

Az oklacinib, egy új Janus-kináz gátló hatóanyag kutyák atópiás dermatitisének és egyéb, viszketéssel járó megbetegedéseinek kezelésére

Oclacitinib, a novel Janus kinase inhibitor for the treatment of atopic dermatitis and other case of pruritus in dogs

Jerzsele Ákos^{1}, Kovács Dóra², Somogyi Zoltán¹*

**email: jerzsele.akos@univet.hu*

¹ÁTE Gyógyszertani és Méregtani Tanszék

²ÁTE V. évfolyamos hallgató

Összefoglalás

A szerzők egy új, a Janus-kináz gátlók (JAK-gátlók) csoportjába tartozó, szájon át adható, kutyák atópiás dermatitisének és allergiás dermatitisének, illetve egyéb, viszketéssel járó kórképeinek kezelésére alkalmazható hatóanyagot, az oklacinibet mutatják be. Tárgyalják a hatóanyag hatásmechanizmusát, farmakokinetikai tulajdonságait, mellékhatásait, valamint három, különböző időtartamú klinikai vizsgálat során tapasztalt hatékonysági és toxikológiai eredményeket. Kitérnek az állatorvosi bőrgyógyászatban használt különböző vegyületek hatékonyságbeli különbségeire (oklacinib, glükokortikoidok, ciklosporin), illetve a ciklosporin és oklacinib kombinációjának hatékonyságára. Említést tesznek az oklacinibbel kapcsolatos tapasztalatokra macska vonatkozásában is.

Summary:

The aim of this article is to introduce oclacitinib, a new, orally applied Janus-kinase inhibitor, administered to treat canine atopic dermatitis and canine multifactorial pruritus. Atopic dermatitis is a severe, frequently occurring skin disease in dogs. Oclacitinib, licensed in 2014 in Europe, is a new perspective for the treatment of atopic dermatitis, since it has several important advantages concerning efficacy, pharmacokinetics and safety compared to other substances used for this disease. The authors discuss the mechanism of action, including the JAK-STAT signaling pathway, the inflammatory cytokines mostly influenced by JAK

inhibitors (IL-4, IL-13, IL-31) and the possible side effects. They present the active substance's antiinflammatory, antipruritic and antiallergic effects as the pharmacological result of the mechanism of action. Pharmacokinetic parameters, efficacy and side effects are described based on short- (28 days), medium- (112 days) and long term (630 days) clinical studies, all of these carried out with the same dose of oclacitinib (0.4-0.6 mg/kg BID at the first two weeks, and the same dose SID for the remaining time). The drug's efficacy is evaluated via VAS (Visual Analog Scale), based on the severity of pruritus observed by the owners and the treating veterinarians. The main studies incorporated only dogs with severe pruritus, nevertheless experiences in cats are also described. For characterizing clinical signs in cats, besides VAS scoring, SCORFAD system is also used (evaluation of skin lesions). Furthermore, oclacitinib is compared to other substances frequently used for the treatment of atopic dermatitis (ciclosporin and prednisolone). The authors' aim is to make the treatment of atopic dermatitis more effective by spreading knowledge about new possibilities nationwide.

Bevezetés

Az állatorvosi bőrgyógyászat egyik legnagyobb kihívását jelentő atópiás dermatitis az év teljes szakaszában, de legfőképp a nyári, pollennel terhelt időszakban okoz elviselhetetlen mértékű, akár öncsonkításba hajló viszketést kutyáknál. A betegség élethosszig tartó kezelést igényel, melyet nehezít, hogy a napjainkban Magyarországon használt készítmények (glükokortikoidok, illetve ciklosporin) rövidebb vagy hosszabb távon súlyos mellékhatásokkal rendelkezhetnek. Erre a problémára jelenthet megoldást a 2014-ben engedélyezett oklacitinib, mely jelenleg tablettás készítményként van forgalomban. Az oklacitinib erős hatékonyságot mutat a különböző allergiás és nem allergiás eredetű bőrproblémák okozta viszketés enyhítésére, elsősorban az atópiás dermatitis hosszú távú gyógykezelésére. Az oklacitinibhez hasonló hatásmechanizmusú vegyületek a humán gyógyászatban régebb óta elérhetők, többek között rheumatoid arthritis és myeloproliferatív betegségek kezelésére.

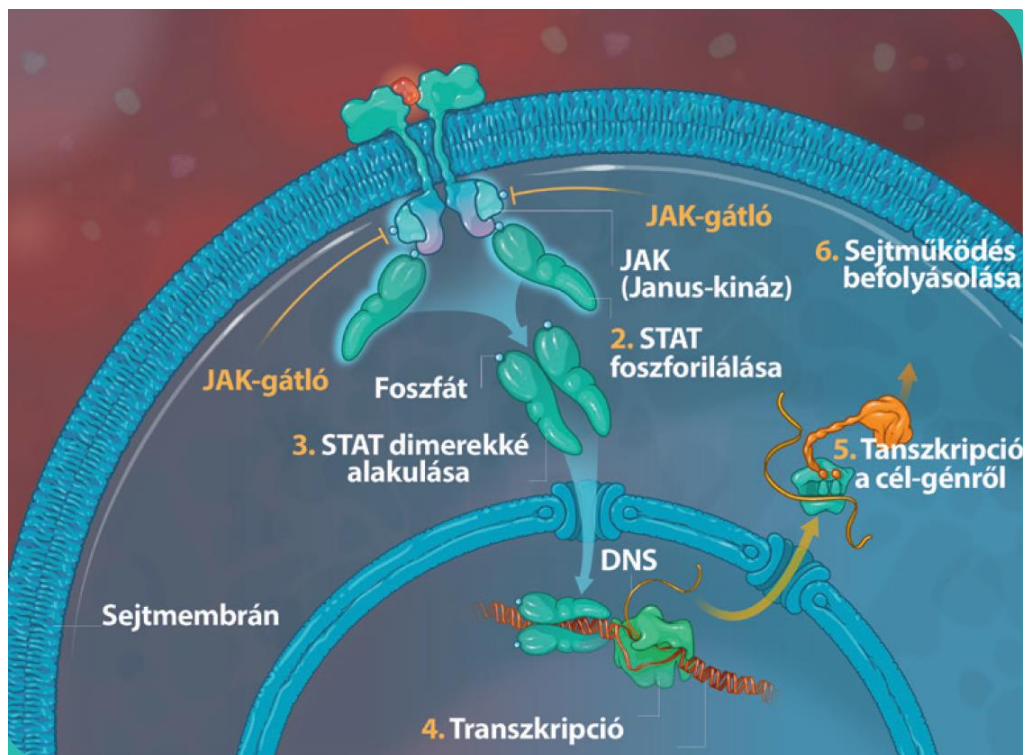
Hatásmechanizmus

Az oklacitinib, hatásmechanizmusát tekintve Janus-kináz (JAK) gátló vegyület, mely a különböző gyulladásos citokinek által mediált intracelluláris JAK-STAT jelátviteli utat képes gátolni. A JAK (*just another kinase*, azaz „csak egy újabb kináz”) enzimek intracelluláris tirozin-kináz receptorok, melyek foszfatálni, és így aktiválni képesek bizonyos molekulákat, így a korábban említett STAT-ot (*signal transducer and activator of transcription* (STAT)

protein family, „jelátvivő és transzkripciót aktiváló fehérjék családja”). Az oklacitinib elsősorban a JAK-1 típusú enzim működését gátolja, ez utóbbi az atópiás dermatitis kórfejlődésében a legjelentősebb. A JAK-1 típusú enzim gátlásával az oklacitinib indirekt módon gátolja az IL-4 és IL-13 - gyulladásos és allergiás folyamatokért felelős interleukinek - termelődését, valamint ugyanezen mechanizmuson keresztül az IL-31 termelődését is gátolja. Az IL-31 felelős a viszketés és krónikus bőrgyulladás kialakulásáért (12). Ezt az interleukint a humángyógyászatban allergiás markerként is alkalmazzák.

Ezen citokinek hatása a JAK-STAT jelátviteli úton keresztül további interleukin felszabaduláshoz, valamint IgE ellenanyag termeléshez és hisztamin érzékenyítéshez vezet, melyek súlyosbítják a fennálló gyulladást. A fentebb leírt folyamatokat az oklacitinib gátolni képes, így eredményesen alkalmazható atópiás dermatitis kezelésére. A humán gyógyászatban számos JAK gátló is forgalomban van (ruxolitinib, tofacitinib, upadacitinib, baricitinib, filgotinib, pacritinib stb.), olyan súlyos és gyakori betegségek gyógykezelésére, mint a rheumatoid arthritis, psoriasis, polycythemia vera, Crohn-betegség vagy különböző leukémiák (10).

A lehetséges mellékhatások egy része is a hatásmechanizmussal magyarázható. Az oklacitinib szelektíven hat a JAK-1 enzimre, de mérsékelt gátló hatást gyakorol a JAK-2 enzimre is. Az utóbbi enzim a vérsejtképzéshez szükséges citokinek és növekedési faktorok termelődéséért felelős. Ebből kifolyólag az oklacitinib alkalmazása során a vörösvérsejtek, fehérvérsejtek és vérlemezkék száma csökkenhet, mely indokoltá teszi a kezelés alatt rendszeresen végzett kontroll vérvizsgálatokat.



1. ÁBRA. A JAK-gátló oklacitinib hatásmechanizmusa. A JAK által mediált interleukin-hatások a hatóanyag alkalmazásával csökkenthetők.

FIGURE 1. Mechanism of action of oclacitinib. JAK mediated interleukin effects might be mitigated by using the drug.

Farmakokinetikai tulajdonságok

Az oklacitinibet szájon át alkalmazva gyors és közel teljes (89%-os) felszívódás jellemzi. A táplálékkal való együttes alkalmazás a biológiai hasznosulást nem befolyásolja. A hatóanyag a maximális plazmakoncentrációt kevesebb, mint egy óra alatt éri el. Mindezek eredménye a viszketés mértékét csökkentő hatás gyors megjelenése. Az oklacitinib a plazmafehérjékhez mérsékelten kötődik (66-69%-ban). A metabolizációja a májban zajlik, a CYP450 rendszert jelenlegi ismereteink szerint nem befolyásolja. A fent említett két tulajdonság eredménye, hogy gyógyszer interakcióra nem kell számítani. A hatóanyag felezési ideje szájon át alkalmazva kb. 4 óra. Alacsony clearance értékkel rendelkező vegyület, a vizelettel 24 órán belül csupán 4%-a ürül aktív formában, ezért vesebetegségben a dózis csökkentésére általában nincs szükség. Nemek és fajták közötti eltérést nem tapasztaltak a farmakokinetikai tulajdonságokban (1).

Mellékhatások

Az oklacinib biztonságos vegyület, terápiás indexe nagy. Utóbbi tulajdonságaira a hatásmechanizmus ad magyarázatot. Az oklacinib a JAK-1 típusú tirozin-kináz enzimek működését gátolja, míg a vérsejtképzésért felelős citokinek termelését szabályozó JAK-2 típusú enzimekre minimális hatást fejt ki. A mellékhatásokat rendszeres kontroll vizsgálatokkal kell nyomon követni.

Az oklacinib terápiás dózisa 0,4-0,6 mg/kg naponta kétszer két héten át, majd ezt követően az adagolást napi egyre kell csökkenteni. Egy 436 egyedből álló kutya populációban végzett rövidtávú, 28 napos vizsgálat során az oklacinibbel kezelt kutyák egyikénél sem lépett fel súlyos fokú mellékhatás. A kísérlet ideje alatt fellépő mellékhatások kiegészítő terápiát nem igényeltek. Az első 7 napban egy egyed kezelését kellett leállítani, ennél a kutyánál a szőr és a bőr elsötétedését tapasztalták. A további három hét alatt 179 oklacinibbel kezelt kutyából 11-nél a következő mellékhatások fordultak elő: hasmenés (4 egyed), hányás (4 egyed), hányás és hasmenés (1 egyed), láz és húgyhólyaggyulladás (1 egyed), valamint hányás és pododermatitis (1 egyed). A vérparaméterek változásai határértéken belül maradtak (3).

Egy hosszabb távú, 112 napos vizsgálatban az előforduló mellékhatások - 283 kutyából - a következők voltak: pyoderma vagy nem definiálható bőrnövedék képződés (12%), fülgyulladás (9,9%), hányás (9,2%), hasmenés (6%), histiocytoma (3,9%), húgyhólyaggyulladás (3,5%), valamint anorexia (3,2%). A fentebb felsorolt mellékhatásoknál is alacsonyabb gyakorisággal fordult elő elesettség, gombás bőrfertőzés, pododermatitis, lipoma, polydipsia, lymphadenopathia, hányinger, étvágyfokozódás, agresszió és súlycsökkenés. A vizsgálat ideje alatt 4 állatnál kellett a kezelést felfüggeszteni. A 4 kutyából kettőnél rosszindulatú daganatos elváltozást diagnosztizáltak, míg a másik két kutya esetében bőrfertőzés lépett fel (dermatitis és pyoderma 19 nap után, valamint demodicosis 28 nap után) (3, 4). További 3 egyed kórházi kezelést igényelt: pneumonia (1 eset), véres hányás és bélsár (1 eset), illetve húgyhólyaggyulladás és húgykővesség (1 eset) következtében. A kontroll vérvizsgálatok enyhe szérum koleszterin és lipáz növekedést, illetve szérum globulin és fehérvérsejt szám csökkenést jeleztek néhány esetben. A májenzimekre és a vizelet összetevőire nem gyakorolt kimutatható hatást az oklacinib kezelés. A fent részletezett egyedek mindegyike legalább egy adag oklacinib kezelést kapott. A hasmenés, hányás, anorexia és letargia az esetek 90%-ban kezelés nélkül megszűnt (4).

A 630 napig végzett vizsgálat során az előbbiektől csak némileg térnek el a kapott eredmények: hányás, fülgyulladás vagy pyoderma ez esetben is a résztvevő állatok (n=247) 9-10%-át érintette, valamint hasmenés is 6,1%-uknál fordult elő, csak úgy, mint 112 napig tartó adagolás esetén. Az egyetlen jelentősebb eltérés, ilyen időtartamú kezelés esetén, az alsó

húgyúti fertőzések számában volt, a populáció 11,3%-át érintve. Tíz kutyát rosszindulatú daganat diagnosztizálása miatt eutanáziában kellett részesíteni a vizsgálat során, valamint további három esetben lépett fel eutanáziát nem igénylő súlyos fertőzés, melyből egy demodicosisnak bizonyult. A vérparaméterek ebben az esetben is az élettani határértékeken belül maradtak: az előző kettő vizsgálathoz hasonlóan enyhe fehérvérsejt-, valamint vérlemezke szám csökkenés és koleszterinszint emelkedés volt. A különféle máj- és veseparaméterekben nem volt szignifikáns változás, azonban a vizeletvizsgálat feltárt 13 állatot az alsó húgyúti fertőzéssel diagnosztizáltakon túl, melyek vizelete rendellenes összetevőt tartalmazott (4 proteinuria, 4 haematuria, 3 bacteriuria, 1 microalbuminuria) (2). Az oklacinib előnyös tulajdonsága, hogy - ellentétben a glükokortikoidokkal és a ciklosporinnal - enyhe mellékhatásokkal rendelkezik, a leggyakrabban előforduló mellékhatásokat és gyakoriságukat az 1. táblázat foglalja össze.

1. TÁBLÁZAT. *A leggyakoribb mellékhatások előfordulási gyakorisága különböző időtartamú kezelések alatt*
TABLE 1. *Side effects and their incidence during trials of different duration*

Mellékhatás	Rövidtáv: 7 nap (3)	Középtáv: 112 nap 0-16 nap (4)	Középtáv: 112 nap 17-112 nap (4)	Hosszútáv: 630 nap (2)
Hasmenés	2,30%	4,60%	6,00%	6,10%
Hányás	2,30%	3,90%	9,20%	10,10%
Letargia	1,80%	2%	-	-
Anorexia	1,40%	2,60%	(átmeneti étvágytalanság) 2%	-
Polydipsia	1,40%	-	-	-
Dermalis, epidermalis vagy subcutan növedék	-	2,60%	12,00%	-
Pyoderma	-	-	12%	9,30%
Fülgyulladás	-	-	9,90%	9,30%
Alsó húgyúti fertőzés/ Húgyhólyaggyulladás	-	-	3,50%	11,30%
Rosszindulatú daganat	-	-	-	4,10%

A mellékhatások közül a gyomor-bélrendszeri tünetek az oklacinib alkalmazása mellett is könnyen kezelhetők, míg a dermatológiai és a hematológiai paraméterek rendszeres kontrollvizsgálattal ellenőrizhetők. Fertőzés vagy daganatos elváltozás gyanúja esetén az oklacinib alkalmazását fel kell függeszteni („drug-holiday”) a probléma fennállásáig. A kezelést legkorábban egy éves kor után javasolt elkezdni, ekkor csökken a fogékonyság a pneumonia és demodicosis iránt. Ha a terápia alatt a pruritus súlyosbodását tapasztaljuk, napi kétszeri beadást egyre kell csökkenteni.

Egy vizsgálat során összehasonlították a tofacitinib (JAK-3 típusú enzim gátló) és az oklacinib viselkedésre kifejtett hatását egereknél. Bár már mind a két hatóanyag számos országban engedélyezett (tofacitinib: humán területen, oklacinib: kutyák atópiás dermatitisére), felmerült a lehetősége, hogy a hatóanyagok mellékhatásaként agresszió léphet fel a kezelt egyedeknél. A vizsgálat során több elrendezési formában tesztelték az egerek viselkedését, szájon át alkalmazott tofacitinib és oklacinib hatása alatt. Az oklacinibról kimondható, hogy egerek esetében nem észlelhető a szájon át történő alkalmazást követően agresszió (5). Ebből arra következtethetünk, hogy a kutyáknál sem kell számítanunk agresszióra, mint mellékhatásra.

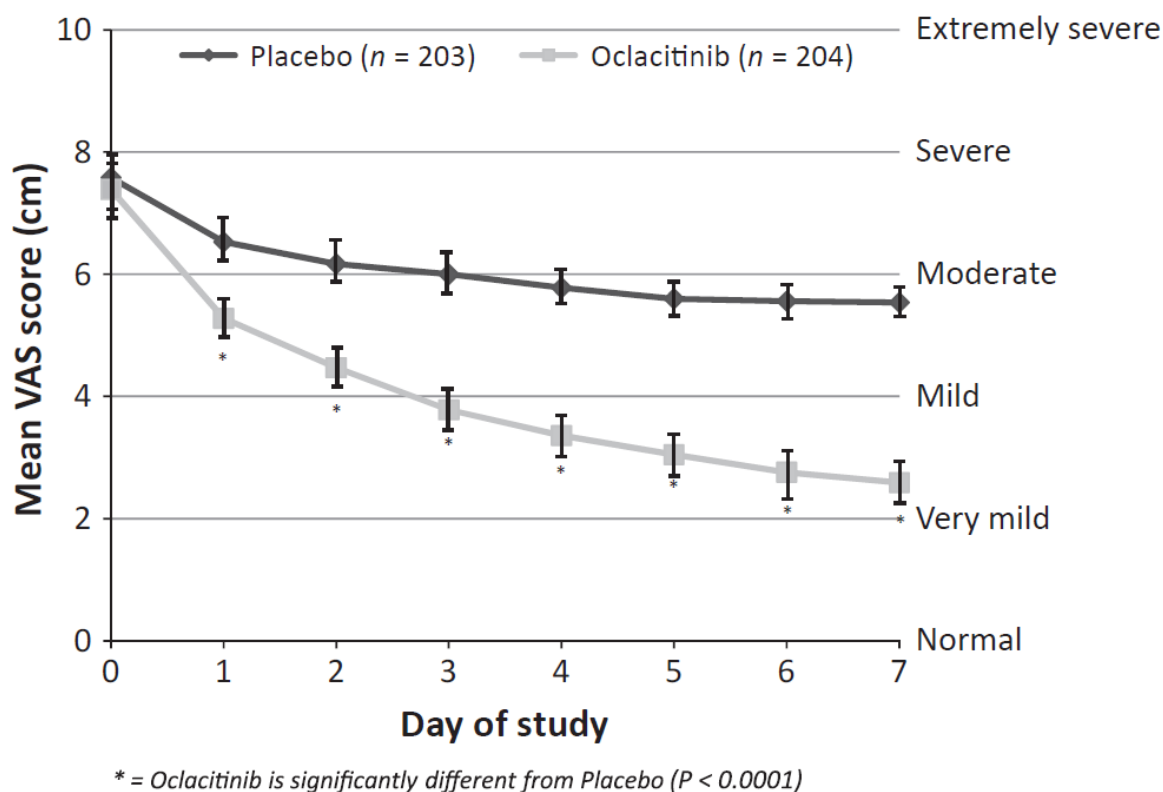
Farmakológiai hatások és klinikai vizsgálatok

Az oklacinib 1 évnél idősebb kutyák atópiás dermatitisének, és egyéb, viszketéssel járó megbetegedéseinek kezelésére alkalmazott JAK enzim gátló. Farmakológiai hatása a fentebb leírt hatásmechanizmussal magyarázható. A gyulladásos citokinek termelődését indirekt módon gátolja a hatóanyag, így a citokinek (IL-4, IL-13 és IL-31) szintjének csökkenése a szervezetben gyulladáscsökkentő, allergia-ellenes és viszketésellenes hatású.

Az oklacinibet gyorsan kialakuló, tartós és erős hatás jellemzi. A pruritus mértékének meghatározására egy ún. VAS (*Visual Analog Scale*) pontozást hoztak létre, melyben a tulajdonos és a kezelő állatorvos 1-10 cm közötti skálán értékeli az állat viselkedését a pruritus súlyossága alapján, melyből a 10-es jelenti az állandó, elviselhetetlen intenzitású viszketést, öncsonkításba hajló reakcióval. Az oklacinib 0,4-0,6 mg/kg dózisban napi kétszeri adás esetén már az első nap (<4-24 órán belül) szignifikánsan csökkenti a viszketés súlyosságát. Két hétig alkalmazva ez az érték tovább csökken. Napi egyszeri adással folytatva a terápiát a viszketés súlyossága tartósan átlagosan 3-4 VAS-értéken állandósul, amely mindössze egy igen enyhe, életminőséget nem befolyásoló viszketési ingeret jelent.

A következő vizsgálatban az oklacinibet 7 napig adagolták, naponta kétszer. E vizsgálat célja az volt, hogy az oklacinib rövidtávú hatékonyságát vizsgálják. A hatóanyagot egy

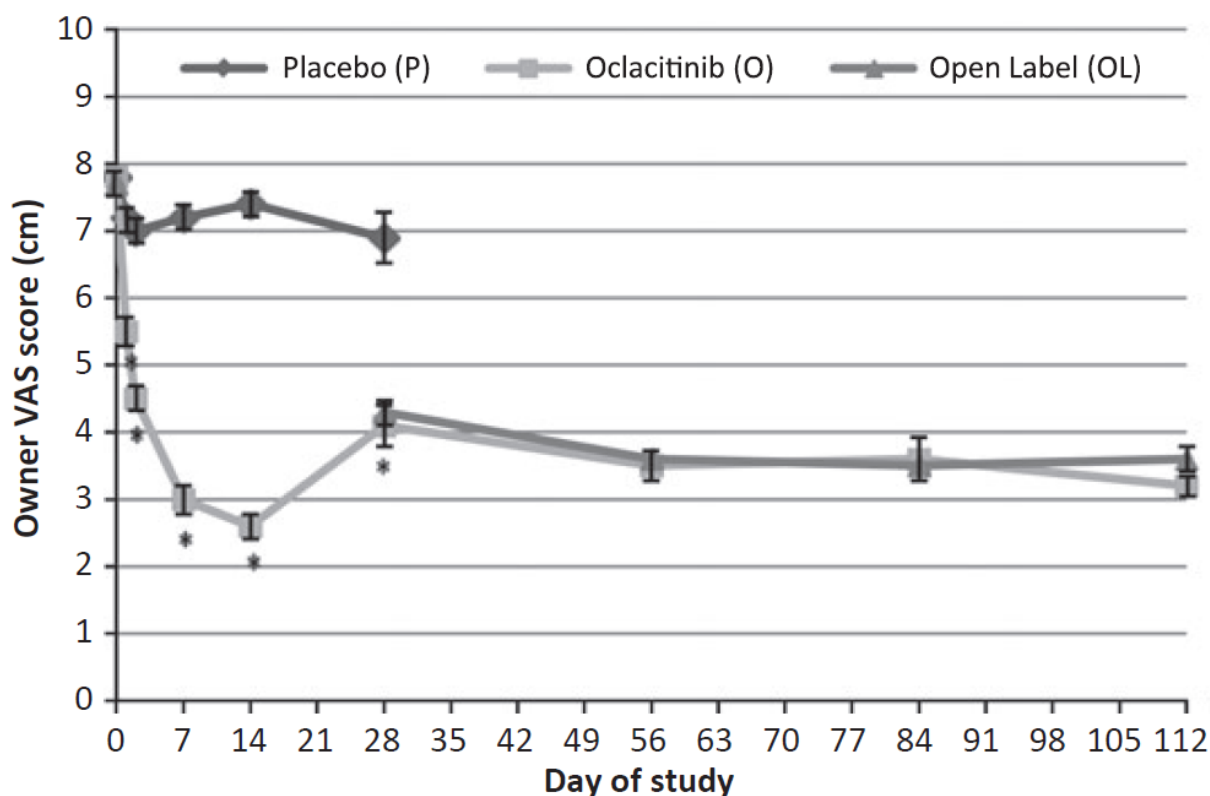
kutyapopulációból (436 kutya) véletlenszerűen kiválasztott egyedeinek adagolták. A populáció többi egyede ezen idő alatt placebo kezelésben részesült. Az oklacinib dózisa 0,4-0,6 mg/kg volt napi kétszer. A tulajdonosok a viszketés mértékét átlagosan 7-8-ra értékelték (VAS skála alapján) a kezelés kezdete előtt. Az oklacinibbel kezelt csoportban a viszketés mértéke az első nap után átlagosan 2,2-vel enyhült, a placebo csoportban ez az érték csak 0,95 volt. A 7. nap végére az oklacinibbel kezelt csoport átlagos VAS érték 2-3-ra csökkent. Ezzel szemben a placebo csoport értékei 5-6 között maradtak. Az oklacinib csoportban a kutyák 67%-nál nyilvánították a kezelést sikeresnek, míg a placebo csoportban ez az eredmény 29% volt. A pruritus mértéke legalább 2-vel csökkent a 7-ből legalább 5 napon keresztül az oklacinib csoportban. A tulajdonosok által megfigyelt VAS értékek első heti alakulását a 2. ábra szemlélteti (3).



2. ÁBRA. A tulajdonosok által az első héten megfigyelt VAS értékek alakulása (3) oklacinib alkalmazása során
FIGURE 2. VAS (visual analog score) scoring according to owners on Week 1 after initiation of oclacitinib therapy

Egy hosszabb távú vizsgálat (112 nap) során az oklacinib dózisa 0,4-0,6 mg/kg volt, az adagolás az első két hétben napi kétszer történt, majd a vizsgálat további részében napi egyszer. A vizsgálatban 299 kutya vett részt, véletlenszerűen elosztva oklacinibbel és

placaboval kezelt csoportokba. A tulajdonosok értékelése szerint a 28. napon az oklacinibbel kezelt állatok 66%-ánál bizonyult a kezelés sikeresnek, ezen állatoknál legalább 2-vel csökkent a pruritus mértéke a VAS skála alapján, ez az eredmény 4%-kal volt jobb, mint a placebo csoporté. Ugyanezen érték a 112. napon az oklacinib esetén 61,3%, míg a placebo csoportban 2,3% alatti volt. Az állatorvosok megfigyelése alapján némileg alacsonyabbnak bizonyult az oklacinibbel sikeresen kezelt állatok száma (28. nap: 49%, 112. nap: 56,1%), de ezen értékek is szignifikánsan nagyobbak a placebo csoportban megfigyelteknél. A tulajdonosok által megfigyelt VAS értékek alakulását a 3. ábra szemlélteti (4). Az ábráról leolvasható, hogy a kezelés első két hetében, amíg az oklacinibet naponta kétszer adagolják a viszketés mértéke radikálisan csökkent. Ezt követően a napi egyszeri adagolásra történő átállás után az állatorvosok és tulajdonosok VAS skálájának alapján újra emelkedik a viszketés mértéke, de még ez a szint is a placebo csoport szintje alatt helyezkedik el. Ezzel a viszketés mértéke, olyan szinten tartható, amely a kutyák életminőségét nem befolyásolja.



3. ÁBRA. A tulajdonosok által megfigyelt VAS értékek alakulása az oklacinib 112 napos vizsgálat során (4)

FIGURE 3. VAS scores according to owners during 112 days of therapy with oclacitinib (4)

Az oklacinib hosszú távú (630 nap) alkalmazása - standard dózis, 2 hétig napi kétszer, majd a továbbiakban napi egyszer - is hatékonynak bizonyult az atópiás dermatitis

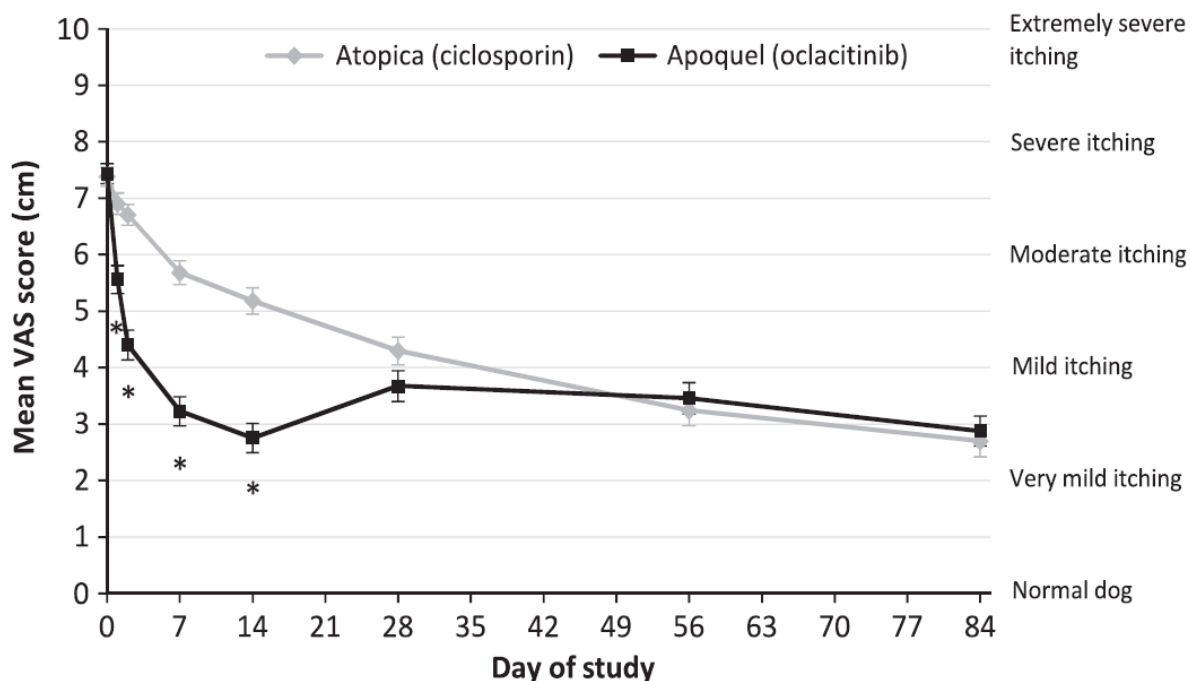
kontrollálásában. 90 nap kezelés után a tulajdonosok által eredetileg megfigyelt átlagos VAS érték 7,1-ről 3-ra csökkent, és ez a szint maradt a 630. nap végére is (az állatorvosok megfigyelése alapján az értékek némileg eltérnek, de a tendencia azonos: 5,4-ről 1,7-re való csökkenés, mely kitart az alkalmazás teljes ideje alatt). Amennyiben a viszketés VAS skála szerinti értéke 2 alá csökkent, úgy az állatot tünetmentesnek nyilvánították. Ez a tulajdonosok értékelése szerint a kutyák 38,5-48,5%-ra, míg az állatorvosok véleménye alapján 45,9-62,2%-ukra volt jellemző (2).

Az oklacinib, a prednizolon és a ciklosporin hatásai közti különbségek

Az oklacinib és a prednizolon farmakológiai hatását összehasonlító vizsgálat során 123, közepes vagy súlyos pruritusban szenvedő kutyát kezeltek véletlenszerűen szétosztva egyik vagy másik hatóanyaggal, 4 héten keresztül értékelve a változást (VAS skála szerint). Az oklacinib fentebb leírt dózisban és adagolás gyakoriságával alkalmazták. A prednizolonnal kezelt csoport 0,5-1 mg/kg dózissal indult napi egy, majd az első hét után kétnaponta egyszeri beadással, szájon át. Mindkét készítmény esetében gyors, a beadást követő 4 órán belül kialakuló hatást tapasztaltak, mely - a tulajdonosok megfigyelése szerint - a prednizolonnal kezelt csoportnál 28,1%-os, míg az oklacinibbel kezeltnél 31,1%-os csökkenést jelentett. A legalacsonyabb VAS érték mindkét csoportban a kétszeres dózissal végzett kezelés utolsó napján volt megfigyelhető (oklacinib: 14. nap, 67,5%-os csökkenés; prednizolon: 6. nap, 60,3%-os csökkenés), amely negatív csúcsot mindkét esetben enyhe növekedés követte, és a pruritus mértéke a kezdeti értékekhez képest 52-55% körül állandósult. Az egyetlen szignifikáns különbség a 14. napon volt mérhető, ebben az esetben az oklacinib bizonyult jobbnak. Az állatorvosok megfigyelései szintén azt támasztották alá, hogy a két hatóanyag hatása között szignifikáns eltérés csak a 14. napon jelentkezik (6).

Az oklacinibbel és a prednizolonnal ellentétben a ciklosporin adagolásának kezdetén lassan kezd csökkenni a viszketés mértéke, és körülbelül egy hónap szükséges ahhoz, hogy az oklacinibhez hasonló alacsony értékre beálljon. Egy 2015-ös kutatás 226, atópiás dermatitisben szenvedő kutya részvételével hasonlította össze a két hatóanyagot 12 hetes alkalmazás alatt, az oklacinibet az eddigi vizsgálatokkal azonos módon adagolták, míg a ciklosporint 3,2-6,6 mg/kg-os dózisban, napi egyszer, szintén szájon át. Minden résztvevő állat legalább 12 hónapos volt, 3 és 80 kg testsúly közt, közepes vagy súlyos pruritusszal, véletlenszerűen két egyenlő csoportra osztva. Az oklacinibbel kezelt csoport tulajdonosok által becsült VAS értékei szignifikánsan csökkenést mutattak az első 28 napban (5,6-ről 2,8-re az első 14 napban, majd a 28. napra enyhe emelkedés 3,7-re), mint a ciklosporinnal kezelték.

A 12. hét végére azonban már mindkét csoport átlagos VAS értékei 3 alatt voltak. A kezelő állatorvosok megfigyelései itt is ezzel azonos eredményt hoztak. A két kezelés hatására mutató VAS érték változásokat a 4. ábra szemlélteti (8).



4. ÁBRA. A tulajdonosok által megfigyelt VAS klinikai értékek változásai oklacitinib és ciklosporin kezelés hatására (8)

FIGURE 4. Owner VAS clinical scores during oclacitinib and ciclosporin therapy (8)

A ciklosporin és az oklacitinib immunmodulátorok, melyek kutyák atópiás dermatitisének kezelésére lettek törzskönyvezve. A ciklosporin terápia „gyorsítására”, a kezelés kezdetén rövid hatástartamú prednisolon kiegészítést szoktak alkalmazni. Az oklacitinib egy gyors és hatékony viszketés ellenes hatóanyag a prednisolonhoz hasonlóan.

Egy vizsgálat során a ciklosporint és oklacitinib kombinációját tesztelték beagle fajtájú kutyákon. A kutyákat kettő csoportba osztották, mindkét csoportban 8 egyed volt. A vizsgálat 3 hétig tartott. Az egyes csoport az eddigi vizsgálatokhoz hasonló adagolásban kapta az oklacitinibet. A kettős csoport az oklacitinib mellett napi egyszer 5 mg/kg dózisban ciklosporint is kapott.

A vizsgálat ideje alatt egyik csoportban sem figyeltek meg abnormális klinikai tüneteket, kivétel kettő kutyát a ciklosporinnal is kezelt csoportban. Az utóbbi két kutyánál hasmenést állapítottak meg. Az oklacitinibbel kezelt csoportban három kutyánál enyhe súlyvesztést

észleltek. Mindkét csoportban három kutya esetében étvágytalanságot figyeltek meg. A klinikai patológia vizsgálatok értékei az élettani tartományban maradtak a vizsgálat ideje alatt.

Összefoglalva: a ciklosporin és oklacinib együttes alkalmazását a vizsgálat három hetében az állatok jól tolerálták, illetve nem növekedett a mellékhatások súlyossága és száma sem a csak oklacinibbel kezelt csoporthoz képest (11).

Az oklacinib alkalmazása macskáknál

Macskák oklacinib kezelésével kapcsolatban kevés szakirodalmi adat érhető el, köszönhetően az atópiás dermatitis alacsonyabb prevalenciájának e faj esetében, valamint annak, hogy az oklacinib használata egyelőre csak kutyákban engedélyezett.

Egy kutatás során 12, nem bolha és nem táplálék által kiváltott túlérzékenységgel összefüggő bőrgyulladásos macskát kezeltek 0,4-0,6 mg/kg dózisú oklacinibbel, 14 napon keresztül napi kétszeri, majd további 14 napig napi egyszeri *per os* alkalmazással. A macskák állapotát két módszerrel értékelték: a kutyákhoz hasonló pruritust jellemző VAS skálán, valamint a bőr lézióit osztályozó SCORFAD rendszer szerint. Négy állat mindkét értékelési szempontból javulást mutatott, további 1-1 esetben csak a léziók, vagy csak a pruritus enyhült. Mellékhatás nem jelentkeztek a kezelés ideje alatt. Annak feltárása, hogy az oklacinib miért csupán az állatok felénél bizonyult hatékonynak, további kutatások tárgyát képezi. Macskák esetében kevés információ áll rendelkezésre az oklacinib farmakokinetikáját és farmakodinámiáját illetően; elképzelhető, hogy más dózis alkalmazása mellett nagyobb hatékonyság érhető el, és macskák kezelésére nem elegendő a kutyák esetében hatékonynak bizonyult 0,4-0,6 mg/kg-os dózis. Továbbá a vizsgálatba bevont állatok száma nem kellően magas releváns következtetések levonásához, így macskák esetében az oklacinib csak, mint esetleges jövőbeni lehetőség tartható számon pruritus, illetve dermatitis gyógykezelésére (9).

Következtetések

Az oklacinib 0,4-0,6 mg/kg-os dózisban rövid- és hosszú távú kezelés esetén is hatékony és biztonságos szer kutyák atópiás és allergiás dermatitisének gyógykezelésére, valamint egyéb viszketéssel járó kórképek kontrollálására. Klinikai hatékonysága, valamint minimális toxicitása a jelenleg használt hatóanyagokkal összehasonlítva kiemelkedő. Összefoglalva, az oklacinib egy gyorsan kialakuló hatású, biztonságos és hatékony kezelési mód a kisállat-gyógyászatban az említett dermatológiai és egyéb viszketéssel járó kórképek gyógykezelésére.

Irodalom

1. COLLARD, W. T. – HUMMEL, B. D. ET AL.: The pharmacokinetics of oclacitinib maleate, a Janus kinase inhibitor, in the dog. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 2013. 37. 279–285.
2. COSGROVE, S. B. – CLEAVER, D. M. ET AL.: Long-term compassionate use of oclacitinib in dogs with atopic and allergic skin disease: safety, efficacy and quality of life. *Vet. Dermatol.*, 2015. 26. 171–e35.
3. COSGROVE, S. B. – WREN, J. A. ET AL.: Efficacy and safety of oclacitinib for the control of pruritus and associated skin lesions in dogs with canine allergic dermatitis. *Vet. Dermatol.*, 2013. 24. 479–e114.
4. COSGROVE, S. B. – WREN, J. A. ET AL.: 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. *Vet. Dermatol.*, 2013. 24. 587–e142.
5. FUKUYAMA, T. – TSCHERNING, T. ET AL.: Aggression behaviour induced by oral administration of Janus-kinase inhibitor tofacitinib, but not oclacitinib, under stressful conditions. *Eur. J. Pharmacol.*, 2015. 764. 278–282.
6. GADEYNE, C. – LITTLE, P. ET AL.: 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. *Vet. Dermatol.*, 2014. 25. 512–e86.
7. GONZALES, A. J. – BOWMAN, W. ET AL.: Oclacitinib (APOQUEL®) is a novel Janus kinase inhibitor with activity against cytokines involved in allergy. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 2013. 37. 317–324.
8. LITTLE, P. R. – KING V. L. ET AL.: A blinded, randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of oclacitinib and ciclosporin for the control of atopic dermatitis in client-owned dogs. *Vet. Dermatol.*, 2015. 26. 23–e8.
9. ORTALDA, C., – NOLI, C. ET AL.: Oclacitinib in feline nonflea-, nonfood-induced hypersensitivity dermatitis: results of a small prospective pilot study of client-owned cats. *Vet. Dermatol.*, 2015. 26. 235–e52.
10. O'SHEA, J.J. – KONTZIAS, A. ET AL.: Janus kinase Inhibitors in autoimmune diseases. 2013. 72. 111–115.
11. PANTERI, A. – STREHLAU, G. ET AL.: Repeated oral dose tolerance in dogs treated concomitantly with ciclosporin and oclacitinib for three weeks. *Vet. Dermatol.*, 2016. 27. 22–e7.

12. RABENHORST, A. – HARTMANN, K.: Interleukin-31: a novel diagnostic marker of allergic diseases. *Curr. Allergy Asthma Rep.*, 2014.14. 423. doi: 10.1007/s11882-014-0423-y.