

Praxis Report

Nr. 13, 2018



© Fotolia - komokvvn

Ciclosporin

Anwendungsgebiete
in der Dermatologie

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Praxis Report

Heft 13, 10. Jahrgang, Oktober 2018,
ISSN 1611-7891

Dieser Praxis Report ist der Zeitschrift Aktuelle Dermatologie beigelegt. Diese Ausgabe des Praxis Report entstand mit freundlicher Unterstützung der DEXCEL Pharma GmbH, Alzenau.

Herausgeber

Prof. Dr. med. Rudolf Ernst Schopf, FAAD
Universitätsmedizin-Hautklinik
Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz
E-Mail: rudolf.schopf@unimedizin-mainz.de

Für den Verlag

Joachim Ortleb, Dr. Isabelle Berndt
E-Mail: joachim.ortleb@thieme.de

redaktionelle Mitarbeit

Simone Reisdorf, Erfurt

Vertrieb

Malik Zighmi
E-Mail: Malik.Zighmi@thieme.de

Satz

Fotosatz Buck, Kumhausen
E-Mail: mail@fotosatzbuck.de

Titelbild

Fotolia – komokvm

Verlag

Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart
Postfach 30 11 20, 70451 Stuttgart
Tel. 07 11 / 89 31-0, Fax 07 11 / 89 31-2 98
www.thieme.de

Druck

W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG,
Augsburger Str. 722, 70329 Stuttgart

Manuskripte

Alle Manuskripte sind direkt an den Verlag zu senden. Grundsätzlich werden nur solche Manuskripte angenommen, die frei von Rechten Dritter sind. Für unaufgefordert eingesandte Manuskripte wird keine Haftung übernommen. Mit der Annahme des Manuskripts erwirbt der Verlag für die Dauer der gesetzlichen Schutzfrist (§ 64 UrHG) die ausschließliche Befugnis zur Wahrnehmung der Verwertungsrechte im Sinne der §§ 15 ff. des Urheberrechtsgesetzes, insbesondere auch das Recht der Übersetzung, der Vervielfältigung durch Fotokopie oder ähnliche Verfahren und der EDV-mäßigen Verwertung.

Copyright

Der Report und alle in ihm enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind für die Dauer des Urheberrechts geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Fotokopien

Fotokopien für den persönlichen und sonstigen Gebrauch dürfen nur von einzelnen Beiträgen oder Teilen davon als Einzelkopien hergestellt werden. Die Aufnahme des Reports in Lesezirkel ist nicht gestattet.

Wichtiger Hinweis

Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Heft eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass

Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe dem Wissensstand bei Fertigstellung des Reports entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Report abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht wurden. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in diesem Report berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

Praxis Report

13/2018

2 Impressum
3 Editorial

4 **Ciclosporin in der Dermatologie**
11 Literatur



Prof. Dr. Rudolf Ernst Schopf, Mainz

Editorial

Ursprünglich zur Verhinderung der Transplantatabstoßung entwickelt, hat das Immunsuppressivum Ciclosporin A heute etliche weitere Einsatzmöglichkeiten, vornehmlich in der Rheumatologie und der Dermatologie [1].

So ist Ciclosporin A (Cyclosporin A, CyA, CSA, im Folgenden kurz „Ciclosporin“ genannt) zugelassen und etabliert zur systemischen Therapie von Patienten mit atopischer Dermatitis oder mit Psoriasis vulgaris, jeweils nach Primär- oder Sekundärversagen der topischen Behandlungsoptionen [1]. Hier steht es in einer Reihe mit anderen systemischen Immuntherapien wie Methotrexat oder Fumarsäureestern. Es erspart dem Dermatologen oftmals die Verordnung kostenintensiver Biologika. Auch aus der Therapie anderer Dermatosen, etwa Urtikaria, Lichen ruber planus, Handekzem oder Sklerodermie, liegen Berichte über erfolgreiche Heilversuche mit Ciclosporin vor.

Unterschiede zwischen den konventionellen Immunsuppressiva bestehen v. a. hinsichtlich der Verträglichkeit sowie des Interaktionspotenzials. So ist Ciclosporin zwar relativ kontraindiziert für Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen, erfordert jedoch keine vollständige Alkoholkarenz. Zudem ist die Resorption von Ciclosporin unabhängig von der Nahrungsaufnahme. Weitere Vorteile sind, dass es die Hämatopoese nicht beeinflusst und nur einen geringen Effekt auf Infektionen hat.

Darüber hinaus bestehen Unterschiede zwischen den konventionellen Immuntherapien in ihrem Einfluss auf den Reproduktionszyklus. Ciclosporin ist grundsätzlich in der Schwangerschaft anwendbar [1, 2]. Interessant sind Fallberichte, nach denen sich die Ciclosporin-Behandlung förderlich auf die Fertilität männlicher Patienten auswirkte, die zuvor nach einer Mumps-Orchitis steril waren [3]. Größere prospektive Studien könnten Aufschluss über dieses Phänomen geben.

Die Applikation von Ciclosporin ist sowohl oral als auch (in der Transplantationsmedizin) intravenös möglich. Die Anwendung in den dermatologischen Indikationen verbindet die individuelle Dosierung je nach Körpergewicht mit der bequemen Einnahme in Kapselform, welche geeignet ist, die Therapieadhärenz der Patienten zu steigern und zu erhalten.

Ciclosporin in der Dermatologie

Einführung

Herausgeber: Prof. Dr. med. Rudolf Ernst Schopf, FAAD

Institut:

Universitätsmedizin-Hautklinik,
Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz

ZUSAMMENFASSUNG

Ciclosporin zählt zu den wirksamsten Medikamenten in der Dermatologie. Es hat die Behandlung wichtiger Hautkrankheiten wie der Psoriasis vulgaris (Plaque-Psoriasis, ► **Abb. 1**) sowie des atopischen Ekzems (Neurodermitis, ► **Abb. 2**) revolutioniert. Für beide Indikationen liegt eine Zulassung für schwere Formen vor, wenn die herkömmliche Therapie nicht ausreicht und eine systemische Therapie erforderlich ist [1].

Obschon Dermatologen traditionell einer systemischen Therapie skeptisch gegenüberstehen, zeigen die dramatischen Behandlungserfolge in diesen zugelassenen Indikationen, dass es sich bei Ciclosporin um eine außergewöhnliche Substanz handelt, deren Wirkung weit über die einer allein topischen Therapie hinausgeht. Auf der anderen Seite bestehen Bedenken wegen möglicher Nebenwirkungen. Deren genaue Kenntnis erleichtert den Umgang mit der Substanz; sie ist die Grundlage für die Verordnung. Zu den wichtigsten Nebenwirkungen gehören mögliche Anstiege von Serumkreatinin und Blutdruck. Besteht bereits vor Therapiebeginn eine Hypertonie, ist der Einsatz von Ciclosporin nur bedingt möglich. Der Kreatininwert sollte im Therapieverlauf regelmäßig kontrolliert werden, und der Arzt sollte den individuellen Verlauf dieses Parameters bei jedem Patienten kennen.

Zu beachten ist, dass jüngere Patienten Ciclosporin besser vertragen als ältere etwa ab 55 Jahren. Ge-

gentlich wird selbst noch bei hochbetagten Patienten Ciclosporin als ultima ratio in der Therapie eingesetzt; dies wird jedoch den Allgemeinzustand des Patienten eher verschlechtern.

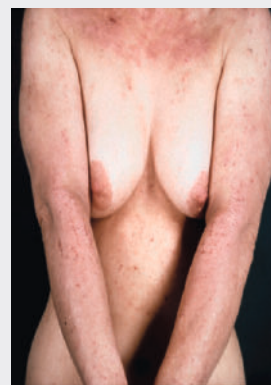
Wie bei anderen Substanzen, sind auch bei Ciclosporin die unerwünschten Wirkungen dosisabhängig. Eigentümlich für Ciclosporin ist, dass sie nicht linear, sondern exponentiell mit der Dosis ansteigen. Umgekehrt gilt: Die meisten Nebenwirkungen sprechen auf eine Dosisreduktion an. Die minimale Dosis beträgt 1,25 mg/kg Körpergewicht (KG), die max. 5 mg/kg KG. Die folgende ► **Tab. 1** zeigt die empfohlene Dosierung von Ciclosporin.

Dieser Praxis Report soll die Vorzüge von Ciclosporin für Arzt und Patient aufzeigen. Der folgende Teil dient dazu, Ciclosporin noch detaillierter zu charakterisieren.



© Prof. Dr. med. Rudolf E. Schopf, Mainz

► **Abb. 1** Psoriasis vulgaris (Plaque-Psoriasis)



© Prof. Dr. med. Rudolf E. Schopf, Mainz

► **Abb. 2** Atopische Dermatitis (Neurodermitis)

► **Tab. 1** Empfohlene Dosierung von Ciclosporin [1].

	Tagesdosis (mg/kg/d)					
	1,25	1,9	2,5	3,3	4,2	5 maximale Dosis
kg Körpergewicht	Tagesdosis (mg/d)					
45–55	75	100	125	150	200	225
56–65	75	100	150	175	225	275
66–75	100	125	175	225	275	325
76–85	100	150	200	250	325	375
86–95	125	175	225	275	350	425
96–105	125	200	250	325	400	475
> 105	150	200	275	350	450	525

Geschichte, Eigenschaften und Pharmakologie von Ciclosporin

Ciclosporin stammt aus dem Pilz *Tolypocladium inflatum* Gams, der Anfang der 1970er Jahre in der Hardanger Vidde, einer Hochebene in Norwegen zwischen Oslo und Bergen, entdeckt wurde. Analysen von François Borel und Hartmann Stähelin in der Firma Sandoz in Basel zeigten, dass sich aus dem Pilz ein neutrales, stark hydrophobes zyklisches Peptid aus 11 Aminosäuren extrahieren lässt, welches bis dahin nicht gekannte immunsuppressive Eigenschaften aufwies (► **Abb. 3**). Das Molekulargewicht von Ciclosporin beträgt 1202,63 Dalton. Es ist also nach der „500er-Regel“ zu groß, um durch die Haut zu penetrieren. Von einer topischen Therapie ist somit kein Erfolg zu erwarten.

Geschichte

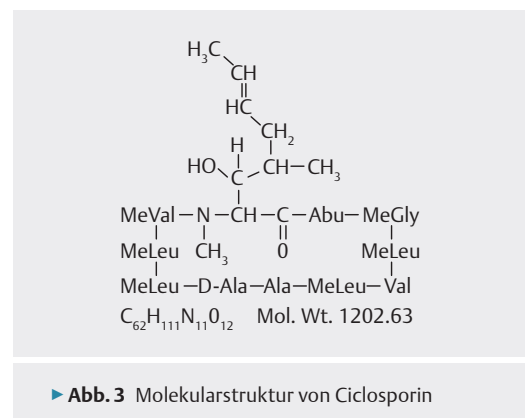
Die ersten Einsatzmöglichkeiten für Ciclosporin wurden nicht in der Dermatologie, sondern in der Transplantationsmedizin sowie in der Rheumatologie gefunden. So ermöglichte Ciclosporin die ersten Nierentransplantationen durch Roy Calne in Cambridge/England Ende der 1970er Jahre. 1979 wurde Ciclosporin von Müller und Herrmann im Rheumaspital der Universitätsklinik Basel bei Patienten mit Arthritis angewendet; von diesen litten 4 an „Psoriasis vulgaris et arthropathica“ (heute bekannt als Psoriasis-Arthritis, PsA). Bei einem dieser 4 Patienten verschwanden die Psoriasis-Hautläsionen innerhalb von 5 Tagen nahezu vollständig unter einer hoch dosierten Therapie mit 900 mg/d Ciclosporin.[4].

Müller und Herrmann beschrieben diesen Fall und reichten das Manuskript anfangs beim Lancet zur Publikation ein. Wegen vermeintlich zu geringer Bedeutung wurde es jedoch von den Herausgebern abgelehnt. Erst das

New England Journal of Medicine publizierte den Bericht, wenn auch verkürzt als Leserbrief. Dieser Leserbrief kann heute als Meilenstein im Verständnis der Immunpathogenese der Psoriasis angesehen werden [4].

Die Substanz wurde daraufhin intensiv weiter untersucht, u. a. in Zellkulturen. Beim Einsatz in Keratinozytenkulturen wirkte Ciclosporin erstaunlicherweise nicht antiproliferativ, wohl aber in Lymphozytenkulturen. Die in der Folgezeit gewonnenen immunologischen Kenntnisse führten in den 1980er Jahren dazu, dass Psoriasis zunehmend als eine immunologische Krankheit verstanden wurde: Das Immunsystem bewirkt hier eine vermehrte Zellteilung und verminderte Reifung der Keratinozyten durch proinflammatorische Zytokine wie Interleukin-1 (IL-1), Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-α) und Interleukin-17 (IL-17).

Allerdings müssen sich die Keratinozyten bei Psoriasispatienten von den Keratinozyten der Gesunden unterscheiden. Denn nur beim Psoriasispatienten bilden sich die psoriatischen Läsionen. Dies zeigt, dass Psoriasis eine genetische Prädisposition erfordert.



Ciclosporin hemmt im Zytoplasma die Phosphatase Calcineurin. Dadurch blockiert es die Phosphorylierung des nukleären Faktors für T-Zellen (NFATc), welcher zur Aktivierung der Gene für IL-2, IL-3, IL-4, TNF- α , IL-17 und IL-22 führt. Darüber hinaus hemmt Ciclosporin auch die IgE-Rezeptor-vermittelte Exozytose in einem Modell für menschliche Mastzellen namens „rat basophilic leukemic cells“ sowie in humanen Basophilen [5]. Dies erklärt, warum die Therapie mit Ciclosporin rasch und sehr deutlich den mit der entzündlichen Dermatose einhergehenden Juckreiz verbessern kann. In einer eigenen Studie konnten wir zeigen, dass die Zahl der Bluteosinophilen in Psoriasis-Patienten unter Ciclosporin-Therapie innerhalb 1 Woche signifikant abfällt. Dies geht einher mit einer Verbesserung des Psoriasis-Area and Severity Index (PASI) [6].

Pharmakokinetik

Ciclosporin erreicht den maximalen Plasmaspiegel nach 2–6 Stunden und weist eine Plasma-Halbwertszeit von etwa 12–15 Stunden auf. Diese bildet die Grundlage für die 2-mal tägliche Dosierung [1]. Wird morgens und abends eine unterschiedliche Dosis gegeben, so sollte die höhere Dosis am Abend angewendet werden, um subjektive Nebenwirkungen in den Schlaf zu verlegen. Einige Patienten kommen jedoch auch mit der morgendlichen Einnahme der höheren Dosis zurecht, wie die Erfahrung zeigt.

Für die Ciclosporintherapie von Dermatosen ist im Gegensatz zur Behandlung bei Organtransplantationen keine Messung des Plasmaspiegels notwendig. Die Wirksamkeit von Ciclosporin wird bei Dermatosen vielmehr durch den klinischen Erfolg überwacht. Tritt eine Besserung der Psoriasis ein, liegt der Plasmaspiegel meist bei etwa 90–200 ng/ml.

Nach oraler Gabe wird Ciclosporin vom Cytochrom-Enzym CYP3 A in Enterozyten des intestinalen Epithels metabolisiert. Danach gelangen nur rund 30 % des Ciclosporins über den portalen Kreislauf in die Sinusoide der Leber. Dort metabolisieren es die Hepatozyten weiter, sodass am Ende nur rund 15 % der oral eingenommenen Dosis in der systemischen Zirkulation bioverfügbar sind, um Effekte an der Haut zu bewirken.

Interaktionen

Interaktionen von Ciclosporin mit anderen Arzneimitteln oder mit Nahrungsbestandteilen beruhen zum großen Teil auf Inhibition, Konkurrenz oder Induktion von CYP3 A, was bei der Therapie zu berücksichtigen ist [7] (► **Tab. 2**). So hemmt Naringenin, ein Inhaltsstoff des Grapefruitsaftes, CYP3 A und erhöht dadurch den Wirkspiegel von Ciclosporin bis um das 3-fache. Auch Nifedipin oder Amlodipin, die als Antihypertensiva bei Ciclosporintherapie gegeben werden können, steigern den Blutspiegel. Johanniskraut, welches als Antidepressivum eingenommen wird, ist ein Induktor des CYP3A A-Enzym-Systems und senkt den Ciclosporin-Spiegel. Azol-Antimykotika dagegen erhöhen deutlich den Wirkspiegel von Ciclosporin. Es wurde sogar vorgeschlagen, zur Kostensenkung bei der Prophylaxe der Transplantatabstoßung die Ciclosporindosis zu verringern und stattdessen gleichzeitig Itraconazol zu geben. Diese Vorgehensweise hat sich jedoch nicht durchgesetzt. Darüber hinaus beeinflusst die galenische Darreichung der Ciclosporin-Kapseln die Resorption aus dem Darm, ganz unabhängig von der Nahrung. Entscheidend ist, ob die Plasmakonzentration gleichmäßig und vorhersehbar ist. Generika sollten daher neben einem günstigen Preis auch unbedingt über die gleiche Resorption wie der Originator von Ciclosporin verfügen und in der Lage sein, den gleichen Plasmaspiegel zu erzielen.

► **Tab. 2** Veränderung des Ciclosporin-Spiegels durch Substrate, Inhibitoren und Induktoren von CYP3A4 (Auswahl) [7].

CYP3A4-Substrate	CYP3A4-Inhibitoren	CYP3A4-Induktoren
<ul style="list-style-type: none"> • Kalziumkanalblocker <ul style="list-style-type: none"> – Diltiazem – Nifedipin – Verapamil • Benzodiazepine • Statine <ul style="list-style-type: none"> – Atorvastatin – Lovastatin • Makrolidantibiotika • Anti-HIV-Agentien • Losartan • Sildenafil 	<ul style="list-style-type: none"> • Kalziumkanalblocker <ul style="list-style-type: none"> – Diltiazem – Verapamil • Azol-Antimykotika <ul style="list-style-type: none"> – Itraconazol – Ketoconazol • Macrolid-Antibiotika <ul style="list-style-type: none"> – Clarithromycin – Erythromycin • Anti-HIV-Agentien <ul style="list-style-type: none"> – Indinavir u. a. • Andere <ul style="list-style-type: none"> – Grapefruitsaft 	<ul style="list-style-type: none"> • Rifampicin • Antikonvulsiva <ul style="list-style-type: none"> – Carbamazepin – Phenytoin • Anti-HIV-Agentien <ul style="list-style-type: none"> – Efavirenz – Nevirapine • Andere <ul style="list-style-type: none"> – Johanniskraut

Indikationen von Ciclosporin in der Dermatologie

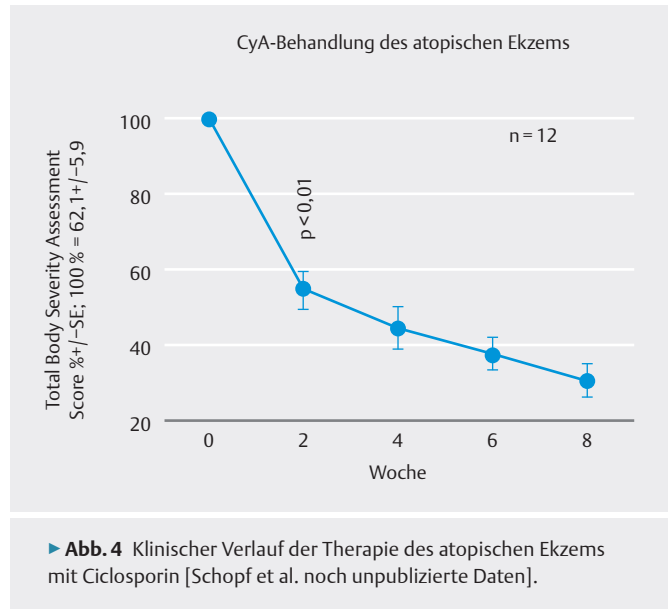
Ciclosporin ist für die Indikationen Psoriasis und atopisches Ekzem zugelassen und wird hier in Leitlinien und Behandlungspfaden empfohlen [1, 2, 8, 9]. Daneben kommt es auch in anderen Indikationen zu Einsatz, die strenggenommen als off-label gelten. Hier wird Ciclosporin oftmals als Heilversuch angewendet, wenn die Standardtherapien nicht ausreichend wirksam sind oder nicht vertragen werden.

Zu den dermatologischen Indikationen ohne explizite Zulassung für Ciclosporin zählen beispielsweise:

- Pustulosis palmaris et plantaris (PPP)
- Psoriasis pustulosa palmoplantaris
- Psoriasis-Arthritis (PsA)
- Handekzem
- Prurigo nodularis
- Lichen ruber planus
- Lichen planopilaris
- frontale fibrosierende Alopezie Kossard

Andere wichtige Indikationen mit erfolgreichen Fallberichten, aber bisher ohne Zulassung für Ciclosporin sind diese:

- Morbus Behçet (M. Behçet),
- Keratoconjunctivitis sicca,
- Pyoderma gangraenosum,
- chronisch-aktinische Dermatitis,
- Morbus Hailey-Hailey (M. Hailey-Hailey),
- lokalisierte Sklerodermie (disabling scleroderma),
- Granuloma an(n)ulare disseminatum,
- Steven Johnson Syndrom/Toxische epidermale Nekrolyse (TEN),
- mögliche Mumps-Orchitis mit nachfolgender Azoospermie

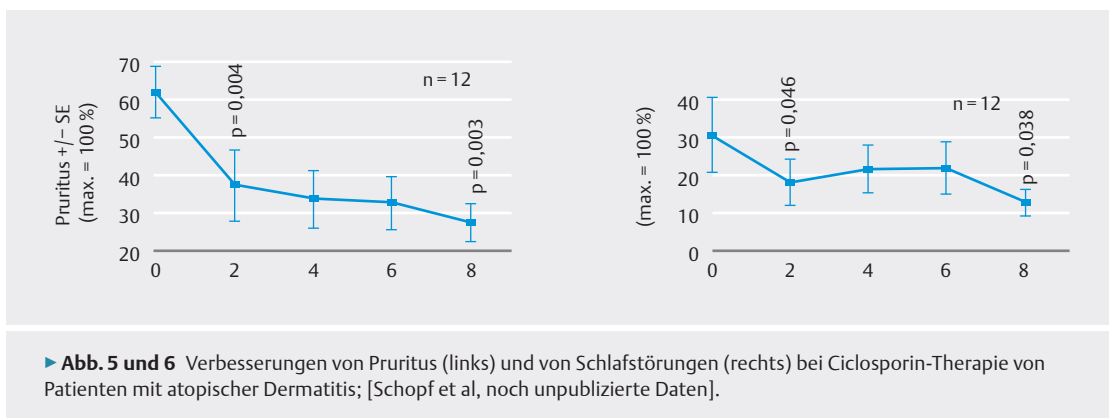


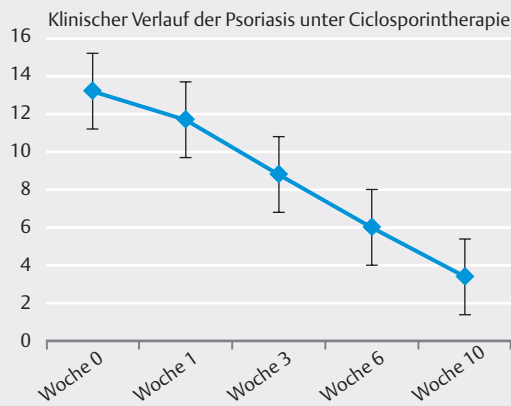
Dermatologische Indikationen mit Zulassung für Ciclosporin

Atopische Dermatitis/Atopisches Ekzem/ Neurodermitis

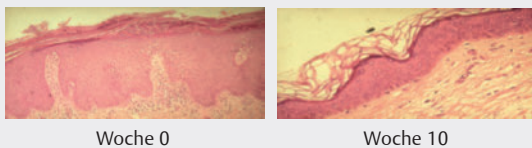
Zu den dramatischen Effekten von Ciclosporin gehört der Therapieerfolg bei atopischem Ekzem. Immer wenn eine Lokalthherapie nicht ausreicht, besteht hier die Option der Ciclosporin-Gabe. Ähnlich wie bei Psoriasis, hilft Ciclosporin auch hier in ausgezeichneter Weise: Schon in einer 8-wöchigen Behandlung ist im Durchschnitt eine 70%ige Besserung zu erzielen, wie eigene Untersuchungen zeigen. Auch belastende Symptome wie Juckreiz und Schlafstörung werden entsprechend stark gelindert; dies ist für die betroffenen Patienten eine sehr große Erleichterung (► **Abb. 5** und **6**).

Unsere Erfahrungen zeigen, dass bei Patienten mit atopischem Ekzem oftmals eine etwas höhere Ciclosporindosis erforderlich ist als bei Psoriasis-Patienten. Bewährt haben sich bspw. 2-mal tgl. 150 mg. Diese Be-





► **Abb. 7** Klinischer Verlauf der Psoriasis unter Ciclosporin-Therapie [10]. Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ± SE; n = 21



Woche 0

Woche 10

© Prof. Dr. med.
Rudolf E. Schopf,
Mainz

► **Abb. 8 und 9** Ciclosporintherapie bei Psoriasis, histologischer Schnitt, HE-Färbung, läsionale Haut × 40; Befund zu Therapiebeginn (links) und nach 10-wöchiger Therapie (rechts).

obachtungen werden bestätigt durch Berichte von Patienten, bei denen schon nach dem Auslassen einer Tagesdosis wieder verstärkt Symptome wie Juckreiz und Hautläsionen einsetzen. Dennoch soll auch beim atopischen Ekzem immer die niedrigste effektive Dosis verordnet werden. Manche Patienten sind auf die Behandlung über Monate hin angewiesen; hier ist ein regelmäßige Therapiemonitoring bedeutsam.

Das atopische Handekzem sowie Prurigo nodularis – beide stellen letztlich Varianten des atopischen Ekzems dar – können bei Versagen der Standardtherapien ebenfalls mit Ciclosporin behandelt und dadurch oft deutlich gebessert werden.

Psoriasis vulgaris/Plaque-Psoriasis

Bei Psoriasis gilt Ciclosporin als der Goldstandard der oralen medikamentösen Therapie. Der in den meisten Fällen schnelle Wirkungseintritt überrascht immer wieder Patienten und Ärzte. Besonders bei höherer Dosierung, z. B. 2-mal tgl. 200 mg, tritt meist innerhalb 1 Woche eine dramatische Besserung ein.

Es wurde gezeigt, dass Ciclosporin einer Behandlung mit Methotrexat p. o. ebenbürtig ist, jedoch fanden sich unter Ciclosporin weniger (hepatische) Nebenwir-

kungen [10]. Die folgende Grafik zeigt die Besserung der Psoriasis nach 10 Wochen in einer Studie mit 21 Patienten, die mit einer mittleren Dosis von 3 mg/kg KG behandelt wurden (► **Abb. 7**). Histologische Schnitte bestätigen die Normalisierung der Haut. (► **Abb. 8 und 9**) Diese Befunde belegen eindrücklich den therapeutischen Effekt von Ciclosporin auf die Psoriasis. Ciclosporin steht somit keineswegs einer Therapie mit modernen Biologika nach. Im Gegenteil: Es wäre wünschenswert, dass alle eingesetzten Biologika einen so hohen Wirkungsgrad aufwiesen.

Weiterhin kann Ciclosporin – zumindest kurz- oder mittelfristig – als Zusatztherapie bei ungenügendem therapeutischem Ansprechen auf eine Biologika-Therapie gegeben werden, etwa bei einer Anti-TNF- α -Therapie.

Die beschriebenen Befunde zeigen deutlich den guten Effekt von Ciclosporin bei Psoriasis vulgaris. Die Therapieerfolge von Ciclosporin beschränken sich jedoch nicht nur auf die Haut, auch die Psoriasis-Arthritis kann damit gebessert werden, wie der nächste Abschnitt zeigt.

Dermatologische Indikationen ohne spezifische Zulassung von Ciclosporin

Psoriasis-Arthritis

Wir konnten in einer multizentrischen Studie zeigen, dass eine 24-wöchige Ciclosporin-Therapie die Befunde bei Psoriasis-Arthritis um 50 % verbesserte: Sowohl der Gelenkschmerz, gemessen anhand des Ritchie-Index, als auch der Schwellungsindex besserten sich bei einer täglichen Dosis von 2,5 mg/kg KG um die Hälfte. Der PASI ging sogar um 70 % zurück. Der mediane diastolische Blutdruck stieg von 84 auf 87 mmHg an, der Kreatininwert von 0,91 auf 1,03 mg/dl [11]. Ciclosporin kann somit bei Psoriasis-Arthritis als Basismedikation neben Substanzen wie Methotrexat, Leflunomid oder Sulfasalazin eingesetzt werden.

Psoriasis pustulosa

Auch autoinflammatorische Sonderformen der Psoriasis wie die Psoriasis pustulosa, Acrodermatitis suppurativa Hallopeau und Psoriasis pustulosa palmoplantaris (PPP, ► **Abb. 10**) können erfolgreich mit Ciclosporin behandelt werden. Insbesondere die Patienten mit PPP benötigen im Allgemeinen eine niedrige Ciclosporin-Dosis von etwa 1,25 mg/kg und weniger. Nach kurzer Erfahrung können sich die Patienten die Dosis selbst titrieren. Kreatininanstiege sind dabei nicht zu befürchten, was besonders bei den älteren (meist weiblichen) Patienten wichtig ist.



© Prof. Dr. med. Rudolf E. Schopf, Mainz

► **Abb. 10** Psoriasis pustulosa palmoplantaris. Hier gilt Ciclosporin p. o. als Therapie der Wahl.

Urtikaria

Es ist auch möglich, anderweitig nicht ausreichend therapierbare Formen von Urtikaria mit Ciclosporin zu behandeln. Dazu liegt eine Doppelblindstudie vor [12]. Grundlage für diese Indikation ist der Wirkmechanismus von Ciclosporin, genauer: die Hemmung der De-granulation von Mastzellen.

Lichen ruber planus

Lichenoide Dermatitiden zählen ebenfalls zu den auf Ciclosporin gut ansprechenden Dermatosen. Nach eigener Erfahrung bedürfen diese Indikationen meist einer eher geringeren Dosis, z. B. 2,5 oder 1,25 mg/kg oder weniger.

Folgende Ausdrucksformen des Lichen ruber planus können mit Ciclosporin gut behandelt werden:

- Lichen ruber planus exanthematicus
- oraler Schleimhautbefall [13],
- Lichen ruber planus actinicus (► **Abb. 11**),
- Nagelbefall [14],
- Lichen planopilaris/follicularis,
- frontale fibrosierende Alopezie Kossard

Der orale Schleimhautbefall kann neben Ciclosporin-Kapseln auch mit Ciclosporin-Suspension behandelt werden.



© Prof. Dr. med. Rudolf E. Schopf, Mainz

► **Abb. 11** Lichen ruber planus actinicus, 41-jähriger Patient.

In Bezug auf Nagelbefall konnten wir eine Flugbegleiterin, die aufgrund der starken Läsionen arbeitsunfähig geschrieben war, bis zur Erscheinungsfreiheit behandeln, sodass sie wieder ihren Dienst an Bord verrichten konnte [14].

Bei Lichen planopilaris/frontaler fibrosierender Alopezie Kossard, welche meistens nach dem 50. Lebensjahr auftreten, wirken oftmals bereits 100 mg/d Ciclosporin morbestatisch. Bei dieser Dosis tritt praktisch kein Anstieg von Kreatinin oder Blutdruck auf. Die mögliche Nebenwirkung einer Hypertrichose ist hierbei im Kopfbereich sogar erwünscht.

M. Behçet

Hier liegen ebenfalls gute Erfahrungen zur Wirksamkeit vor [15]. 14 von 16 Patienten zeigten in einer Studie eine komplette klinische Remission. Bei anderweitig schwer behandelbaren Läsionen ist daher eine Therapie mit Ciclosporin zu erwägen. Es besteht für Ciclosporin eine Zulassung für Behçet-Uveitis mit wiederholtem entzündlichen Retinabefall bei Patienten ohne neurologische Manifestation.

Keratokonjunctivitis sicca

Seit 2015 ist eine wässrige Suspension als Ciclosporinlösung zur Behandlung der Keratokonjunctivitis sicca zugelassen. Dies ist bemerkenswert, da Ciclosporin nur in Alkoholen und Ether löslich ist und topisch aufgrund des hohen Molekulargewichts nicht penetriert. Die besonderen anatomischen Verhältnisse am Auge ermöglichen wohl hier die lokale Wirkung.

Pyoderma gangraenosum

Dieses Krankheitsbild zählt zu den sehr gut auf Ciclosporin ansprechenden Dermatosen [16]. Die notwendige Therapiedauer beträgt meist mehrere Monate, was ein entsprechendes Monitoring und eine gründliche Voruntersuchung des Patienten erfordert, um nicht eine womöglich bestehende Hypertonie zu aggravieren.

Chronisch aktinische Dermatitis/ chronisches Lichtekzem

Wir selbst haben damit bei einem 63-jährigen Patienten einen guten Behandlungserfolg erzielt. Es liegen auch weitere Mitteilungen über die erfolgreiche Therapie mit Ciclosporin vor [17].

M. Hailey-Hailey

Bei Versagen der Lokalthherapie kann auch ein Patient mit M. Hailey-Hailey erfolgreich mit Ciclosporin behandelt werden [18].

Lokalisierte Sklerodermie (disabling scleroderma)

Es liegt ein Bericht über die erfolgreiche Therapie mit Ciclosporin bei 2 Patienten vor [19].

Granuloma an(n)ulare disseminatum

Bei dieser schwer zu behandelnden Dermatose werden rund 20 verschiedene Therapiemöglichkeiten beschrieben. Unter anderem liegt eine Mitteilung über die erfolgreiche Ciclosporin-Behandlung von 4 Patienten mit dieser Diagnose vor [20].

Steven-Johnson-Syndrom (SJS)/toxische epidermale Nekrolyse (TEN)

Beim SJS/TEN handelt es sich um seltene, potenziell fatale Erkrankungen, die durch ausgedehnte Haut- und Schleimhautnekrosen mit Ablösung der Haut einhergehen. Als Pathogenese wird das Abtöten von Epidermiszellen durch immunologische Vorgänge (sog. programmierter Zelltod) angenommen. Bis vor kurzem war die konventionelle Therapie begrenzt auf unterstützende Behandlung und intravenöse (i. v.) Gabe von Kortikosteroiden. In einer neueren Studie wurden 14 Patienten mit Ciclosporin intravenös behandelt, Kontrolle waren 43 Patienten, die i. v. Kortikosteroide erhielten. Die Studie zeigt, dass der Klinikaufenthalt in der Ciclosporin-Gruppe kürzer war. Bei den mit Ciclosporin behandelten Patienten sistierte die Krankheit innerhalb von 2 Tagen, das heißt, es traten keine neuen Ablösungen der Epidermis mehr auf. In der Kortikosteroidgruppe dagegen war dies erst nach rund 6 Tagen der Fall. Ciclosporin war somit wirksam und es wurde gut vertragen in dieser Studie zum Management von SJS/TEN [21]. Die Studie untermauert außerdem die vermutete Pathogenese.

Für die tägliche Praxis bedeutsame Nebenwirkungen

Als klinisch relevante Nebenwirkung von Ciclosporin ist die Hypertrichose zu nennen, diese stellt ein kosmetisches Problem dar. Auf der anderen Seite kann das vermehrte Haarwachstum vorteilhaft sein, etwa bei der (Off-Label-) Ciclosporin-Therapie von Patienten mit Lichen planopilaris.

Viele Patienten berichten über ein Brennen im palmo-plantar-Bereich, welches jedoch bei Dosisreduktion i. d. R. verschwindet. Möglich sind auch Knöchelödeme.

Wir selbst haben Psoriasis-Patienten mit niedrig dosierter Ciclosporin-Langzeittherapie über 6 Jahre hinsichtlich des Verlaufs von Kreatininspiegel und Blutdruck untersucht. Bei Auswahl sonst gesunder Patienten konn-

ten wir erstaunlicherweise keine Verschlechterung selbst während einer so langen Therapiedauer feststellen. Dies zeigt, dass jüngere, sonst gesunde Patienten ohne weitere Medikamenteneinnahme eine sorgfältig kontrollierte Therapie mit Ciclosporin gut tolerieren.

Unter Langzeittherapie über 5 Jahre ist das Risiko für ein Plattenepithelkarzinom 6-fach erhöht, dies ist zu berücksichtigen. Auch schon nach 2 Jahren zeigen die Patienten ein erhöhtes Risiko. Zusätzlich trägt die UV-Licht-Exposition zur Erhöhung des Risikos bei, etwa bei Psoralen-UV-A-Therapie (PUVA) [22]. Wir selbst hatten bei etwa 60 Patienten unter Langzeitbehandlung mit Ciclosporin über 5 Jahre einen Fall von Plattenepithelkarzinom; dieses konnte erfolgreich exzidiert werden. Das unterstreicht nochmals, dass der Patient auf konsequenten Sonnenschutz achten soll. Bei Urlaubsaufenthalten an der Sonne soll, falls möglich, die Therapie mit Ciclosporin unterbrochen werden.

Zu den bedeutsamen Nebenwirkungen von Ciclosporin zählt die Gingivahyperplasie (► **Abb. 10**). Ihr Auftreten kann ein Absetzen des Präparats erfordern. Es kann vorkommen, dass Zähne locker werden; eine entsprechende parodontale Behandlung ist dann unerlässlich.

Es trifft zu, dass die Einnahme von Ciclosporin auf kurze Zeit begrenzt bleiben soll. Es liegen Empfehlungen über ein Limit 3 Monaten bis hin zu 1 oder 2 Jahren vor. Wenn ein Patient die Therapie gut verträgt und keine erkennbaren schädlichen Nebenwirkungen aufweist und unter entsprechender Kontrolle ist sicherlich auch eine Therapie über längere Zeiträume möglich.

Ciclosporin in der Schwangerschaft

Ciclosporin hat einen starken therapeutischen Effekt, weist aber dabei erstaunlicherweise keine teratogene Wirkung auf. Es ist somit bei schweren Formen der Pso-



© Prof. Dr. med. Rudolf E. Schopf, Mainz

► **Abb. 12** Gingivahyperplasie bei 40-jähriger Patientin, 2 Monate nach Ciclosporin-Therapie wegen Psoriasis vulgaris.

riasis in der Schwangerschaft als Therapie geeignet und gilt hier als die sicherste oral verfügbare Behandlung. Beim atopischen Ekzem liegt in der Schwangerschaft meist keine so ausgedehnte Symptomatik vor, dass eine systemische Therapie erforderlich wäre. Dennoch muss das Risiko einer schweren Dermatose auf das Befinden der Schwangeren grundsätzlich berücksichtigt werden.

Exkurs: Ciclosporin und männliche Fertilität

Wir behandelten einen Psoriasispatienten mit Ciclosporin. Dieser Patient galt ursprünglich als nicht zeugungsfähig wegen Azoospermie. Sechs Monate nach Therapiebeginn mit Ciclosporin berichtete der Patient jedoch, dass seine Frau zum 2. Mal schwanger geworden sei. Sie hatte bereits zuvor nach artifizierlicher Befruchtung mit Fremdsperma ein gesundes Kind geboren. Der Patient legte entsprechende Spermioogramme aus seiner Anamnese vor, die in einem Kinderwunschzentrum erstellt worden waren und die Azoospermie bestätigten. Ein nunmehr veranlasstes aktuelles Spermioogramm zeigte indes eine Normo-Zoospermie. Wir prüften den Mumps-Antikörperstatus, dieser war positiv: Der Patient wies IgG-Antikörper auf. Nach Geburt des Kindes zeigte ein genetisches Gutachten auf DNA-Basis, dass der Patient in der Tat der biologische Vater des Kindes war. Die unvermutet eingetretene Fertilität werten wir als Ausdruck einer durchlebten Autoimmun-Orchitis, die durch Ciclosporin behoben werden konnte [3]. Weitere Untersuchungen hierzu sind erforderlich; wir halten dies für vielversprechend.

Literatur

- [1] Fachinformation Deximune®, Stand: Oktober 2015
- [2] Nast A, Amelunxen L, Augustin M et al. S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, Update 2017, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/013-001.html>, zuletzt aufgerufen am 09.06.2018
- [3] Schopf R. *J Invest Dermatol* 2017; 137: S68, Abstract 396
- [4] Mueller W, Herrmann B. *N Engl J Med* 1979; 301: 555
- [5] Hultsch T, Rodriguez JL, Kaliner MA et al. *C. J Immunol* 1990; 144: 2659–2664
- [6] Schopf RE, Hultsch T, Lotz J et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998; 11: 234–239
- [7] Wilkinson GR. *N Engl J Med* 2005; 352: 2211–2221
- [8] Heratizadeh A et al. S2k-Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem, atopische Dermatitis], <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/013-027.html>, zuletzt aufgerufen am 25.07.2018
- [9] von Kiedrowski R, Dirschka T, Kurzen H et al., Praxisnaher Behandlungspfad Psoriasis vulgaris, https://www.praxis-kiedrowski.de/files/2016_behandlungspfad_psoriasis.pdf, zuletzt aufgerufen am 25.07.2018
- [10] Heydendael VM, Spuls PI, Opmeer BC et al. *N Engl J Med* 2003; 349: 658–665

FAZIT UND AUSBLICK

Bei Kenntnis von Wirkmechanismus und Nebenwirkungen können zahlreiche dermatologische Erkrankungen in verantwortungsvoller Weise mit Ciclosporin erfolgreich behandelt werden. Die Darlegung hier verdeutlicht die ungeahnten Therapiemöglichkeiten von Ciclosporin in der Dermatologie, die man sich nie vorgestellt hätte. Der Arzt, der etwa einen Patienten mit Psoriasis oder atopischem Ekzem mit Ciclosporin therapiert, ist immer wieder überrascht und fasziniert von der guten Wirkung. Und so bleiben die Patienten dem Arzt erfahrungsgemäß über lange Zeit hin treu und verlangen nach einem neuen Rezept für Ciclosporin.

- [11] Mahrle G, Schulze HJ, Brautigam M et al. *Br J Dermatol* 1996; 135: 752–757
- [12] Vena GA, Cassano N, Colombo D et al. *C J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 705–709
- [13] Ho VC, Gupta AK, Ellis CN et al. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 64–68
- [14] Butsch F, Jetter A, Schopf RE. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014; 12: 724–725
- [15] Pacor ML, Biasi D, Lunardi C et al. *Clin Rheumatol* 1994; 13: 224–227
- [16] Elgart G, Stover P, Larson K et al. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 83–86
- [17] Paquet P, Pierard GE. *Ann Dermatol Venereol* 2001; 128: 42–45
- [18] Berth-Jones J, Smith SG, Graham-Brown RA. *Clin Exp Dermatol* 1995; 20: 70–72
- [19] Peter RU, Ruzicka T, Eckert F. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1420–1421
- [20] Spadino S, Altomare A, Cainelli C et al. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2006; 19: 433–438
- [21] Shah R, Droshinsky D. [Abstract] *J Invest Dermatol* 2018; 138; 55 Supplement 1, S85
- [22] Paul CF, Ho VC, McGeown C et al. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 211–216

PFLICHTTEXT FÜR FACHKREISE

Deximune® 25 mg/50 mg/100 mg Weichkapseln

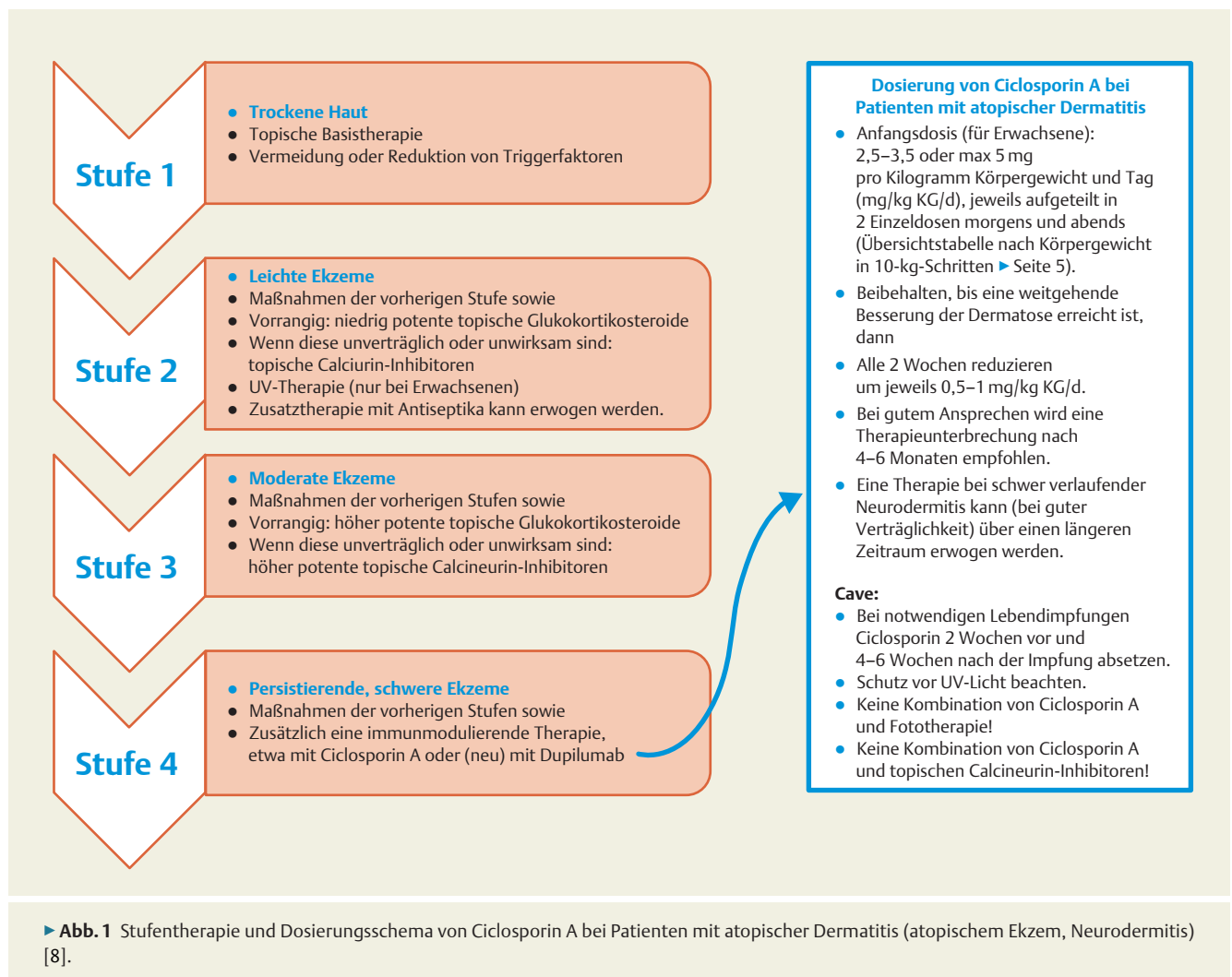
Wirkst.: Ciclosporin **Zus.:** 1 WKAP enth. 25/50/100 mg Ciclosporin. **Sonst. Bestandt.:** Polysorbat 20, Sorbitanoleat, (3-sn-Phosphatidyl)cholin (Soja), Glyceroltridecanoat, Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph.Eur.), Ethyllactat o.w.A.; **WKAP:** Gelatine, Glycerol, Eisen(II,III)-oxid (E172), Titandioxid (E171), Gereinigtes Wasser. **Anw.:** *Organtransplantation:* Prophylaxe einer Abstoßung allogener Transplant. n. Organtransplant. Beh. ein. zellulären Transplantatabstoßung b. Pat., die zuvor ber. and. Immunsuppressiva erh. haben. *Knochenmarktransplantation:* Prophylaxe einer Transplantatabstoßung n. allogener Knochenmark- u. Stammzelltransplantation. Prophylaxe oder Beh. einer Graft-versus-Host-Disease (GvHD). *Endogene Uveitis:* Beh. einer Uveitis intermedia o. posterior nichtinfekt. Ätiologie m. Erblindungsgefahr b. Pat., b. denen eine herkömml. Ther. nicht angesprochen o. nicht tolerierbare Nebenw. verursa. hat. Beh. einer Behget-Uveitis m. wiederh. entz. Retinabefall b. Pat. o. neurologische Manifestation. *Nephrotisches Syndrom:* Steroidabh. u. steroidresist. nephr. Syndr. i. d. F. primärer glomerulärer Krankh. wie Minimal-Change-Nephropathie, fokale u. segmentale Glomerulosklerose o. membranöse Glomerulonephritis. Induktion u. Aufrechterh. einer Remission. Aufrechterh. einer steroidinduz. Remission, kann so ein Absetzen v. Steroiden ermögl. *Rheumatoide Arthritis:* Beh. v. schw., akt. rheumatoider Arthritis. *Psoriasis:* Beh. v. schw. Psoriasis b. Pat., b. denen eine herkömml. Therapie nicht geeignet o. nicht wirks. ist. *Atopische Dermatitis:* Pat. m. schw. atopischer Dermatitis, falls eine systemische Therapie erforderl. ist. **Gegenanz.:** Überempfindl. geg. Ciclosporin, Erdnuss, Soja od. ein. der sonst. Bestandt.; Komb. m. Prod., die *Hypericum perforatum* enth.; Komb. m. Arzneim., die Substr d. Multidrug-Efflux-Transporter P-Glycoproteins o. der Organo-Anion-Transporter-Proteine (OATP) sind u. für die erh. Plasmakonz. m. schw. u./o. Lebensbedrohl. Ereig. verb. sind, z. B. Bosentan, Dabigatran- Etxilat und Aliskiren. **Wechselw.:** Ciclosporin erh. d. Exposition von HMG-CoA-Reduktase-Inhib. (Statine). Wenn gleichz. m. Ciclosporin verab., sollte d. Dos. v. Statinen reduz. bzw. die gleichz. Anw. bestim. Statine soll. vermied. werden. Die gleichz. Anw. v. Ciclosporin u. Tacrolimus sollte aufgr. des Risik. einer Nephrotoxizität u. einer pharmakokin. Wechselw. über CYP3A4 und/oder P-gp verm. werd. **Schwangersch. u. Stillzeit:** Frauen, die mit *Deximune* behand. werd., sollt. nicht stillen, da *Deximune* möglicherw. schwerwie. Nebenw. bei gestil. Neugeborenen/ Säuglingen verursa. kann. **Nebenw.:** *Infekt. u. parasit. Erkrank.:* B. Pat. mit einer immunsuppr. Ther., einschl. Ciclosporin u. Ciclosporin-haltiger Ther., best. ein erh. Risiko f. Infekt. die zur Reaktivierung einer Polyomavirus-Infekt. u. zur Polyomavirus-assoz. Nephropathie (PVAN) o. einer JC-Virus-assoz. progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML) führen können. Es wurd. Fälle m. schwerw. u./o. tödl. Ausgang ber. *gutart., bösart. u. unspez. Neubildungen (einschl. Zyst. u. Polyp.):* B. Pat. m. einer immunsuppr. Ther., einschl. Ciclosporin u. Ciclosporin-haltiger Ther., besteht ein erh. Risiko f. d. Entw. v. Lymphomen o. lymphoproliferativen Erkr. u. and. Malignome, insbes. solcher d. Haut. Die Häufigk. solch. Malignome erh. sich m. d. Intensität u. Dauer d. Ther. Einige Malign. können tödl. verl. *Erkrank. d. Blutes u. Lymphs.:* **Häufig:** Leukopenie; **Gelegentl.:** Anämie, Thrombozytopenie; **Selt:** mikroangiopath. hämolyt. Anämie, hämolyt.-uräm. Syndr.; **Nicht bek.:** thrombot. Mikroangiopathie, thrombot. thrombozytopen. Purpura; **Stoffwech.-u. Ernährungsstör.:** **Sehr häufig:** Hyperlipidämie; **Häufig:** Hyperglykämie, Anorexie, Hyperurik-, Hyperkali-, Hypomagnesiämie; *Erkrank. d. Nervensyst.:* **Sehr häufig:** Tremor, Kopfschm.; **Häufig:** Konvulsionen, Parästhesien; **Gelegentl.:** Enzephalopathie einschl. posterior. revers. Enzephalopathiesyndrom (PRES), Zeichen u. Sympt. Wie Konvuls., Verwirrth., Desorientierth., vermind. Reaktivität, Agitierth., Schlaflosigk., Sehstör., kortikale Blindh., Koma, Parese, zerebelläre Ataxie; **Selt.:** motor. Polyneuropathie; **Sehr selten:** Ödem d. Sehnervpapille einschl. Papillenödem, m. mögl. Sehstör. in Folge benign. intrakran. Hypertonie.; **Nicht bek.:** Migräne; *Gefäßkrank.:* **Sehr häufig:** Hypertonie; **Häufig:** Flush; *Erkrank. d. Gastroint.-trakts:* **Häufig:** Übelk., Erbr., Bauchbeschw./-schm., Diarrhö, Gingivahyperpl., Magenulcera; **Selt.:** Pankreat.; *Leber- u. Gallenerkrank.:* **Häufig:** Anorm. Leberfunkt.; **Nicht bek.:** Hepatotoxizität u. Leberschäden einschl. Cholestase, Gelbsucht, Hepatitis u. Leberversagen, in einig. Fällen m. tödl. Ausg.; *Erkrank. d. Haut u. d. Unterh.-zelligew.:* **Sehr häufig:** Hirsutismus; **Häufig:** Akne, Hypertrichosis; **Gelegentl.:** allerg. Ausschlag; *Skelettmusk.-, Bindegew.-u. Knochenerkrank.:* **Häufig:** Muskelkrämpfe, Myalgie; **Selt.:** Muskelschwäche, Myopathie; **Nicht bek.:** Schmerz. d. unt. Extrem.; *Erkrank. d. Nieren u. Harnw.:* **Sehr häufig:** Nierenfunkt.-stör.; *Erkrank. d. Geschl.-org. u. d. Brustdr.:* **Selt.:** Menstruat.-stör., Gynäkomastie; *Allg. Erkrank. u. Beschw. a. Verabreich.-ort:* **Häufig:** Fieber, Müdigk.; **Gelegentl.:** Ödeme, Gewichtszun.; *Andere Nebenwirk., aus d. Erf. nach Markteinf.:* Es lieg. Berichte sow. Spontanmeld. ü. Hepatotox. u. Lebersch., einschl. Cholestase, Gelbsucht, Hepatitis u. Lebervers., b. m. Ciclosporin beh. Pat. vor. Die meisten Meld. betr. Pat. m. signifk. Begleitkrankh., Grundkrankh. u. and. Begleitfakt. w. infekt. Komplik. u. Begleitmedik. m. hepatotox. Potenz. In einig. Fällen, v. a. b. Transplantatpat., wurde ein tödl. Ausgang beschr.; *Akute u. chr. Nephrotoxizität:* B. Pat. m. ein. Therapie m. ein. Calcineurin-Inhibitor (CNI), einschl. Ciclosporin u. Ciclosporin-haltiger Ther., best. ein erh. Risiko f. ak. o. chron. Nephrotoxizität. Es gibt Ber. a. klin. Stud. u. aus d. Erf. n. Markteinf. in Verb. m. d. Anw. v. *Deximune*. In Fällen v. ak. Nephrotoxizität wurden Stör. d. Ionen-Homöostase, wie Hyperkali-, Hypomagnesi- u. Hyperurikämie, ber. Fälle, die chron. morph. Veränd. beschr., umf. Arteriolehyalinose, tubul. Atrophie u. interstit. Fibrose.; *Schmerzen d. unt. Extremitäten:* In vereinz. Fällen wurden Schmerzen i. d. unt. Extrem. in Verb. m. Ciclosporin ber. Diese wurden auch als Teil d. Calcineurin-Inhibitor-induz. Schmerzsyndr. (Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome/CIPS) beob.; **Warnhinw.:** Enthält Ethyllactat, (3-sn-Phosphatidyl)cholin (Soja) u. Macrogolglycerolhydroxystearat **Weit. Hinw.:** s. Fach-/Gebr.-info.; **Verschreib.-pfl.;** **Stand:** 08/2018 **Pharmaz. Untern.:** Dexcel® Pharma GmbH, Carl-Zeiss-Str. 2, 63755 Alzenau, Telefon: 06023/9480-0, Telefax: 06023/9480-50

therapie card

Ciclosporin

Atopische Dermatitis

Systemtherapie für schwere Erkrankungsformen empfohlen

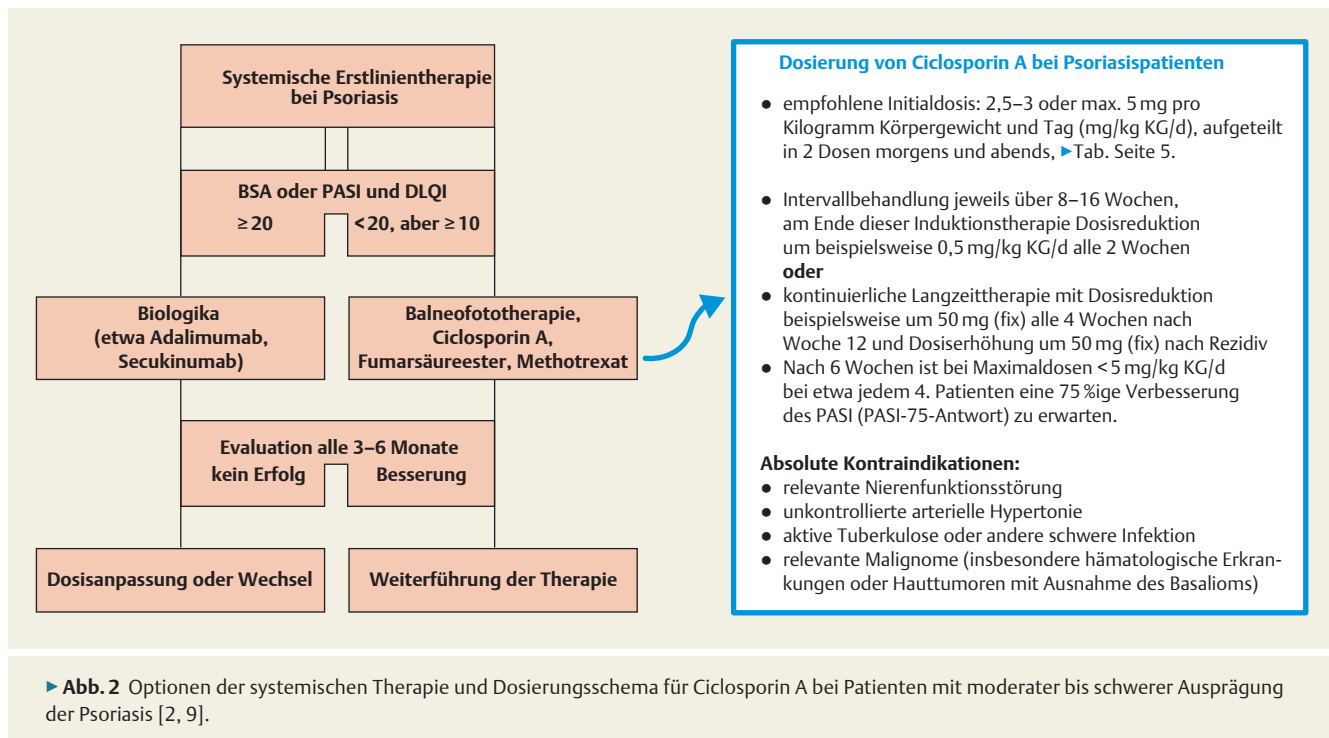


► **Abb. 1** Stufentherapie und Dosierungsschema von Ciclosporin A bei Patienten mit atopischer Dermatitis (atopischem Ekzem, Neurodermitis) [8].

Systemische Therapie bei Psoriasispatienten

Die Starttherapie bei Psoriasis richtet sich leitliniengerecht vor allem nach 3 Parametern:

- dem Psoriasis Area and Severity Index (PASI = betroffene Körperoberfläche und Schwere der Plaques; Werte von 0–72, bester Befund = 0),
- der Body Surface Area (BSA = betroffene Körperoberfläche in %, Werte von 0–100%, bester Befund = 0%) und
- der Lebensqualität laut Dermatology Life Quality Index (DLQI, Werte von 0 bis 30, bester Befund = 0).
- Liegen alle 3 Werte unter 10, so genügt meist eine topische Therapie.
- Ist dagegen mindestens einer der Werte ≥ 10 , so ist eine systemische Behandlung indiziert, siehe unten.
- Genügt auch diese Erstlinien-Systemtherapie nicht, so kann die Behandlung mit (weiteren) Biologika noch intensiviert werden.
- Im Krankheitsverlauf wird die prozentuale Verbesserung des PASI-Befundes bewertet (PASI-50-, PASI-75- oder auch PASI-90-Antwort) und die Therapie entsprechend angepasst.
- Die Lebensqualität spielt weiterhin bei der Beurteilung des Therapieerfolgs eine wichtige Rolle.



Impressum

therapie card Cyclosporin

Redaktion: Dr. Isabelle Berndt

Eine Sonderpublikation unterstützt von
DEXCEL Pharma GmbH, Alzenau.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierung oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Beilage abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.

© 2018 Georg Thieme Verlag KG, 70469 Stuttgart