

Atopisk dermatitis hos franske bulldogs

Effekt og tolerance af højdosisbehandling med oclacitinib.

Cecilie Lund

Dyrlæge, Novo Nordisk

Rikke Langebæk

Dyrlæge og lektor, Institut for Kirurgi, Neurologi og Kardiologi

Lene Boysen

Specialdyrlæge og ph.d., Hudklinik for Hund og Kat

Canine atopisk dermatitis

Canine atopisk dermatitis (CAD) er en kronisk, arvelig, inflammatorisk hudsygdom, der med sin progressive karakter har stor indvirkning på både patient og ejers livskvalitet⁽¹⁾. Klinisk præsenterer hundene ofte med pruritus og sekundære dermatologiske forandringer, hvis distribution varierer på tværs af racer⁽²⁾.

Diagnosen stilles på baggrund af 1. anamnese, 2. klinisk præsentation og 3. udelukkelse af differentialdiagnoser. Allergitestning kan evt. udføres i behandlingsøjemed^(3,4).

Givet sygdommens komplekse patogenese og progressive karakter er tidlig diagnostik og initiering af effektiv behandling afgørende⁽⁵⁾. En række diagnostiske kriterier, kendt som Favrots Kriterier (Tabel 1), er identificeret i

et forsøg på at øge sikkerheden for korrekt diagnose efter det indledende diagnostiske arbejde⁽⁶⁾. Humant har identifikationen af endotyper* vist sig at være et lovende redskab til udvikling af målrettet terapi samt implementering af præcisionsmedicinering⁽⁷⁾.

Behandlingsregi for oclacitinib og franske bulldogs

En dybere forståelse for patogenesen bag CAD har resulteret i nye målrettede behandlingsmuligheder, herunder den kløestillende og anti-inflammatoriske Januskinase-inhibitor oclacitinib. Opstartsdosis er 0,40-0,60 mg/kg to gange dagligt i 14 dage, hvorpå behandlingen fortsættes med samme dosis én gang dagligt med løbende nedtrapning til minimal effektiv vedligeholdelsesdosis (VD)^(8,9). Oclacitinib er generelt et veltolereret lægemiddel. Hyppigst rapporterede bivirkninger er gastrointestinelle forstyrrelser, hvorimod cutan neoplasie og urinvejsinfektioner ikke har kunnet associeres til brugen af oclacitinib, hvilket ellers tidligere har været en mistanke⁽¹⁰⁾.

Hudklinik for Hund og Kat, Kokkedal, har gennem flere år observeret en racevariation i behandlingsresponsen af oclacitinib. Et eksempel herpå er de franske bulldogs, som klinikken har erfaret, ofte har behov for en højere VD end andre racer, et behandlingsregi som kun få studier har undersøgt effekten og bivirkninger af.

Formål

Formålet med nærværende studie er at undersøge den kliniske præsentation af franske bulldogs med CAD i en dansk specialpraksis, herunder at teste sensitiviteten af Favrots Kriterier. Desuden ønskede vi at undersøge den effektive VD af oclacitinib for denne race, samt en mulig association mellem VD, anden sideløbende terapi og udvalgte kliniske karakteristika. Slutteligt er ønsket at undersøge forekomsten af potentielle kliniske bivirkninger (PKB) af oclacitinib.

Metode

Studiet er udarbejdet som et retrospektivt deskriptivt studie baseret på gennemlæsning af specialklinikens journaler fra perioden 01.07.2014 til 07.02.2023. Inkluderede hunde opfylder følgende kriterier: 1. diagnosticeret med CAD på specialklinikken, 2. raceangivelse som fransk bulldog, 3. kendt debutalder, 4. minimum én opfølgning efter behandlingsopstart for vurdering af dennes effekt.

Oplysninger vedrørende klinisk præsentation, diagnostik og behandling (inkl. effektiv VD) er noteret (Tabel 2). Sensitiviteten af Favrots Kriterier beregnes med udgangspunkt i den kliniske præsentation.

Associationen mellem effektiv VD og karakteristika, listet i Tabel 2, undersøges ved en multimodal logistisk regressionsanalyse.

Kliniske manifestationer, opstået i umiddelbar relation til opstart af behandling med oclacitinib eller i tiden efter, noteres som PKB. Odds-ratio (OR) for forekomsten af PKB beregnes for hunde på henholdsvis høj- (dosisgruppe A) og foreskrevne VD (dosisgruppe B).

Resultater

Klinisk præsentation og Favrots Kriterier
Studiet bygger på data fra 103 franske bulldogs, hvoraf 54 % debuterede med første kliniske tegn på CAD inden 12 måneders alderen, og 86 % inden de fyldte 36 måneder. Figur 1 illustrerer, hvilke anatomiske områder studiets hunde var afficerede.

Sensitiviteten af Favrots Kriterier blev beregnet til 95 % ved opfyldelse af 6 ud af 8 mulige kriterier (Tabel 1).

Effektiv vedligeholdelsesdosis

Oclacitinib skabte kontrol hos 60 af studiets franske bulldogs, men hos 43 (72 %) kun ved administration af en

* Den biologiske mekanisme, der ligger bag den fænotypiske præsentation.

højere VD end foreskrevet (dosisgruppe A). Den gennemsnitlige opstarts-dosis for hundene i gruppe A var 1,13 mg/kg/dag - en dosis, der blev forsøgt reduceret hos 85 %. I gennemsnit var det muligt at reducere medicinforbruget med 0,10 mg/kg/dag til en VD på 1,03 mg/kg/dag. Dette svarer til, at VD udgør 93,68 % af den anbefalede opstarts-dosis.

Den gennemsnitlige behandling-længde på høj VD var 14 måneder, og i denne periode havde fem hunde periodevist behov for systemiske glukokorticoider.

Potentielle kliniske bivirkninger

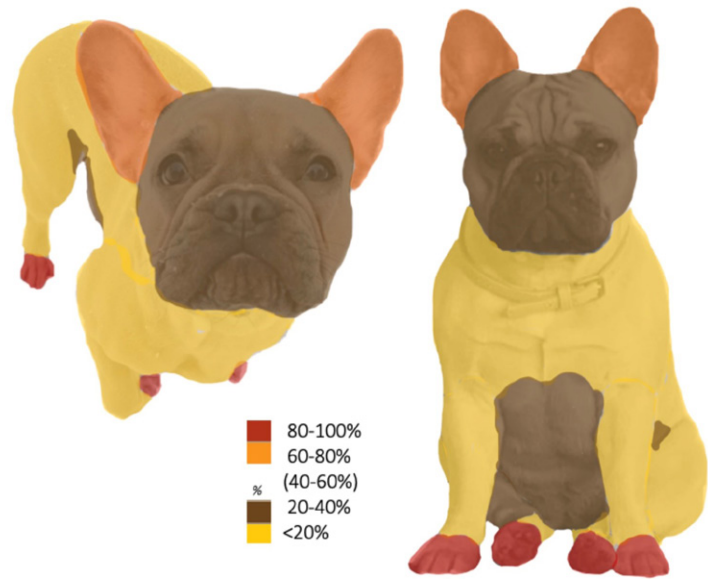
I alt 16 forskellige PKB fordelt på 13 hunde ud af 60 (22 %) i dosisgruppe A blev rapporteret i specialklinikens journaler. Forbigående gastrointestinelle forstyrrelser i umiddelbar relation til opstartsperioden var hyppigst rapporteret med syv afficerede hunde (44 % af PKB). Kutan neoplasi blev rapporteret hos to hunde; henholdsvis én benign udefineret tumor og én grad II (Patnaik) mastcelle-tumor. Disse opstod efter henholdsvis 19 og to måneders behandling, sidstnævnte dog i en periode, hvor oclacitinib var erstattet af lokivetmab. PKB krævede medicinsk eller kirurgisk intervention hos tre hunde; 1. ekstirpation af mastcelletumor, 2. lokalbehandling af unilateralt keratokonjunktivitis sicca, 3. midlertidig seponering og skånekost efter flere episoder med diarré og vomitus i opstartsperioden. Kun hos førstnævnte hund måtte oclacitinib endeligt seponeres efter to måneders behandling. PKB opstod i gennemsnit efter 6,5 måneders højdosisbehandling. Se desuden Tabel 3 via QR-koden side 35.

Hos de 17 hunde i dosisgruppe B blev otte episoder af PKB indrapporert til specialklinikken. Disse fordelte sig på fem ud af 17 hunde (29 %), hvor pododermatitis var hyppigst forekommende kliniske manifestation. Ingen af disse hunde fik seponeret oclacitinib grundet PKB.

Prævalensen af PKB findes lavere i gruppe A end B. OR mellem dosisgrupperne og PKB beregnes til 1,04, hvorfor der ikke påvises forskel i odds for PKB i de to dosisgrupper.

Association mellem VD, kliniske karakteristika og behandling

Ingen statistisk signifikant association mellem VD og de karakteristika, der er angivet i Tabel 2, kunne påvises hos hundene i denne undersøgelse. Det blev dog observeret, at franske bulldogs med interdigital furunkulose ikke havde gavn af behandling med høj dosis oclacitinib, idet fire ud af fem hunde, der blev forsøgt højdosisbehandlet, blev skiftet over på andre behandlingsprotokoller; systemiske glukokorticoider eller ciclosporin, grundet manglende behandlingseffekt.



Figur 1: Illustration af afficerede områder. Hver farve er udtryk for den procentvise forekomst af læsionsudbredelsen blandt studiets franske bulldogs. Billeder er tilsendt af ejere, der har givet tilladelse til brug.

54 %

debuterede med første kliniske tegn på CAD inden 12 måneders alderen, og 86 % inden de fyldte 36 måneder.

Diskussion

De franske bulldogs i nærværende studie præsenteredes som tidligere beskrevet i litteraturen med hensyn til distribution af dermatologiske forandringer og relativt lav debutalder^(6,11). Studiepopulationen vurderes derfor at være repræsentativ for franske bulldogs med CAD.

Sammenholdt med andre prædisponerede racer fandtes en høj sensitivitet af Favrots Kriterier⁽¹¹⁾. Ved vurdering af validiteten af et diagnostisk redskab, er det dog vigtigt at huske, at sensitiviteten skal holdes op mod specificiteten for ikke at risikere overdiagnosticering. Nærværende studies fund styrker brugen af Favrots Kriterier som diagnostisk redskab til at højne sikkerheden for korrekt diagnostik af CAD efter det indledende diagnostiske arbejde hos franske bulldogs.

Vedligeholdelsesdosis og potentielle kliniske bivirkninger

Af de franske bulldogs i nærværende studie havde 72 % behov for en højere VD end foreskrevet. Til forfatterens kendskab har kun et enkelt andet studie, Denti et al. (2022)⁽¹²⁾, undersøgt hunde behandlet efter samme behandlingsregi som hundene i Gruppe A. Resultatet heraf var, at 73 % af hundene kunne opnå behandlingssucces, hvis de fik administreret en højere VD. Hvad angår bivirkninger fandtes disse oftest milde og





“Langtidsbivirkningerne bør undersøges i større kontrollede studier.”

ikke interventionskrævende. Denti et al. konkluderede, at højdosisbehandlingen generelt var veltolereret, men at løbende blodprøve- og kliniske kontroller bør anbefales, da der er bekymring for immunosuppression og nedgang i erythropoiesen⁽¹⁰⁾.

Denti et al.'s fuld understøtter altså resultaterne af nærværende studie, hvor ingen association mellem VD oclacitinib og forekomsten af PKB kunne påvises, samt at behandlingen var veltolereret. Adgangen til blodprøveresultater hos hundene i Gruppe A har været begrænset, men specialklinikken har efter afslutningen af studiet igen tilbudt alle klienter blodprøvekontrol, et tilbud ingen endnu har takket ja til. Dette kan være et udtryk for, at det rent klinisk går godt, og at de grundet komplicerede sygdomsforløb ikke ser bedre alternativer. Derudover kan der være et økonomisk aspekt. Da det i studiet ikke har været muligt at undersøge kausaliteten af de kliniske manifestationer, er bivirkningerne benævnt potentielle. Studiet er desuden begrænset til journaloplysninger

tilgængelige for specialklinikken, hvorfor forekomsten kan være anderledes, da hundene er henvist og også besøger egen dyrlæge.

Med så forholdsvis få data omkring bivirkninger associeret med længerevarende højdosisbehandling med oclacitinib kan et sådant behandlingsregi ikke umiddelbart anbefales. Langtidsbivirkningerne bør undersøges i større kontrollede studier. Det er dog vigtigt at overveje, hvad alternativet er for disse hunde. Behandlingsstrategien har potentiale til at være et alternativ til hunde, der ellers kun opnår kontrol ved behandling med lægemidler med kendte bivirkningsprofiler fx systemiske glukokortikoider, eller hunde, der grundet komorbiditeter ikke tåler sådanne præparater^(10,13). Al behandling kræver selvfølgelig en multimodal tilgang og løbende kontrolbesøg med nødvendig diagnostik.

Det er kendt, at der i overgangen fra opstartsdosis til VD kan opleves en opblussen i kliniske tegn, en såkaldt rebound effekt⁽¹⁴⁾. Et nyere studie⁽¹⁵⁾

viser, at administration af systemiske glukokortikoider i en kort periode samtidig med opstartsdosen af oclacitinib reducerer denne opblussen i forbindelse med dosisregulering. Et andet studie⁽¹⁶⁾ viser samme tendens ved administration af flerumættede fedtsyrer. En interessant overvejelse er, om en kortvarig glukokortikoidkur eller tildeling af disse fedtsyrer i forbindelse med løbende dosisregulering vil muliggøre en lavere VD for nogle af studiets hunde.

Overvejelser omkring varierende behandlingsrespons på tværs af racer
Der er i litteraturen beskrevet racevariation i relation til den kliniske præsentation af CAD, men i skrivende stund har forfatterne ikke kendskab til studier, der har undersøgt racevariation relateret til behandlingsrespons ved CAD.

At det gennemsnitligt kun var muligt at reducere VD med 0,10 mg/kg/dag hos studiets hunde kan indikere, at racen rent faktisk har behov for en højere dosis af lægemidlet. Tendensen bør dog bekræftes for en større population, ligesom det bør undersøges, om lignende ses for andre lægemidler eller andre racer. I sidstnævnte tilfælde kan dette potentielt afspejle en bagvedliggende endotype, der dog ikke er identificeret for CAD i skrivende stund⁽¹⁾.

Grundet studiets raceafgrænsning er der med udgangspunkt i litteraturen gjort nogle overvejelser omkring mulige årsager til varierende behandlingsrespons både indenfor og på tværs af racer. En nærliggende forklaring kan være den

Tabel 1. Liste over Favrots Kriterier samt beregnede sensitivitet.

Favrots Kriterier	Beregnet sensitivitet
Debutalder < 36 måneder	99 % ved 5 af 8 opfyldte kriterier
Mest indendørs livsstil	95 % ved 6 af 8 opfyldte kriterier
Glukokorticoid-responsiv pruritus	
Kronisk eller recidiverende infektioner med gærsvamp	
Afficerede forpoter	
Afficerede pinna	
Uafficerede øremarginer	
Uafficeret det dorsolumbal region	

store genetiske variation⁽¹⁷⁾, der udover at påvirke racernes fænotype har indvirken på lægemidlernes farmakokinetik⁽¹⁸⁾. Derudover er en række kandidatgener med betydning for patogenesen^(19,1,2) - herunder racevariation i relation til hudbarrieren - for nyligt identificeret, hvilket kan være en del af forklaringen på det varierende behandlingsrespons⁽²⁰⁾.

Specifikke mutationer relateret til behandlingsrespons er dog ikke vist hos franske bulldogs, men denne race har en række andre potentielt betydende faktorer for variationen. Racens anatomi i sig selv resulterer i stenotiske ørekanaler⁽²¹⁾, samt en øget forekomst af intertrigo⁽²²⁾, hvilket stiller store krav til den topikale pleje, der indgår som en vigtig del af den multimodale terapi.

Humant er kejsersnit beskrevet som en risikofaktor for udviklingen af CAD⁽²³⁾. Tilsvarende er ikke bevist veterinært, men det er nærliggende at overveje, om behovet for fødselshjælp har betydning for prædisponeringen, den kliniske præsentation og deraf mulig variation i behandlingsrespons hos franske bulldogs, da de som race er i øget risiko for at skulle have foretaget kejsersnit⁽²⁴⁾.

Ejerforhold, herunder økonomi, fysisk formåen, boligsituation og hundens forsikringsstatus kunne ligeledes tænkes at spille en rolle i behandlingssuccesen. En stor andel af ejerne til de franske bulldogs har selv AD⁽²⁵⁾, så der bør overvejes om miljøet, racen lever i, giver en øget eksponering for allergener eller på anden måde bidrager til det ringe behandlingsrespons.

Derudover har to nyere studier^(26,27) påvist en association mellem adfærdsproblemer og CAD. Om den stress- og angstlignende adfærd opstod primært eller sekundært til CAD diskuteres, men begge studier påpeger, at adfærdsterapi fremadrettet bør indgå som en del af den samlede behandlingsstrategi. Desuden peger Harvey et al.⁽²⁶⁾ på, at en konsekvens ved kronisk fysiologisk stress grundet immunosuppression er udvikling af nye sygdomstilstande samt opblussen af allerede kendte forstyrrelser. Taget de franske bulldogs generelle sundhedsstatus i betragtning⁽²⁴⁾ kan det overvejes, om racen generelt har et højere stressniveau, hvilket kan have betydning for både progressionen af CAD og vanskeligheden ved at opnå behandlingssucces. Associationen mellem den enkelte hunds Brachycephalic Obstructive Airway Syndrome (BOAS)-status og andre komorbiditeter vil derfor være interessant at sammenholde med VD.

Tabel 2. Associationen mellem VD og listede karakteristika blev undersøgt hos studiets hunde.

Undersøgte karakteristika
Køn
Debutalder (måneder)
Fødselssæson
Historik om demodicosis
Læsionernes sværhedsgrad (mild-moderat-svær)
Afficerede ører
Interdigital furunkulose
Udført fodertrial
Hyposensibiliseret (minimum 9 måneder)
Topikal glukokorticoïd
Topikal plejeartikler

Konklusion og perspektiv

De franske bulldogs i dette studie bekræfter den høje sensitivitet af Favrots Kriterier, den relativt lave debutalder og distributionen af dermatologiske forandringer for racen. Resultaterne indikerer, at franske bulldogs med CAD kan opnå et tilfredsstillende behandlingsrespons ved anvendelse af en højere VD af oclacitinib end foreskrevet, samt at dette behandlingsregi generelt er veltolereret. Der er dog behov for større prospektive studier med fokus på bivirkninger, førend dette behandlingsregi endeligt kan anbefales. Tilsvarende behandlingsrespons blev dog ikke genfundet ved tilstedeværelse af interdigital furunkulose.

Hvor mange hidtidige studier har fokuseret på at forstå patogenesen for CAD, bør fremtidige studier forsøge at klarlægge mulige årsager til variationen i behandlingsrespons på tværs af racer for potentielt at muliggøre etablering af præcisionsmedicinering.

Slutteligt bør overvejes, om CAD-status grundet sygdommens arvelige aspekt og progressive karakter bør indgå som en del af avlsarbejdet, ligesom BOAS-graduering for nyligt er indført hos Dansk Kennel Klub. ■



Hent artiklens referencer samt oversigt over data angående opstartsdosis, vedligeholdelsesdosis, relation herimellem samt potentielle kliniske bivirkninger i de to dosisgrupper.

