van de reumatoïde artritis. Er wordt echter geen effect gezien op de BSE.

Indicaties

Deze richtlijn beperkt zich tot de indicatie reumatoïde artritis. Over de volgende indicaties zijn publicaties verschenen: artritis psoriatica, JCA, SLE, uveïtis, myositis, sclerodermie en andere aandoeningen. Neoral® is geregistreerd voor de indicatie reumatoïde artritis. Over het gebruik van CSA bij reumatoïde artritis zijn verschillend internationaal geaccepteerde richtlijnen verschenen.

Waarschuwingen/voorzorgen

Opletten bij:

- Niet behandelde hypertensie.
- Abnormaal serum kreatinine (in relatie tot lichaamsgewicht, leeftijd en geslacht). Moet tweemaal bepaald worden en normaal zijn, voor start therapie.
- Maligniteit van hematopoïetische of lymfatische oorsprong en dermatologische tumoren.
- Immunodeficiëntie of gebruik van immuunsuppressiva (prednison is toegestaan).
- Infectie.

Eventueel dient de dosering van CSA te worden aangepast in het geval van:

- Leeftijd boven 65 jaar.
- Behandelde hypertensie.
- Gebruik van co-medicatie (zie paragraaf "Interacties").
- Premaligne aandoeningen zoals: leukoplakie, paraproteïne (MGUS), myelodysplastisch syndroom en dysplastische naevi.

Hypertensie

Hypertensie ontstaat tijdens gebruik van CSA wordt in ongeveer 15% van de patiënten gezien. De bloeddrukstijging is reversibel bij stoppen of verminderen van de dosis. Wanneer behandeling van hypertensie met calcium-antagonisten nodig is, dan worden nifedipine (Adalat®) of isradipine (Lomir®) geadviseerd. De calcium-antagonisten diltiazem (Tildiem®) en verapamil (Isoptin®, Geangin®) moeten gezien hun effect op de CSA-spiegel niet gebruikt worden. ACE-remmers zijn niet absoluut gecontraïndiceerd.

Dosering

Algemeen

- De aanvangdosis is 2,5 mg/kg/dag, verdeeld over twee giften.
- Bij onvoldoende effect kan na 4 weken de dosis worden verhoogd met 25-50% met tussenpozen van 4 weken.
- De officiële registratietekst van Neoral® spreekt van "ophogen na 6 weken" (zonder vermelding van mg dosisverhoging). In een gepubliceerde studie wordt opgehoogd (met 0,5 mg/kg/dag) in een tempo per twee weken.
- Een maximale dosis van 5 mg/kg/dag moet niet overschreden worden.
- Als na 3 maanden maximale (getolereerde) dosis niet voldoende effect wordt gezien, dient gebruik van, of een combinatie met, een ander tweedelijns geneesmiddel te worden overwogen (zie paragraaf "Combinatie met andere tweede-lijns anti-reumatica").
- In geval van remissie kan na drie maanden stabiele dosering getracht worden de dosis langzaam te verminderen tot een minimaal werkzame dosering. Afbouwen met stappen van 0,5 mg/kg/dag per twee maanden.
- Bij omschakeling van Sandimmune® op Neoral® kan in zijn algemeenheid een 1 : 1 verhouding gehanteerd worden. De controles dienen daarna echter geïntensiveerd te worden alsof er een dosisverhoging heeft plaats gevonden.

Dosis in relatie tot nierfunctie

- Bij stijging van het serum kreatinine van meer dan 30% boven de uitgangswaarde van de patiënt, dient de dosis CSA gedurende één maand met 25-50% verminderd te worden. Bij dalen van het serum kreatinine onder "uitgangswaarde + 30%" kan de CSA gecontinueerd worden.
- Bij persisteren van de stijging (>30%) van het serum kreatinine ná dosisvermindering, dient CSA gestopt te worden. Als het serum kreatinine na stoppen weer daalt tot de uitgangswaarde (+ maximaal 10%), mag CSA hervat worden.
- Bij gebruik van doseringen van 5 mg/kg/dag of minder, is blijvende nierschade niet waarschijnlijk.

Dosis in relatie tot bloeddruk

CSA dient gestopt te worden bij niet goed te behandelen hypertensie.

Interacties

Verhoging van CSA spiegels

Dit is meestal een gevolg van remming van cytochroom P450, het leverenzym dat betrokken is bij het metabolisme van CSA.

- Kan voorkomen bij gelijktijdig gebruik van ketoconazol, erythromycine, doxycycline, orale anticonceptie, propafenon, verapamil, diltiazem en statines.
- Bij hoge dosis methylprednisolon.

Verlaging van CSA spiegels

Wordt meestal veroorzaakt door inductie van cytochroom P450, het leverenzym dat betrokken is bij het metabolisme van CSA.

- Kan voorkomen bij gelijktijdig gebruik van barbituraten, carbamazepine, fenytoïne, metamizol, rifampicine, nafcilline, i.v. toediening van sulfadimidine en trimethoprim.



Andere

- Verhoogde kans op spiertoxiciteit bij gebruik van lovastatine en colchicine.
- Bij patiënten met gingivahyperplasie wordt gelijktijdig gebruik van nifedipine (kan ook gingivahyperplasie veroorzaken) ontraden.
- Gelijktijdig gebruik van nefrotoxische medicatie dient vermeden te worden: aminoglycosiden, amfotericine b, ciprofloxacin en trimethoprim.
- NSAID's kunnen natuurlijk ook de nierfunctie verslechteren. Bij wijziging of dosisverhoging van deze medicamenten dient de nierfunctie frequenter gecontroleerd te worden.
- CSA kan leiden tot hyperkaliëmie. Kaliumsparende diuretica en kalium verrijkt dieet moeten dus niet gelijktijdig worden voorgeschreven.
- Een verhoogde incidentie van maligniteiten bij het gebruik van ciclosporine, kon niet worden aangetoond.

Controles

- Voor starten van de therapie: controle van co-medicatie (zie paragraaf "Interacties"), bloeddruk, volledig bloedbeeld, serum kreatinine, kalium, leverenzymen, bilirubine, urinezuur, lipiden.
- Voor starten ten minste twee waarden voor serum kreatinine. Bij twijfel over de nierfunctie: kreatinine klaring berekenen op basis van 24-uurs uitscheiding.
- Na starten: gedurende drie maanden één maal per maand bloeddruk en serum kreatinine.
- Een maand na starten eenmalig controle van lipiden. Bij verhoging van lipidegehalte: dosisreductie van CSA of dieetadvies geven.
- Bij dosisverhoging: vier en acht weken na verhoging: bloeddruk en serum kreatinine.
- Bij behandeling met stabiele dosis: éénmaal per 2 of 3 maanden bloeddruk en serum kreatinine.
- Bij stijging van serum kreatinine van meer dan 30% boven de uitgangswaarde van de patiënt, dient de frequentie van controles geïntensiveerd te worden en dient eventueel de dosis te worden aangepast.
- Afhankelijk van patiënt en eventuele co-medicatie: volledig bloedbeeld, kalium en leverenzymen.
- Bij wijziging van NSAID of belangrijke dosisverhoging van NSAID, moeten controles geïntensiveerd worden.
- Bepalen van ciclosporine spiegels heeft zin bij onverklaarde ineffectiviteit of bijwerkingen en bij twijfel aan therapietrouw. Dalspiegels (twaalf uur na inname), gemeten in plasma, van >300ng/ml moeten vermeden worden.

Bijwerkingen

Meest voorkomend: serum kreatine stijging, hypertensie, hypertrichose, jeuk, tremor, tandvleeshypertrofie, branderig gevoel van handen en voeten, leverfunctiestoornissen, moeheid, en gastro-intestinale stoornissen.

Minder frequent: hoofdpijn, hyperkaliëmie, hyperurikemie, hypomagnesiëmie, pancreatitis, paresthesie, menstratiestoornissen.

Zwangerschap en borstvoeding

Over gebruik tijdens zwangerschap zijn onvoldoende gegevens bekend (FDA klasse C: "Risk can not be ruled out"). Gebruik dient derhalve vermeden te worden. CSA gaat over in de moedermelk. Gebruik tijdens borstvoeding is dus gecontraïndiceerd.

Combinatie met andere tweede-lijns anti-reumatica

Verschillende studies van combinaties van DMARD's hebben aangetoond dat bijvoorbeeld de combinatie methotrexaat en ciclosporine effectiever is dan methotrexaat alleen. De combinatie CSA met methotrexaat is in een dubbelblind onderzoek getest en zinvol gebleken bij patiënten met een partiële respons op methotrexaat alleen [3].

Literatuur

1. Borne van den BEEM, Landewé RBM, Goei Thè HS, et al. Relative bioavailability of a new oral form of cyclosporin A in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol* 1995;39:172-175.
2. Cush JJ, Tugwell P, Weinblatt M, Yocum D. US consensus guidelines for use of ciclosporine A in rheumatoid arthritis. *J Rheum* 1999;26(5):1176-86.
3. Gerards AH, Landewé RBM, Prins APA, Bruijn GAW, Goei Thè HS, Laan RFJM, Dijkmans BAC. Cyclosporin A monotherapy versus cyclosporin A and methotrexate combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: a double blind randomised placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2003;62(4):291-6.
4. Kvien TK, Zeidler HK, Hannonen P, Wollheim FA, et al. Longterm efficacy and safety of cyclosporin versus parenteral gold in early rheumatoid arthritis: a three year study of radiographic progression, renal function, and arterial hypertension. *Ann Rheum Dis* 2003;61(6):511-6.
5. Panayi GS, Tugwell P: The use of cyclosporin A in rheumatoid arthritis: conclusions of an international review. *Br J Rheumatol* 1994;33(10):967-969.
6. Ravelli A, Moretti C, Temporini F, Rossi F, et al. Combination therapy with methotrexate and ciclosporine A in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheum* 2002;20(4):569-72.
7. Schiff HW, Whelton A. Renal toxicity associated with disease-modifying antirheumatic drugs used for treatment of rheumatoid arthritis. *Semin Arthr Rheum* 2000;30(3):196-208.
8. Boers M, Dijkmans BAC, Rijthoven AWAM van, et al. Reversible nephrotoxicity of ciclosporine in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1990; 17: 38-42.
9. Rijthoven AWAM van, Dijkmans BAC, Goei Thè HS, Boers M, Cats A. Longterm cyclosporine therapy in rheumatoid arthritis. *J Rheum* 1991;18:19-23.