

# Ciclosporine

## Synoniemen

Cyclosporine, Neoral, Sandimmune

**Laatst bijgewerkt:**

maandag 9 februari 2015 11:00:00

- Top
- Inleiding
- Doseringsrichtlijnen
- Referentiewaarden
- Spiegelafname
- Interpretatie resultaten
- Toxiciteit
- Achtergrondinformatie
- Interacties
- PK parameters
- Populatiemodellen
- Literatuur
- Colofon
- Bijlage
- Revisie

Geldt voor           doelgroepen: volwassenen en kinderen  
indicatiegebied:ter voorkoming van afstoting na een allogene orgaantransplantatie of  
beenmergtransplantatie en bij autoimmuunziekten

Monstermateriaal   EDTA buis; bepaling in volbloed

Afnametijdstip     meerdere mogelijkheden:

- C2: 2 uur na laatste inname van ciclosporine [1-4]
- dalspiegel, net voor de volgende gift (C0)
- korte curve 0, 2 en evt. 3 uur na laatste inname (voor AUC) [5]

Bewaarcondities   koelkast (2-8°C)

Inzending           Klinisch Farmaceutisch laboratorium / Klinisch Chemisch Laboratorium

Interpretatie       therapeutische concentratie en toxiciteit: zie tabel

## **AUC inschatting bij 2dd doseren, sterk afhankelijk van Tx centrum**

Allogene stamceltransplantatie   AUC (0-12 uur) 6000 µg\*h/l     [15]

Niertransplantaties:               AUC (0-4 uur) 5000 µg\*hr/l     < 16 weken [14]

2000 µg\*hr/l > 16 weken [14]

of AUC (0-12 uur) 5400 µg\*h/l < 6 weken

3250 µg\*h/l > 6 weken

Concentratie bij continue infuus

Beenmergtransplantatie 450 - 550 µg/l Immunoassay (FPIA, TDx) [7]

270 - 330 µg/l LC-MS/MS en HPLC [8]

## **C2 (sterk afhankelijk van transplantatiecentrum)**

Hart-long/levertransplantaties: 850-1400 µg/l < 3 maanden [7]

300-600 µg/l > 3 maanden [7]

Niertransplantaties: >1500 µg/l 1-3 maanden [1]

1200 µg/l 3-6 maanden [1]

1000 µg/l 6-12 maanden [1]

700-900 µg/l > 1 jaar [1;8]

## **C0**

Hart-long/levertransplantaties: 350-450 µg/l 1-2 maanden [12; 13]

250-350 µg/l > 2 maanden [12; 13]

170-240 µg/l > 6 maanden [12; 13]

Niertransplantaties: 250-350 µg/l < 6 maanden [12;13]

100-200 µg/l > 6 maanden [12;13]

Beenmergtransplantaties:	200-400 µg/l	1-2 maanden [11]
	> 150 µg/l	> 2 maanden [12;13]
Ziekte van Crohn	150-250 µg/l	[9]
Nefrotisch syndroom:	100-200 µg/l	[10]
Toxiciteit, algemeen:	> 400 µg/l	

## Inleiding

Ciclosporine is een immunosuppressivum dat wordt gebruikt als profylaxe van afstoting van getransplanteerde organen (nier, lever, hart, hart-long, long, pancreas) en profylaxe en behandeling van graft versus host disease na allogene stamceltransplantatie, steroïd-resistent nefrotisch syndroom, ernstige therapieresistente colitis ulcerosa, ernstige actieve reumatoïde artritis ernstige psoriasis, ernstige therapieresistente atopische dermatitis en ernstig constitutioneel eczeem. Bloedspiegelbepalingen zijn noodzakelijk omdat ciclosporine een interindividueel sterk variabele absorptie en eliminatie heeft en vanwege het smalle therapeutische venster. De biologische beschikbaarheid van Neoral® drank is minder variabel dan die van de capsules. Bij de keuze voor een generiek preparaat is het van belang om geen farmaceutische substitutie zonder vervolgcontrole toe te passen vanwege de mogelijk klinisch relevante onderlinge verschillen in biologische beschikbaarheid en afgifte eigenschappen.

## Doseringsrichtlijnen

### Oraal [16]:

voorkoming afstoting orgaantransplantaat

aanvangsdosis (1-2 weken)

volwassenen en kinderen 10-15 mg/kg lich. gewicht in 2 doses

onderhoudsdosering

volwassenen en kinderen 2-6 mg/kg lich. gewicht in 2 doses

voorkoming afstotingsreactie na beenmergtransplantaties en profylaxe graft versus host disease

aanvangsdosis (3-6 maanden)

volwassenen en kinderen 12,5-15 mg/kg lich. gewicht in 2 doses

3,5 mg/kg lich. gewicht tweemaal daags [17]

onderhoudsdosering

volwassenen en kinderen geleidelijk verlagen en stopzetten

### **Intraveneus[16]:**

voorkoming afstoting orgaantransplantaat

aanvangsdosis (1-2 weken)

volwassenen en kinderen 3,3-5 mg/kg lich. gewicht continu

onderhoudsdosering

volwassenen en kinderen 1-3 mg/kg lich. gewicht continu

voorkoming afstotingsreactie na beenmergtransplantaties en profylaxe graft versus host disease

aanvangsdosis (2 weken)

volwassenen en kinderen 3-5 mg/kg lich. gewicht continu [7]

3-5 mg/kg lich gewicht tweemaal daags [18]

onderhoudsdosering

volwassenen en kinderen oraal

### **Referentiewaarden**

-

### **Spiegelafname**

Een spiegel kan worden afgenomen net voor de volgende gift (dalspiegel, C0) of twee uur na de gift (C2). Er zijn verschillende "limited sampling" strategieën mogelijk om de AUC van ciclosporine te schatten. Afname van een korte curve (0, 2 en eventueel 3 uur na de gift) in combinatie met Bayesiaanse individualisering met een gevalideerd farmacokinetisch model is voldoende voor een nauwkeurige schatting van de AUC van het doseringsinterval (superieur aan C2 of C0 monitoring).

### **Interpretatie resultaten**

In het algemeen zijn ciclosporine concentraties in volbloed bijna het dubbele van die in het serum. [18] Immunoassays meten significant hogere ciclosporine waarden dan HPLC/UPLC methoden (met name voor C0) door kruisreactie met metabolieten. Dit is tevens afhankelijk van de tijd na transplantatie. [18;19]

De hierboven genoemde referentiewaarden zijn tot stand gekomen met verschillende bepalingmethoden: immunoassays (FPIA, enzym en RIA) [1;7;9;11;12;14;17], HPLC [12;20] en soms niet beschreven [10].

Bij wijziging van methode moeten de consequenties voor de referentiewaarden in acht worden genomen.

### **Toxiciteit**

Een overdosering in de toxisch range valt te herkennen aan de volgende kenmerken: hepatotoxiciteit, nefrotoxiciteit, misselijkheid, braken en tremor. [16]

Ciclosporine wordt niet door dialyse of actieve kool verwijderd. Eliminatie kan alleen plaatsvinden door niet- specifieke maatregelen, waaronder maagspoeling. Ook kan het gedurende de eerste paar uur na inname van belang zijn de patiënt te laten braken.

Toxiciteit bij chronisch gebruik: m.n. leverfunctiestoornis, nierfunctiestoornis, hirsutisme, tandvlees- hyperplasie en het ontstaan van lymfomen.

## Achtergrondinformatie

Ciclosporine wordt uitgebreid gemetaboliseerd, door hydroxylering en demethylering, in de lever via het cytochroom P-450 enzym systeem, voornamelijk door het CYP3A isoenzym. Veel minder uitgebreid wordt het gemetaboliseerd in het maagdarmkanaal en de nier, tot maar liefst 30 metabolieten die zijn gevonden in de gal, feces, bloed en urine. De farmacologische en toxische activiteiten van de metabolieten van ciclosporine zijn aanzienlijk minder dan van ciclosporine zelf.

Ciclosporine wordt voornamelijk uitgescheiden via de gal, bijna helemaal als verschillende metabolieten. Slechts 6% van de dosis wordt uitgescheiden via de urine, waarvan 0,1% in onveranderde vorm. [16;21-23]

## Interacties

De belangrijkste interacties zijn:

De plasmaconcentratie en daarmee de toxiciteit kan verhoogd worden door middelen die CYP3A4 remmen: azitromycine, claritromycine, danazol, delavirdine, diltiazem, erytromycine, fluconazol, geslachtshormonen, ketoconazol, imatinib, itraconazol, proteaseremmers, verapamil en voriconazol.

De plasmaconcentratie kan worden verlaagd door enzyminductoren: carbamazepine, efavirenz, fenobarbital en andere barbituraten, fenytoïne, nevirapine, octreotide, oxcarbazepine, rifabutine, rifampicine, en mogelijk door hypericumpreparaat. Ook orlistat en clindamycine kunnen de ciclosporinespiegel verlagen.

De nefrotoxiciteit kan worden versterkt door aminoglycosiden, (val)aciclovir, amfotericine B, chinolonen, co-trimoxazol, melfalan, NSAID's, salicylaten, vancomycine en cefalosporines.

Methotrexaat en ciclosporine kunnen elkaars toxiciteit versterken. Het risico op myopathie door statines is verhoogd bij gelijktijdig gebruik van ciclosporine.

Verder zijn de volgende interacties gemeld:

Geneesmiddelen die de concentratie van ciclosporine kunnen verhogen: colchicine, metronidazol, miconazol intraveneus, allopurinol, amiodaron, amlodipine, chloroquine, doxycycline, methylprednisolon, nicardipine en propafenon. (14)

## PK parameters

	F %	CL (l/kg/uur)	V (l/kg)	t <sub>1/2</sub> , (uur)	% eiwitbinding	Tmax (uur)
Volwassenen	10-50%	0,1-0,3	2,9-4,5	6-20	90-98	1-6

## Populatiemodellen

	Vd (l/kg)	Kelm (uur-1)	K12 (uur-1)	K21 (uur-1)		Ka (uur-1)	Literatuur

NierTx	0,491±0,135	0,559±0,045	0,567±0,215	0,149±0,114	0,5 (vast)	0,741±0,273	[5]*
NierTx, kind ≤ 7 j	3,2±1,4	0,26 ± 0,08	0,083	0,013	1 (vast)	1,9	[24]
NierTx, kind > 7 j	3,2±1,4	0,21 ± 0,08	0,083	0,013	1 (vast)	1,9	[24]
Allogene stamcel Tx	0,36±0,36	0,75±0,83	1,5±1,2	0,31±0,18	0,62±0,22	0,43±0,38	[6]

\* na publicatie aangepast. Vigerend model in LUMC en AMC.

## Literatuur

1. Citterio F. Evolution of the therapeutic drug monitoring of cyclosporine. 2004.
2. Johnston A. Monitoring cyclosporin in blood: between-assay differences at trough and 2 hours post-dose (C2). 2003.
3. Midtvedt K. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine. 2004.
4. Oellerich M. Two-hour cyclosporine concentration determination: an appropriate tool to monitor neoral therapy? 2002.
5. Cremers SC. A compartmental pharmacokinetic model of cyclosporin and its predictive performance after Bayesian estimation in kidney and simultaneous pancreas-kidney transplant recipients. 2003.
6. Wilhelm AJ. Population pharmacokinetics of ciclosporin in haematopoietic allogeneic stem cell transplantation with emphasis on limited sampling strategy. 2012.
7. Cantarovich M, Barkun J, Giannetti N, Cecere R, Besner JG, Tchervenkov J. History of C2 monitoring in heart and liver transplant patients treated with cyclosporine microemulsion. *Transplant.Proc.* 2004; **36**: 442S-447S.
8. Di Paolo S., Teutonico A, Infante B *et al.* Experience with cyclosporine: approaching the therapeutic window for C2 levels in maintenance kidney transplant recipients. *Transplant.Proc.* 2004; **36**: 434S-436S.
9. Latteri M, Angeloni G, Silveri NG, Manna R, Gasbarrini G, Navarra P. Pharmacokinetics of cyclosporin microemulsion in patients with inflammatory bowel disease. *Clin.Pharmacokinet.* 2001; **40**: 473-483.
10. Nephrotic syndrome. Uptodateonline.com . 2014. 10-10-2014.
11. Diciolla F, Scolletta S, Berti L *et al.* C2 and C0 values for monitoring cyclosporine therapy in stable heart transplant recipients. *Transplantation Proceedings* 2005; **37**: 1355-1359.
12. Andrews DJ. Cyclosporin: revisions in monitoring guidelines and review of current analytical methods. 2002.
13. Keown PA. New concepts in cyclosporine monitoring. 2002.
14. Uchida K, Tominaga Y, Haba T *et al.* Clinical success of Neoral absorption profile. *Transplant.Proc.* 2004; **36**: 461S-464S.
15. Oshima K. Decreased incidence of acute graft-versus-host disease by continuous infusion of cyclosporine with a higher target blood level. 2008.
16. Ciclosporine. Kennisbank KNMP . 2014. 10-10-2014.
17. Ogawa N, Kanda Y, Matsubara M *et al.* Increased incidence of acute graft-versus-host disease with the continuous infusion of cyclosporine A compared to twice-daily infusion. *Bone Marrow Transplant.* 2004; **33**: 549-552.
18. Dotti G. Pharmacokinetic study of the new cyclosporine-A formulation (Neoral) in adult allogeneic bone marrow transplant recipients. 2001.
19. Hamwi A. Cyclosporine metabolism in patients after kidney, bone marrow, heart-lung, and liver transplantation in the early and late posttransplant periods. 2000.
20. Jacobson PA, Ng J, Green KG, Rogosheske J, Brundage R. Posttransplant day significantly influences pharmacokinetics of cyclosporine after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol.Blood Marrow Transplant.* 2003; **9**: 304-311.

21. Christians U. Cyclosporine metabolite pattern in blood from patients with acute GVHD after BMT. 1993.
22. Fahr A. Cyclosporin clinical pharmacokinetics. 1993.
23. Koseki N. Simultaneous quantitative determination of cyclosporine A and its three main metabolites (AM1, AM4N and AM9) in human blood by liquid chromatography/mass spectrometry using a rapid sample processing method. 2006.
24. Hooymans CDM, Crawford JM, van Rossum R *et al.* Ontwikkeling van een populatiefarmacokinetisch model voor ciclosporine bij kinderen met een niertransplantaat. *PW Wetenschappelijk Platform* 2008; **2**: 90-93.

## Colofon

Aan de herziening (2015) van deze richtlijn hebben meegewerkt: T.E. van der Linden, M. Kuijvenhoven, H.J.M. van Kan en A.J. Wilhelm.

Onder auspiciën van de Commissie Analyse & Toxicologie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, februari 2015.

## Verantwoordelijkheid

Hoewel bij het samenstellen en verwerken van gegevens de uiterste zorgvuldigheid is betracht, kan de NVZA geen aansprakelijkheid aanvaarden voor eventuele schade die zou kunnen voortvloeien uit enige drukfout of andere onjuistheid die in deze uitgave kan voorkomen.

De in deze documenten verstrekte informatie is met de grootste zorgvuldigheid samengesteld op basis van informatie uit diverse gepubliceerde bronnen alsmede de professionele ervaring van deskundigen. Alle hier gepubliceerde monografieën zijn uitsluitend bedoeld als informatiebron bestemd voor professionals werkzaam in de gezondheidszorg. De informatie moet worden geïnterpreteerd in het licht van indicaties, contra-indicaties en andere informatie betrekking hebbend op de te behandelen patiënt, door een professional werkzaam in de gezondheidszorg. De auteurs wijzen elke aansprakelijkheid naar aanleiding van beslissingen genomen op basis van de hier verstrekte informatie van de hand.

## Bijlage

## Revisie