

Oclacitinib til den atopiske hund - et års erfaringer fra praksis

TEKST TINE MADSEN¹ OG LENE BOYSEN²

¹DVM, ²PH.D, DVM, HUDKLINIK FOR HUND OG KAT, VIRUM

Ved behandling af den atopiske patient er kontrol af kløe en vigtig del af behandlingen, både i forhold til hundens livskvalitet og for at forhindre yderligere skade på den påvirkede hud. Typisk har binyrebarkhormoner været brugt til at stoppe den akutte kløe og til langtidsbehandling, hvis behandling med immunoterapi eller ciclosporin ikke fungerer optimalt.

Der er nu kommet endnu et alternativ til behandlingen af den kløende patient i form af oclacitinib til hunde med kløe som følge af allergisk eller atopisk dermatitis. I perioden marts 2016 - marts 2017 er 67 hunde sat i behandling på Hudklinik for hund og kat i Virum, og der er nu gjort status over effekt og bivirkninger.

Baggrund og teori

Oclacitinib er en selektiv janus kinase-inhibitor, der blokerer effekten af flere interleukiner forbundet med kløe, allergi og inflammation (1). Oclacitinib er registreret til behandling af pruritus i forbindelse med allergisk dermatitis og behandling af kliniske manifestationer på atopisk dermatitis hos hunde. Anbefalet behandling består af en opstartsfase med 0,4-0,6 mg/kg p.o. to gange dagligt i op til 14 dage, hvorefter dosis gives én gang dagligt fremadrettet. Oclacitinib er beskrevet som værende lige så effektivt kløestillende som prednisolon og ciclosporin (2,3), og effekten indtræder lige så hurtigt som ved behandling med prednisolon (4).

Oclacitinib har været kombineret med anden behandling, herunder også ciclosporin, uden at der er set problemer (5, 6). Forekomsten af bivirkninger ifølge litteraturen er lav, hvor de mest almindelige er forbigående gastrointestinale symptomer. Dog beskrives det, at man i behandlingen skal være opmærksom på udvikling af neoplasier (6, 7, 8).

Bullterrier tæve på 1,5 år med diagnosticeret atopi. Hunden var meget påvirket og kløende inden behandling med oclacitinib begyndte.



Materiale og metode

Indsamling af data

Denne undersøgelse er udført som et retrospektivt studie, hvor der blev udsendt et spørgeskema med 10 spørgsmål til klienterne til de hunde, der havde fået oclacitinib. Enkelte ejere besvarede spørgsmålene per telefon, resten skriftligt per mail. Ejernes svar blev sammenholdt >

Efter opstart af behandlingen er hunden væsentligt bedre og trives.



med klinikens journaler, og ejerne blev ved uoverensstemmelser eller uklarheder igen kontaktet per mail eller telefon.

Oplysninger omkring race, alder ved behandlingsstart, behandlingsvarighed og sygehistorie blev optaget fra hundenes journaler. Klienterne blev i spørgeskemaet spurgt til:

- Om hunden forsat blev behandlet med oclacitinib
- Hvorfor behandlingen eventuelt var blevet afsluttet
- Indikation for behandlingen
- Dosis ved opstart og vedligehold
- Om hunden modtog anden behandling sideløbende med oclacitinib
- Om ejeren oplevede en forandring ved overgang fra opstart- til vedligeholdelsesdosis
- Hvor mange dage der gik, før ejerne oplevede en mærkbar effekt
- Om hunden havde fået bivirkninger

- Et kløeskema, hvor ejeren krydsede af på en skala fra 0-10, hvor meget hunden kløede sig med og uden behandling med oclacitinib (se figur 1)
- Til sidst havde ejerne mulighed for at komme med andre kommentarer til behandlingen.

Forsøgsgruppen

67 hundeejere blev inviteret til at deltage i undersøgelsen, heraf valgte 42 at udfylde spørgeskemaet. Alle hunde var udredt og diagnosticerede atopikere. Hundenes fordeling på racer ses i figur 2. Hundene var i gennemsnit 5 år gamle ved opstart af behandlingen (1-13 år), og den gennemsnitlige behandlingstid var lige under 6 måneder (1-12 måneder).

Af de 42 hunde modtog de 22 ingen anden behandling, 10 fik immunoterapi som eneste anden behandling. De resterende hunde modtog ved behov behand-

Race	Antal hunde
Fransk bulldog	10
Yorkshire Terrier	3
Schæfer	3
Labrador	3
West Highland White Terrier	2
Bullterrier	2
Anden race	20
Total	42

Figur 2. Fordelingen af racer i undersøgelsen. 20 hunde repræsenterer hver deres race. n=42.

ling som antibiotika, lokal topikal behandling og binyrebarkhormon ved flare-ups. Disse hunde blev derfor ekskluderet i nogle beregninger, hvor kun hunde, der udelukkende fik oclacitinib eller var stabile i behandling med immunoterapi, blev inkluderet.

Ved vurdering af forskellen i kløe før og efter behandling blev benyttet parret t-test. Alle udregninger og figurer blev udført i Microsoft Excel 2016.

Resultater

Kløestillende effekt afhængig af dosis

Alle hunde blev igangsat på den anbefalede dosis på 0,4-0,6 mg/kg to gange dagligt i 14 dage. Hundeejerne blev bedt om at angive, hvor mange dage der gik, inden de syntes, behandlingen havde nået en mærkbar effekt. Resultaterne er opgivet i figur 3. 48 % (n=20) angav en effekt indenfor 3 dage, 20 % (n=8) svarede, at der gik mere end en uge inden mærkbar effekt. 14,3 % (n=6) kunne ikke huske, hvor lang tid der gik, inden de så en effekt.

Efter 14 dage blev dosis reduceret til 0,4-0,6 mg/kg én gang dagligt. 60 % (n=26) af hundene begyndte at klø sig mere og 28,6 % (n=9) så meget, at de blev sat op i dosis igen og herefter fremadrettet blev behandlet med dosis over den øvre grænse for vedligeholdelsesdosis på 0,6 mg/kg/dag.

4,7 % (n=2) af ejerne oplevede, at deres hunde forsat kløede sig meget efter 14 dage på opstartsdosis og valgte ikke at trappe hundene ned. Disse 2 ejere stoppede sidenhen behandlingen pga. dårlig effekt, de stoppede efter hhv. 1 og 4 måneder.

Figur 1. Ejerne krydsede af, hvor meget hunden kløede sig inden start af behandling med oclacitinib og efter behandlingen. Kløeskemaet er en revideret udgave af det, der medfølger producentens klientbrochure.

Symptom	Kløe niveau	Uden behandling	Med Apoquel
Ekstrem kløe Hunden kradsler, bider og slikker sig konstant. Kløen stopper ikke, uanset hvad der sker omkring hunden.	10		
	9		
Svær kløe Længere episoder med kløe når hunden er vågen. Kløe forekommer om natten og når hunden spiser, leger eller motionerer.	8		
	7		
Moderat kløe Regelmæssige episoder med kløe når hunden er vågen. Hunden klør sig også om natten og kan vågne af dette. Ingen kløe når hunden spiser, leger eller motionerer.	6		
	5		
Mild kløe Hunden klør sig jævnlige i dagtimerne og kun få gange om natten. Ingen kløe når hunden spiser, leger eller motionerer.	4		
	3		
Meget mild kløe Hunden klør sig af og til, og lidt mere end for symptomerne op stod.	2		
	1		
Ingen kløe Normal hund.	0		



Figur 1. Fransk bulldog med calcinosis cutis efter længere tids behandling med methylprednisolon.



Figur 2. Samme hund en måned efter skift til oclacitinib og seponering af methylprednisolon.

Årsag til stop behandling	Antal hunde	Procent
Bivirkninger	2	4,8
Ikke længere behov	1	2,4
Manglende effekt/pris	4	9,5
Ejer syg	1	2,4
Total	8	19,0

Figur 6. Årsager til, at behandlingen med oclacitinib blev afbrudt. Af de 42 hunden valgte 8 ejere at afbryde behandlingen.

Inden behandling havde hundene en gennemsnitlig kløscore på 7,2 og efter behandlingen på 2,5 (se figur 4) (). Hundene faldt i gennemsnit 4,7 trin i kløscore. Forbedringen for den enkelte hund ses i figur 5.

Årsag til stop og bivirkninger

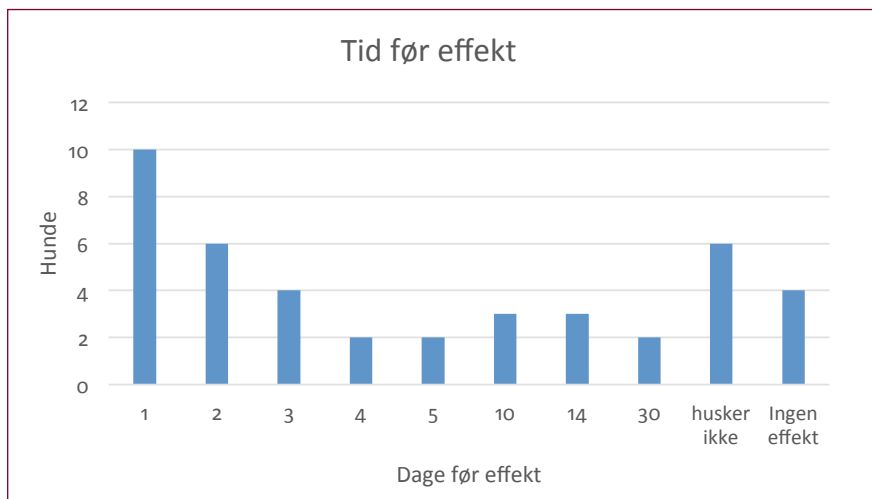
Af de 42 hunde, der startede på behandlingen, valgte 19 % (n=8) at stoppe igen. Årsager til stop af behandlingen ses i figur 6.

Bivirkninger af behandlingen blev observeret hos 40 % af hundene (n=17). Nogle hunde oplevede flere bivirkninger samtidig. Den mest almindelige bivirkning var forbigående GI-symptomer. Ingen af disse var behandlingskrævende. Kun 2 ejere oplevede bivirkningerne som så alvorlige, at det blev besluttet at afbryde behandlingen. I begge tilfælde var der tale om fremkomsten af histiocytomer. Alle bivirkninger blev sammenholdt med eventuel anden behandling som kunne være medvirkende årsag, men i ingen af tilfældene fandtes der en sammenhæng. Hundene, der modtog oclacitinib i høje doser, havde ikke større forekomst af bivirkninger. Forekomsten af bivirkninger er listet i figur 7.

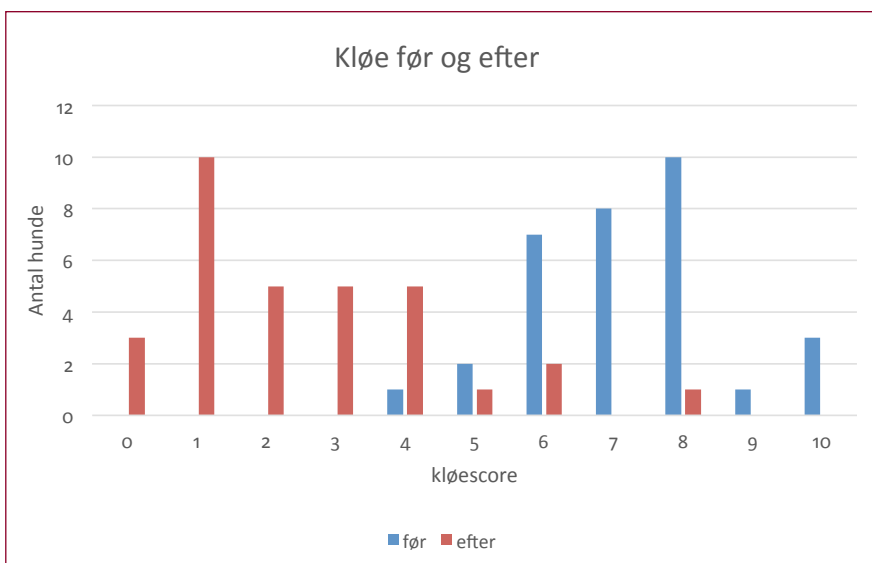
Diskussion

Dette er den første undersøgelse af sin art i Danmark af oclacitinibs effekt og bivirkninger. Om end der er usikkerheder forbundet med retrospektive studier, giver spørgeskemaundersøgelsen et godt fingerpeg af, hvad man kan forvente sig af produktet i praksis.

Populationen af hunde i undersøgelsen er selekteret i forhold til, at de alle er blevet behandlet på en henvisningsklinik. Der er altså i mange tilfælde tale om hårdt



Figur 3. Antal dage, før ejer så effekt af behandlingen. Gennemsnitligt så ejerne effekt efter 5,7 dage. Median 2,5. n=42.



Figur 4. Kløe før og efter behandling med oclacitinib på 32 hunde. Der fandtes signifikant forskel på de 2 grupper.

Bivirkninger	Antal hunde	Procent
Forbigående GI-symptomer	8	19,1
Vedvarende GI-symptomer	0	0
Træthed	5	11,9
Polydipsi	4	9,5
Nedsat appetit	0	0
Tumorer	3	7,1
Ændret adfærd	1	2,4
Ingen bivirkninger	25	59,5

Figur 7. Forekomst af bivirkninger ved behandling med oclacitinib. Bemærk, at nogle hunde oplevede flere bivirkninger. Ingen af bivirkningerne blev vurderet til at have sammenhæng med evt. anden behandling. n=42.

ramte og komplicerede hudpatienter. For en del af disse hunde har denne behandling været en sidste udvej, da alt andet er prøvet uden held. Dette kan være grunden til, at en del patienter har haft behov for oclacitinib i højere dosis end den anbefalede. Mange af disse klienter ønsker heller ikke at forsøge at trappe hunden yderligere ned i dosis eller kombinere med anden lokalbehandling.

Der findes i dag ingen studier omkring behandling med høje doser oclacitinib igennem længere perioder. Dog melder kollegaer i udlandet om risiko for ændrede leverværdier og anbefaler derfor halvårslige kontrolblodprøver. På den baggrund er hunde behandlet med høje doser oclacitinib i denne undersøgelse også blevet tilbudt supplerende kontrol med blodprøver. På nuværende tidspunkt er der ikke observeret afvigelser hos nogen af de undersøgte hunde.

I denne undersøgelse var franske bulldogs stærkt overrepræsenterede. Franske bulldogs er kendt for at have hudproblemer og udgør en stor del af klinikens patienter. Ikke desto mindre kunne det overvejes, om den franske bulldog har atopi, der er sværere at kontrollere end hos de andre racer. Denne observation vil vi gå videre med i følgende studier.

Ved spørgsmålet omkring, hvor hurtigt ejerne oplevede en effekt, er der en meget stor spredning i besvarelserne. Selvom de fleste svarede, at hundene havde effekt af behandlingen efter få dage, er der enkelte, der svarer, at de først så effekt langt senere. Efterfølgende kontakt med disse ejere har ikke gjort det kla-

rere, hvad årsagen til den senere indsættende effekt kunne skyldes.

På trods af usikkerheden omkring subjektivitet i besvarelserne er der ingen tvivl om, at behandlingen med oclacitinib har en statistisk signifikant effekt. Kun 4,7 % (n=2) oplevede ingen forbedring ved behandlingen.

Den mest almindelige bivirkning af oclacitinib var forbigående GI-symptomer. Disse var i alle tilfælde milde og gav aldrig anledning til, at ejeren stoppede behandling. Den eneste bivirkning, som blev vurderet så alvorlig, at behandlingen blev afbrudt, var fremkomst af histiocytomer. I de resterende tilfælde vurderede ejer og dyrlæge, at effekten af behandlingen gavnede hundens livskvalitet i tilstrækkelig grad til at opveje generne.

Konklusion

Resultaterne af denne undersøgelse stemmer godt overens med resultaterne i den udgivne litteratur.

Oclacitinib er et effektivt og hurtigtvirkende kløestillende præparat, der har sin berettigelse i praksis. Der ses få alvorlige bivirkninger, og disse opvejes ofte af effekten, og den derved øgede livskvalitet hos hunden. Dog er behandlingen stadig ny, og mere uvildige undersøgelser af længere tids behandling og behandling i høje doser mangler fortsat. ■

Kilder

1. A. J. Gonzales, J. W. Bowman, G. J. Fici, M. Zhang, D. W. Mann, M. Mitton-Fry. Oclacitinib (Apoquel) is a novel janus kinase inhibitor with activity against cytokines involved in allergy. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 2014; 37: 317-324.
2. P. R. Little, V. L. King, K. R. Davis, S. B. Cosgrove, M. R. Stegemann: A blinded, randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of oclacitinib and ciclosporin for the control of atopic dermatitis in client-owned dogs. *Veterinary Dermatology* 2015; 26: 23-29.
3. T. J. Fleck, W. H. Humphrey, E. A. Galvan, M. M. Aleo, A. J. Gonzales, J. A. Shelly, S. P. Mahabir, J. K. Tena, D. L. Huczek, K. G. Greenwood, R. B. McCall. Comparison of the onset and antipruritic activity of the JAK inhibitor oclacitinib to prednisolone and dexamethasone in an interleukin-31 canine model of pruritus. *Veterinary Dermatology* 2013; 24: 295-309.
4. C. Gadeyne, P. Little, V. L. King, N. Edwards, K. Davis, M. R. Stegemann. Efficacy of oclacitinib (Apoquel) compared with prednisolone for the control of pruritus and clinical signs associated with allergic dermatitis in client-owned dogs in Australia. *Veterinary Dermatology* 2014; 25: 512-519
5. A. Panteri, G. Strehlau, R. Helbig, C. Prost, K. Doucette. Repeated oral dose tolerance in dogs treated concomitantly with ciclosporin and oclacitinib for three weeks. *Veterinary Dermatology* 2016; 27: 22-27
6. S. B. Cosgrove, D. M. Cleaver, V. L. King, A. R. Gilmer, A. E. Daniels, J. A. Wren, M. R. Stegemann. Long-term compassionate use of oclacitinib in dogs with atopic and allergic skin disease: safety, efficacy and quality of life. *Veterinary Dermatology* 2015; 26: 171-180.
7. S. B. Cosgrove, J. A. Wren, D. M. Cleaver, D. D. Martin, K. F. Walsh, J. A. Harfst, S. L. Follis, V. L. King, J. F. Boucher, M. R. Stegemann. Efficacy and safety of oclacitinib for the control of pruritus and associated skin lesions in dogs with canine allergic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2013a; 24: 479-487.
8. S. B. Cosgrove, J. A. Wren, D. M. Cleaver, K. F. Walsh, S. L. Follis, V. L. King, J. S. Tena, M. R. Stegemann. A blinded, randomized, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of the janus kinase inhibitor oclacitinib (Apoquel) in client-owned dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2013b; 24: 587-597.