



DDS vejledning 13. december 2020

## Ciclosporin

**Forfattere:** Ewa Anna Burian, Anne Birgitte Simonsen, Jesper Elberling, Simon Francis Thomsen

### Målgrupper

Speciallæger i dermatologi og læger på dermatologiske afdelinger.

### Beskrivelse:

Kapsel 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg  
Oral opløsning 100 mg/ml

### Indikationer:

Ciclosporin anvendes til inflammatoriske hudsygdomme som kan være, men ikke begrænser sig til:

- Psoriasis
- Atopisk dermatitis

Typiske off-label indikationer:

- Pyoderma gangraenosum
- Kronisk urticaria
- Behçets sygdom
- Pustulosus palmoplantaris
- Graft-versus-host disease

### Dosering:

2,5-5 mg/kg/dag p.o. fordelt på 2 doser. Der startes normalt med 2,5 mg/kg/dag (op til 5 mg/kg/dag) og dosis justeres efter effekt og bivirkninger. Ved vedligeholdelsesbehandling reduceres dosis til laveste effektive dosis. Der tilstræbes en kort behandlingsperiode på 4-6 måneder. Forsigtighed ved behandling over sammenlagt to år pga. risiko for irreversibel nefrotoxicitet. Effekt bør ses indenfor 4 uger. Der er i enkelte studier beskrevet god effekt at behandling på udvalgte dage, f.eks. som weekendbehandling fredag-søndag og pause mandag-torsdag (off-label brug).

### Virkning:

Ciclosporin er et polypeptid, der hæmmer enzymet calcineurin, hvilket fører til reduceret produktion af IL-2; en vigtig aktiveringsfaktor for T-celler. Ciclosporin blokerer således aktiveringen af T-hjælper- og T-regulatoriske celler, og produktionen af flere proinflammatoriske cytokiner. Derudover hæmmer ciclosporin frigivelse af mastcellemediatorer, funktion af antigen-præsenterende celler, ekspresion af cellulære adhesionsmolekyler samt proliferation af keratinocytter.

## Bivirkninger:

### *Hyppige (>10%):*

Nyrefunktionspåvirkning (oftest reversibel efter dosisreduktion, men risiko for arteriolær hyalinose, tubulær atrofi og interstitiel fibrose)

Hypertension  
Hyperlipidæmi  
Hovedpine  
Tremor  
Hirsutisme

### *Almindelige (1-10%):*

Abdominal smerter, diarré, gastro-duodenale ulcera, kvalme, opkastning, nedsat appetit

Gingival hyperplasi  
Forhøjet serum-urat  
Hyperglykæmi, hyperkaliæmi, hypomagnesiæmi  
Kramper, muskelkramper, myalgi  
Leukopeni  
Leverpåvirkning  
Paræstesier  
Acne, hypertrikose, ansigtsrødme  
Temperaturstigning  
Træthed

Bivirkningerne er oftest dosis- og varighedsafhængige. Ved kortvarig behandling er bivirkningerne oftest reversible efter dosisreduktion/seponering af medicin. Behandling med ciclosporin øger risikoen for udvikling af lymfom og hudcancer, især hos patienter, der tidligere er behandlet med PUVA.

## Kontraindikationer (ved dermatologisk brug):

### *Absolutte:*

- Behandlingsrefraktær hypertension
- Alvorlig akut eller kronisk infektion
- Samtidig behandling med systemisk tacrolimus, substrater for P-glykoprotein som aliskiren (antihypertensiva) eller naturlægemidler med perikon (Johannesurt)

### *Relative:*

- Nedsat nyrefunktion
- Behandling med nefrotoksiske farmaka
- Tidligere eller aktuel malignitet, bortset fra tidligere basalcellecarcinom
- Samtidig systemisk immunosuppressiv behandling
- Vaccination med levende vacciner bør undgås
- Leversygdom
- Samtidig UVB-/PUVA-behandling

## Interaktioner:

Ciclosporin metaboliseres i leveren hovedsageligt af CYP3A4, obs. betydelig interaktion med adskillige stoffer. Eksempel er listet nedenfor, men der henvises ellers til [www.interaktionsdatabasen.dk](http://www.interaktionsdatabasen.dk).

- Plasmakoncentrationen af ciclosporin kan øges ved samtidig behandling med: Calcium antagonister (amlodipin, diltiazem, nifedipin, verapamil), amiodaron, makrolider (erythromycin, clarithromycin), doxycyclin, gentamicin, tobramycin, quinoloner (som ciprofloxacin), ketoconazol, fluconazol, itraconazol, orale kontraceptiva, norethisteron, levonorgestrel, methyltestosteron, ethinyl estradiol, allopurinol, cholcicin, methylprednisolon (høje doser), metoclopramid, statiner (især atorvastatin og simvastatin), grapefrugt juice.

- Plasmakoncentrationen af ciclosporin kan reduceres ved samtidig behandling med: Carbamazepin, phenytoin, barbiturater, rifampicin, terbinafin, intravenøs sulfadimidin, perikon (Johannesurt).
- Øget risiko for nefrotoxicitet ved: Aminoglykosider (gentamicin, tobramycin), amphotericin B, trimethoprim og sulfamethoxazol, vancomycin, ciprofloxacin, aciclovir, melphalan, NSAID (ibuprofen, diclofenac, naproxen).
- Desuden, forlænger tacrolimus også halveringstiden for ciclosporin og ciclosporin øger koncentrationen af tacrolimus. Ciclosporin øger plasmakoncentrationen af digoxin, statiner og repaglinid.

### Graviditet og amning:

Bør kun anvendes på tvingende indikation, passerer placentabarrieren. Der er en overhyppighed af lav fødselsvægt og for tidlig fødsel. Amning: Udskilles i modermælk, må derfor ikke anvendes.

### Kontrolbehov:

*Før start af behandlingen:*

- Blodprøver: S-kreatinin (to værdier for S-kreatinin skal foreligge inden start), væsketal, hæmoglobin, trombocytter, leukocytter inkl. differentialtælling, CRP, levertal, albumin, urat, magnesium, lipider.
- Screening for hepatitis B og hepatitis C, tuberkulose (quantiferontest og røntgen af thorax), HIV- samt graviditetstest hos patienter vurderet i risiko for nævnte
- Blodtryk: To værdier skal foreligge inden start
- Urin-stix for blod og protein
- Vægt til beregning af dosis  
Anamnese med fokus på komorbiditeter (hypertension, infektioner, malignitet, nyre- og leversygdom), medicinforbrug. Pt. instrueres i solprofylakse. Råd om vacciner. Information om øget risiko for infektion. Kontraception. Objektiv undersøgelse med fokus på hudkræft. Kvinder tilrådes at følge almindelig kontrolscreening for livmoderhalskræft
- EDTA clearance (mere nøjagtigt mål for nyrefunktionen) kan gennemføres hvis der er udsigt til langtidsbehandling (>1 år).

*Under behandlingen:*

- Blodprøver: CRP, hæmoglobin, trombocytter, leukocytter inkl. differentialtælling, levertal, kreatinin, albumin, urat, magnesium, kalium, natrium, og lipider. Ved behandlingsstart anbefales kontrolblodprøver hver 2. uge i 2 måneder, herefter hver 4.-12. uge, efter lægeligt skøn samt afhængig af komorbiditeter. Ved muskelsmerter måles serum-magnesium og serum-calcium.
- Blodtryk hver 2. uge i 2 måneder, herefter hver 4.-12. uge
- Urinstix for blod og protein, efter 1 og 4 måneder
- Det er muligt at monitorere ciclosporinniveauet i blodet. Dette kan være relevant f.eks. når ciclosporin administreres sammen med lægemidler, der kan påvirke ciclosporins farmakokinetik, ved mistanke om nedsat absorption eller complianceproblemer.

### Specielle forhold ved behandlingen:

Nyrepåvirkning: Nyrefunktionspåvirkning indtræder oftest indenfor de første 16 uger af behandlingen og er som regel dosisafhængig. Initialt er tilstanden reversibel og responderer ofte på dosisreduktion. Ved stigning i kreatinin >30% i forhold til baseline-niveau ved mere end én måling reduceres dosis med 25-50%. Disse anbefalinger gælder selvom det er indenfor laboratoriets normalområde. Gentag kreatinin hyppigt, f.eks. hver eller hver anden uge. Hvis dosisreduktion ikke forbedrer kreatinin tilstrækkeligt indenfor 1 måned, stoppes behandlingen. Efter langtidsbehandling kan f.eks. interstitiel fibrose udvikles med persisterende nyrepåvirkning.

**Hypertension:** Systolisk BT >140 mmHg eller diastolisk BT >90 mmHg behandles med en calciumantagonist (observér dog interaktion). Egen læge kan opfordres til at iværksætte og monitorere behandlingen. Behandlingen med ciclosporin seponeres, hvis hypertensionen ikke kan kontrolleres med den antihypertensive behandling. Diuretika og ACE-hæmmere bør undgås.

**Kirurgi:** Overvej pausering af ciclosporin én uge før elektiv kirurgi.

#### **Kilder:**

Amor KT et al. The use of cyclosporine in dermatology: part I. *J Am Acad Dermatol* 2010

Busauschina A et al. Cyclosporine nephrotoxicity. *Transplant Proc* 2004

Berth-Jones J et al, British Association of Dermatologists guidelines for the safe and effective prescribing of oral ciclosporin in dermatology 2018. *British Journal of Dermatology* 2019

Colombo D, Cassano N, Altomare G, et al. Psoriasis relapse evaluation with week-end cyclosporine A treatment: results of a randomized, double-blind, multicenter study. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010

European Dermatology Forum, EDF-Guidelines for Treatment of Atopic Eczema (Atopic Dermatitis), Version 0.1, 24.01.2018 (modified 08.05.2019)

European Dermatology Forum, European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris Update 2015, Udgivet online 26.08.2016

European Dermatology Forum, Euroguiderm guideline for the treatment of psoriasis vulgaris. Systemic treatment, FIRST DRAFT, Version 0.1, 2020

Griffiths CE et al. Update on the use of ciclosporin in immune-mediated dermatoses. *Br J Dermatol* 2006

Kulthanan K et al. Cyclosporine for Chronic Spontaneous Urticaria: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018

Nationale Behandlings Vejledninger, Dansk reumatologi, lægevejledning om ciclosporin, tilgået 2020-08-15: <https://danskreumatologi.dk/laegemidler/>

Rosmarin DM et al. Cyclosporine and psoriasis: 2008 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol* 2010

Sävervall C et al. Managing Pemphigoid Gestationis, *EMJ*. 2020

Sandimmun, produktresumé, 2020-04-14, tilgået 2020-08-16

pro.medicin.dk, produktinformation om ciclosporin, tilgået 2020-08-15

drugs.com, produktinformation om ciclosporin, tilgået 2020-09-01