
HET GEBRUIK VAN CICLOSPORINE VOOR DE BEHANDELING VAN ATOPISCHE DERMATITIS BIJ DE HOND

Atopische dermatitis is een genetisch gepredisposeerde inflammatoire en jeukende allergische huidaandoening met karakteristieke klinische eigenschappen. Het is meestal geassocieerd met IgE antilichamen tegenover in de natuur voorkomende allergenen. (Olivry *et al.*, 2003).

Pruritis en ontsteking van de huid zijn niet specifiek voor atopische dermatitis. Infestaties met ectoparasieten, vlooiën- of voedselallergie en bacteriële of schimmelinfecties vertonen gelijkaardige symptomen. Een grondig klinisch onderzoek en differentiaaldiagnose zullen deze laatste oorzaken moeten uitsluiten vooraleer men van start kan gaan met een specifieke behandeling voor atopische dermatitis.

Ondanks de talrijke actieve stoffen die werden voorgesteld als behandeling van atopische dermatitis bij de hond, blijft het gebruik van glucocorticoïden het meest efficiënt. De mogelijke bijwerkingen van deze stoffen zijn bekend. Tegenwoordig wordt ciclosporine echter beschouwd als een therapeutisch alternatief.

Na een korte samenvatting van de farmacodynamische eigenschappen van deze stof worden de mogelijke voordelen van ciclosporine als alternatieve behandeling van atopische dermatitis bij de hond besproken. Zowel de werkzaamheid als de tolerantie komen aan bod.

Farmacodynamische eigenschappen

Het immunosuppressief karakter van ciclosporine berust hoofdzakelijk op haar vermogen om de transcriptie van genen die coderen voor de diverse cytokines in het bijzonder interleukine 2 (IL-2), te blokkeren. Op deze manier wordt de activatie van T-lymfocyten voorkomen. Ciclosporine verhindert eveneens de recrutering en de activatie van eosinofielen, de productie van cytokines door keratinocyten, de activatie van antigeen-presenterende cellen (cellen van Langerhans), de degranulatie van mastcellen en de vrijstelling van histamine en cytokinen die een stimulerende rol spelen in de ontsteking (Guaguère *et al.*, 2004).

De antiallergische eigenschappen van ciclosporine zijn dus gebaseerd op het inhiberen van zowel de cellen die de immuunrespons op gang brengen (cellen van Langerhans en lymfocyten) als van de functies van de cellen die betrokken zijn in een allergische reactie (mastcellen en eosinofielen) (Olivry *et al.*, 2002a).

Farmacokinetische eigenschappen

Bij orale toediening bedraagt de biologische beschikbaarheid van ciclosporine als micro-emulsie ongeveer 35 %. Indien ciclosporine wordt toegediend aan nuchtere dieren is de biologische beschikbaarheid beter en is de interindividuele variatie

kleiner dan bij toediening tijdens de maaltijd. In de praktijk wordt aangeraden de dieren twee uur voor of twee uur na de maaltijd te behandelen.

Deze lipofiele stof verdeelt zich over alle weefsels. De concentratie in de huid is tienmaal groter dan deze in het bloed (Guaguère *et al.*, 2004).

De metabolisatie heeft hoofdzakelijk plaats in de lever (cytochroom P450) en in mindere mate ter hoogte van het darmkanaal (Guaguère *et al.*, 2004).

Eliminatie gebeurt vooral via de faeces en slechts 10 % gebeurt via de urine.

Werkzaamheid

In verschillende klinische studies werd de werkzaamheid van ciclosporine per os voor de behandeling van atopische dermatitis bij de hond aangetoond.

De initiële dosis bedraagt 5 mg/kg per dag tot er een aanvaardbare klinische verbetering wordt waargenomen (ongeveer na 4 weken bij 50% van de honden). Op dat moment kan overgestapt worden naar een behandeling om de twee dagen en later eventueel naar twee behandelingen per week (Guaguère *et al.*, 2004). Volgens de gegevens die opgenomen zijn in de SPK van de specialiteit die momenteel in België op de markt is, kan de behandeling gestopt worden wanneer de klinische tekens onder controle zijn. Bij recidieven dient opnieuw gestart te worden met dagelijkse toedieningen.

De laesies zijn onder controle wanneer er een reductie is van de scores met 50 % of meer. Dit wordt bereikt bij 66 tot 79 % van de honden. Pruritis wordt bij 40 tot 86 % van de dieren onder controle gebracht na behandeling met ciclosporine. Naargelang de studie ziet men een afname van 52 tot 67 % van de huidlaesies en 36 tot 100 % van de pruritisscores (Fontaine *et al.*, 2001 ; Olivry *et al.*, 2002 a en b ; Olivry *et al.*, 2003 ; Steffan *et al.*, 2003).

Bijwerkingen

De farmacokinetische eigenschappen van ciclosporine zijn bij de hond analoog met deze bij de mens, de veiligheidsmarge is bij de hond echter veel groter. Renale insufficiëntie en hypertensie die bij de mens kunnen voorkomen, zelfs bij lage dosissen, komen bij de hond niet voor. De controle van de plasmawaarden van ciclosporine lijkt voor routinebehandelingen bij de hond bijgevolg niet nodig (Guaguère *et al.*, 2004) maar is toch aan te raden bij het minste vermoeden van toxische bijwerkingen.

Bij 14 tot 81 % worden, zij het meestal lichte, bijwerkingen gezien zoals braken (14 – 42 %) en diarree (16 tot 18 %) (Olivry *et al.*, 2003). Alhoewel deze bijwerkingen regelmatig voorkomen zijn ze van voorbijgaande aard en is het stopzetten van de behandeling meestal niet nodig. Infecties van de huid werden vastgesteld bij 29 % van de honden die gedurende 4 maanden behandeld werden (Steffan *et al.*, 2003).

Andere bijwerkingen die slechts zelden optreden, zijn : anorexie, hyperplasie van het tandvlees, huidpapilloma's of veranderingen ter hoogte van de vacht (haaruitval en hypertrichosis)

Bij de mens werden na langdurig gebruik lymphoma's en kwaadaardige huidtumoren vastgesteld. Olivry *et al.* (2002a) vermelden dat in de tweede helft van hun zes maanden durend onderzoek, één dier op twaalf getroffen werd door veralgemeende papillomateuse huidrupties. Sommige cellen vertoonden een verhoogde delingsactiviteit. Dit wordt verklaard door het immunosuppressief karakter van deze stof die eveneens de antitumorale bescherming van het organisme verhindert en

bijgevolg het risico op de ontwikkeling van kanker vergroot. De ontwikkeling van reeds bestaande tumoren die voorheen onder controle werden gehouden door het immuunstelsel, wordt versneld. In de SPK van de specialiteit die momenteel op de markt is in België wordt in de rubriek bijwerkingen geen gewag gemaakt van een verhoogd risico op tumoren, toch blijft het opvolgen van de met ciclosporine behandelde patiënten aangeraden, met name i.v.m. lymfadenopathieën.

Bijzondere voorzorgen bij het gebruik

Bij laboratoriumdieren beïnvloedt ciclosporine de insulinespiegel en veroorzaakt het een verhoging van het bloedglucosegehalte. Vooral bij prediabetische dieren dient de invloed van de behandeling op het bloedglucosegehalte te worden nagegaan. Het gebruik van ciclosporine is niet aangeraden bij diabetische dieren.

In geval van nierinsufficiëntie moet de creatininespiegel regelmatig worden gecontroleerd.

Gebruik tijdens dracht of lactatie

Ciclosporine wordt niet tegengehouden door de placentabarière en wordt in de melk uitgescheiden. Gebruik bij drachtige of lacterende dieren is bijgevolg niet aan te raden.

Interacties met andere geneesmiddelen

De vaccinatie met levend verzwakte vaccins dient te worden vermeden tijdens de behandeling en tijdens de periode van twee weken voorafgaand of volgend op de behandeling.

Stoffen met invloed op het cytochroom P450 hebben een invloed op de plasmaconcentratie van ciclosporine. Ketoconazole en macroliden zoals bijvoorbeeld erythromycine, verhogen de plasmaconcentratie van ciclosporine. Anticonvulsiva en antimicrobiële stoffen zoals bijvoorbeeld sulfamiden en trimethoprim, hebben een inducerende invloed op cytP450 en zullen bijgevolg de plasmaconcentratie van ciclosporine doen dalen. Bij een gelijktijdig gebruik van deze substanties kan een regelmatige controle van de plasmaconcentraties van ciclosporine aanbevolen worden.

Ciclosporine is een inhibitor van het P transportglycoproteïne MDR1. Gelijktijdige toediening van ciclosporine met het substraat van dit glycoproteïne, bijvoorbeeld macrocyclische lactonen (bijvoorbeeld ivermectine en milbemycline), zal de efflux ter hoogte van de bloed-hersen- barrière verlagen en zal leiden tot zenuwsymptomen zoals convulsies.

Ciclosporine kan de toxiciteit van antimicrobiële stoffen zoals aminoglycosiden en trimethoprim verhogen.

Andere immunosuppressieve stoffen mogen in de regel niet gelijktijdig met ciclosporine worden toegediend gezien het risico op een verhoogde gevoeligheid voor infecties en de kans op het ontstaan van lymfoma's.

Is ciclosporine een alternatief voor een cortisonetherapie ?

De meest gebruikte glucocorticoïden voor de behandeling van atopische dermatitis zijn prednison, prednisolon en methylprednisolon (aanvangsdosis 1.0 – 0,75 mg/kg/dag)

In twee klinische studies werd de werkzaamheid van ciclosporine en corticoiden voor de behandeling van atopische dermatitis vergeleken.

In een eerste studie die liep over een periode van 6 weken werd een reductie van de huidlaesiescores met gemiddeld 58 en 69 % vastgesteld bij de dieren die behandeld werden respectievelijk met ciclosporine of prednisolon. De vermindering van de pruritisscores bedroeg 78 % voor de dieren behandeld met ciclosporine en 81 % voor deze behandeld met prednisolon (Olivry *et al.*, 2002a).

Tijdens een tweede studie die over een periode van 4 maanden liep, werden de dosissen van ciclosporine en methylprednisolon aangepast aan de klinische respons van de behandeling. Op het einde van de behandeling werd een gemiddelde reductie van de letselscores gemeld van 52 % bij dieren die behandeld werden met ciclosporine en 45 % bij deze behandeld met methylprednisolon. De reductie van de pruritisscores was gemiddeld 36 % voor honden behandeld met ciclosporine en 33 % voor deze behandeld met methylprednisolon (Steffan *et al.*, 2003).

Deze studies tonen aan dat de resultaten van een ciclosporinebehandeling vergelijkbaar zijn met deze van een behandeling met glucocorticoïden.

De tolerantie van glucocorticoïden werd vergeleken met deze van ciclosporine in een zes weken lopende studie (Olivry *et al.*, 2002a). Eénvijfde van de behandelde honden vertoonden slappe faeces of diarree. Bij 58 % van de met ciclosporine behandelde dieren werden veranderingen in het bloedbeeld vastgesteld zoals leucopenie, eosinofilie of eosinopenie. Bij de honden die behandeld werden met prednisolon werd in 13 % van de gevallen polyurie en polydipsie vastgesteld. Polyfagie en gewichtstoename werden eveneens in 13 % van de gevallen vastgesteld. Wijzigingen in het bloedbeeld zoals neutrofilie, lymfopenie of eosinopenie werden vastgesteld bij 79 % van de honden behandeld met prednisolon.

Biochemische wijzigingen zoals een verhoogde activiteit van enzymen alanine aminotransferase, alkalisch fosfatase en lipase werden eveneens genoteerd bij de honden behandeld met prednisolon.

Bij een langdurige behandeling (4 maand) werden bij de honden die behandeld werden met ciclosporine meer spijsverteringsstoornissen, in het bijzonder braken, vastgesteld dan bij de dieren die met methylprednisolon werden behandeld (Steffan *et al.*, 2003). Het braken ten gevolge van ciclosporine was echter van voorbijgaande aard en kwam voor bij het begin van de behandeling. Klinische bijwerkingen bij de honden behandeld met methylprednisolon waren dezelfde als deze die werden vastgesteld in de studie over zes weken (Olivry *et al.*, 2002a) zijnde polyurie, polydipsie, polyfagie en een toename van het lichaamsgewicht. Er konden daarentegen geen hematologische of biochemische wijzigingen worden waargenomen noch bij de dieren die een ciclosporinetherapie ondergingen, noch bij deze die met methylprednisolon werden behandeld.

Besluit

Bij het afwegen van de baten en risico's blijkt ciclosporine toegediend per os, een alternatief te zijn voor de behandeling wanneer de klassieke behandeling met corticoiden faalt, temeer wanneer ook de prijs van de behandeling een rol speelt in deze beslissing.

Bibliografie

Fontaine J. & Olivry T. Treatment of canine atopic dermatitis with cyclosporine: a pilot clinical study. Veterinary Record. 148, 662-663, 2001.

- Guaguère E., Steffan J. & Olivry T. Cyclosporin A: a new drug in the field of canine dermatology. *Veterinary Dermatology*. 15: 61-74, 2004.
- Olivry T., Rivierre C., Jackson H.A., Murphy K.M., Davidson G. & Sousa C.A. Cyclosporine decreases skin lesions and pruritus in dogs with atopic dermatitis : a blinded randomized prednisolone-controlled trial. *Veterinary Dermatology*. 13: 77-87, 2002a.
- Olivry T., Steffan J., Fisch R.D., Prelaud P., Guaguere E., Fontaine J., Carlotti D.N. & European veterinary Dermatology Cyclosporine Group. Randomized controlled trial of the efficacy of cyclosporine in the treatment of atopic dermatitis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 221, 370-377, 2002b.
- Olivry T., Mueller R.S. & The International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. Evidence-based veterinary dermatology: a systematic review of the pharmacotherapy of canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*. 14: 121-146, 2003.
- Steffan J., Alexander D., Brovedani F. & Fisch R.D. Comparison of cyclosporine A with methylprednisolone for treatment of canine atopic dermatitis: a parallel, blinded, randomized controlled trial. *Veterinary Dermatology*. 14: 11-22, 2003.