

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

Á. Jerzsele^{1*}
D. Kovács²
Z. Somogyi¹

1. ÁTE Gyógyszertani és Méregtani
Tanszék
H - 1078 Budapest, István u. 2.

*email: jerzsele.akos@univet.hu

2. ÁTE V. évfolyamos hallgató

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

Irodalmi összefoglaló

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

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők egy új, a Janus-kináz-gátlók (JAK-gátlók) csoportjába tartozó, szájon át adható, kutyák atópiás és allergiás bőrgyulladásának, ill. 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), ill. a ciklosporin és az 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 signalling 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 (cyclosporin and prednisolone). The authors' aim is to make the treatment of atopic dermatitis more effective by spreading knowledge about new possibilities nationwide.

KISÁLLAT

Az állatorvosi bőrgyógyászatban az egyik legnagyobb kihívását jelentő kórkép az atópiás bőrgyulladás, amely az év teljes szakaszában, de legfőképp a nyári, pollennel terhelt időszakban okoz elviselhetetlen mértékű, akár öncsonkításba hajló viszketést kutyákban. A betegség élethosszig tartó kezelést igényel, amelyet nehezít, hogy a napjainkban Magyarországon használt készítményeknek (glükokortikoidok, ill. ciklosporin) rövidebb vagy hosszabb távon súlyos mellékhatásuk lehet. Erre a problémára jelenthet megoldást a 2014-ben engedélyezett oklacitinib, amely jelenleg tablettás készítményként van forgalomban. Az oklacitinib erős hatékonyságot mutat a különböző allergiás és nem allergiás eredetű kórképek okozta viszketés enyhítésére, elsősorban az atópiás bőrgyulladás hosszú távú gyógykezelésére. Az oklacitinibhez hasonló hatásmechanizmusú vegyületek a humán gyógyászatban régebb óta elérhetők, többek között reumatoid ízületgyulladás és myeloproliferatív betegségek kezelésére.

Az állatorvosi bőrgyógyászatban az egyik legnagyobb kihívást jelentő kórkép az atópiás bőrgyulladás

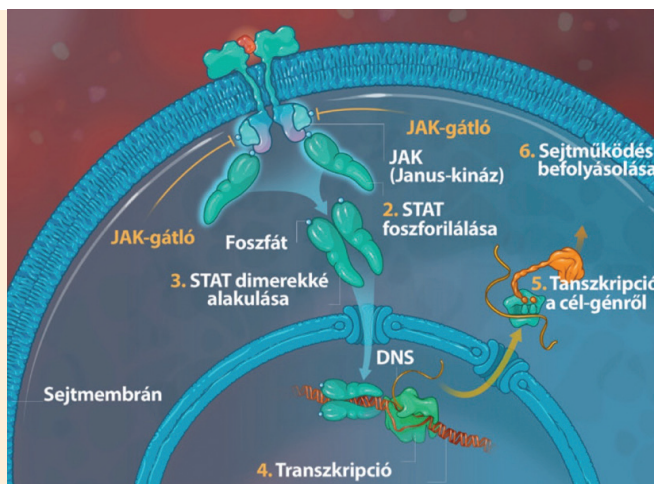
HATÁSMECHANIZMUS

Az oklacitinib egy Janus-kináz-gátló vegyület

Az oklacitinib közvetett módon gátolja egyes gyulladással, allergiással, ill. viszketéssel és idült bőrgyulladás kialakulásáért felelős citokinek termelődését

Az oklacitinib, hatásmechanizmusát tekintve Janus-kináz- (JAK-) gátló vegyület, amely a különböző gyulladással citokinek által szabályozott sejten belüli JAK-STAT jelátviteli utat képes gátolni. A JAK- (*just another kinase*, azaz „csak egy újabb kináz”) enzimek sejten belüli tirozinkináz-receptorok, amelyek foszfatálni, és így aktiválni képesek bizonyos molekulákat, mint a már 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 bőrgyulladás körfejlődésében a legjelentősebb. A JAK-1 típusú enzim gátlásával az oklacitinib közvetett módon gátolja az IL-4 és IL-13 – gyulladással és allergiással folyamatokért felelős interleukin –, valamint ugyanezen mechanizmuson keresztül az IL-31 termelődését is gátolja. Az IL-31 felelős a viszketéssel és idült bőrgyulladás kialakulásáért. Ezt az interleukint a humán gyógyászatban allergiás markerként is alkalmazzák (12).

Ezen citokinek hatása a JAK-STAT jelátviteli úton keresztül további interleukin-felszabaduláshoz, valamint IgE típusú ellenanyag-termeléshez és hisztamin-érzékenyítéshez vezet, amelyek súlyosbítják a fennálló gyulladást. Ezen folyamatokat az oklacitinib gátolni képes, így eredményesen alkalmazható atópiás bőrgyulladás 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 reumatoid arthritis, psoriasis, polycythemia vera, Crohn-betegség vagy különböző leukémiák (10).



1. ÁBRA. A JAK-gátló oklacitinib hatásmechanizmusa. A JAK által mediált interleukin-hatások a hatóanyag alkalmazásával csökkenthetők (Forrás: Zoetis Hungary Kft)

FIGURE 1. Mechanism of action of oclacitinib. JAK mediated interleukin effects might be mitigated by using the drug (Source: Zoetis Hungary Ltd.)

FARMAKOKINETIKAI TULAJDONSÁGOK

Az oklacinibet szájon át alkalmazva gyors és közel teljes felszívódás jellemzi, a maximális plazmakoncentrációt kevesebb, mint egy óra alatt éri el

Az oklacinibet 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 oklacinib a plazmafehérjékhez mérsékelten kötődik (66–69%-ban). Lebontása a májban zajlik, a CYP450 rendszert jelenlegi ismereteink szerint nem befolyásolja. Az említett két tulajdonság eredménye, hogy gyógyszer-kölcsönhatásra nem kell számítani. A hatóanyag felezési ideje szájon át alkalmazva kb. 4 óra. Kis clearance-értékkel rendelkező vegyület, a vizelettel 24 órán belül csupán 4%-a ürül aktív formában, ezért vesebetegségben az adag csökkentésére általában nincs szükség. Nemek és fajták közötti eltérést nem tapasztaltak a farmakokinetikai tulajdonságokban (1).

MELLÉKHATÁSOK

Az oklacinib biztonságos vegyület, terápiás indexe nagy

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

Terápiás adagja 0,4–0,6 mg/ttkg naponta kétszer két héten át, majd ezt követően az adagolást napi egyre kell csökkenteni

Az oklacinib terápiás adagja 0,4–0,6 mg/ttkg naponta kétszer két héten át, majd ezt követően az adagolást napi egyre kell csökkenteni. Egy 436 egyedből álló kutyapopulációban végzett rövidtávú, 28 napos vizsgálat során az oklacinibbel kezelt kutyák egyikénél sem lépett fel súlyos fokú mellékhatás. A kísérlet ideje alatt fellépő mellékhatások kiegészítő kezelést 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 beazonosított szövetszaporulat-képződés (12%), külső hallójárat-gyulladás (9,9%), hányás (9,2%), hasmenés (6%), histiocytoma (3,9%), húgyhólyaggyulladás (3,5%), valamint étvágytalanság (3,2%). A felsorolt mellékhatásoknál is kisebb gyakorisággal (0,7–2,8%) fordult elő elesettséggel, gombás bőrfertőzés, pododermatitis, lipoma, polydipsia, lymphadenopathia, hányinger, étvágyfokozódás, agresszió és testtömeg-csökkenés. A vizsgálat ideje alatt 4 állatnál kellett a kezelést felfüggeszteni. A 4 kutyából kettőnél rosszindulatú daganatos elváltozást találtak (60, ill. 21 nappal a kezelés megkezdését követően diagnosztizált mastocytoma és szív-bázis-szövetszaporulat), míg a másik két kutya esetében bőrfertőzés lépett fel (atópiás bőrgyulladás fellángolása és pyoderma 19 nap után, valamint demodicosis 28 nap után) (3, 4). További 3 egyed kórházi kezelést igényelt: tüdőgyulladás (1 egyed), véres hányás és bélsár (1 egyed), ill. húgyhólyaggyulladás és húgykövesség (1 egyed) következtében. A kontroll vérvizsgálatok enyhe szérumkoleszterin- és szérumlipáz-növekedést, ill. szérumglobulin- és fehérvérsejtszám-csökkenést jeleztek néhány esetben. A májenzimekre és a vizelet összetevőire nem gyakorolt kimutatható hatást az oklacinib kezelés. Az ismertetett egyedek mindegyike legalább egy adag oklacinib-kezelést kapott. A hasmenés, hányás, étvágytalanság és levertség az esetek 90%-ában kezelés nélkül megszűnt (4).

A 630 napig követett vizsgálat (átlagosan 401 nap) során az előbbiektől csak némileg térnek el a kapott eredmények: hányás, külső hallójárat-gyulladás 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, nyolc állatot korábban fennálló betegsége (pl. diabetes mellitus, szívbetegség, epilepszia), hármat pedig újonnan szerzett betegsége miatt (kereszteződő-szalag szakadás, idegrendszeri, nem részletezett megbetegedés, ill. ascites) véglegesen el kellett altatni a vizsgálat során. Három további esetben lépett fel továbbá súlyos fertőzés, amelyből egynek hátterében demodicosis állt, valamint hat esetben feltételezett daganatos elváltozás miatt hagyták abba a kezelést. Az esetek csaknem egyötödében (19,4%) diagnosztizáltak bőr- vagy subcutan növedékeket. A laboratóriumi értékek a hosszú távú vizsgálatban is a legtöbb esetben az élettani határértékeken belül maradtak: az előző kettő vizsgálatához hasonlóan ritkán enyhe fehérvérsejt-, valamint vérlemezkészám-csökkenés és koleszterinszint-emelkedés volt megfigyelhető. A különféle máj- és veseértékekben nem volt szignifikáns változás, azonban a vizeletvizsgálat feltárt 13 állatot az alsó húgyúti fertőzéssel diagnosztizáltakon túl, amelyek vizelete rendellenes összetevőket tartalmazott (4 proteinuria, 4 haematuria, 3 bacteriuria, 1 microalbuminuria) (2).

Egy prospektív, 2017-es vizsgálatban 180–230 napig kezeltek kutyákat oklacinibbel, és kimutatták, hogy nem volt kimutatható húgyúti fertőzésre utaló jel egy állatnál sem. Ez alapján a vizsgálat alapján tehát ez a mellékhatás nem jelentős (13).

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.

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 panaszok fennállásáig. A kezelést legkorábban egy éves kor

Az oklacinib előnyös tulajdonsága, hogy enyhe mellékhatásokkal rendelkezik

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	2,3%	4,6%	6%	6,1%
Hányás	2,3%	3,9%	9,2%	10,1%
Levertség	1,8%	2%	-	-
Étvágytalanság	1,4%	2,6%	(átmeneti étvágytalanság) 2%	-
Polydypsia	1,4%	-	-	-
Dermalis, epidermalis vagy subcutan szövetszaporulat	-	2,6%	12%	19,4%
Histiocytoma	-	-	3,9%	-
Pyoderma	-	-	12%	9,3%
Külső hallójárat-gyulladás	-	-	9,9%	9,3%
Alsó húgyúti fertőzés/ Húgyhólyaggyulladás	-	-	3,5%	11,3%
Roszindulatú daganat	-	-	-	4,1%

után javasolt elkezdni, ekkor csökken a fogékonyság a pneumonia és demodicosis iránt. Ha a kezelés alatt a viszketés súlyosbodását tapasztaljuk, napi kétszeri beadást egyre kell csökkenteni.

Egy vizsgálat során összehasonlították a tofacitinib (JAK-3 típusú enzimgátló) és az oklacinib viselkedésre kifejtett hatását egereknél. Bár már mind a két hatóanyag számos országban engedélyezett (tofacitinib: humán területen, oklacinib: kutyák atópiás bőrgyulladására), 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).

FARMAKOLÓGIAI HATÁSOK ÉS KLINIKAI VIZSGÁLATOK

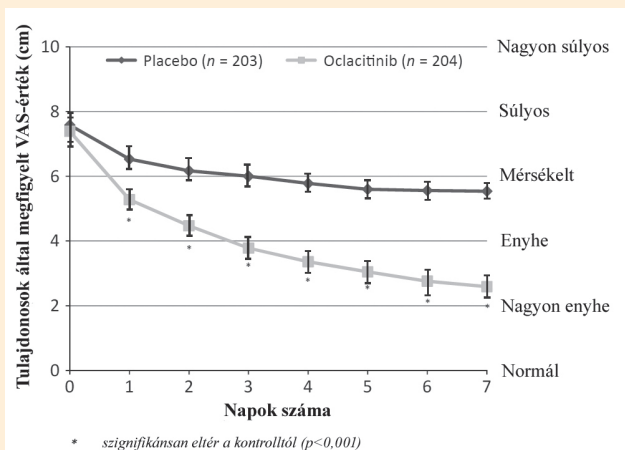
Egy évesnél idősebb kutyák kezelésére ajánlott

Gyorsan kialakuló, tartós és erős hatás jellemzi

Az oklacinib 1 évnél idősebb kutyák atópiás bőrgyulladásának, és egyéb, viszketéssel járó megbetegedéseinek kezelésére alkalmazott JAK-enzimgátló. Farmakológiai hatása a korábban leírt hatásmechanizmussal magyarázható. A gyulladást előidéző citokinek termelődését közvetett módon gátolja a hatóanyag, így a citokinek (IL-4, IL-13 és IL-31) szintjének csökkenése a szervezetben gyulladáscsökkentő, allergia- és viszketéscsökkentő hatású.

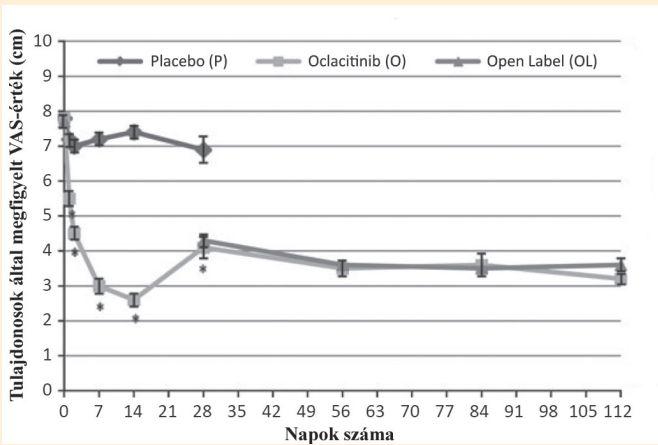
Az oklacinibet gyorsan kialakuló, tartós és erős hatás jellemzi. A viszketés mértékének meghatározására egy ún. VAS (*Visual Analog Scale*) használnak (4), amelyben a tulajdonos és a kezelő állatorvos 1–10 cm közötti skálán értékeli az állat viselkedését a viszketés súlyossága alapján, amelyből a 10-es jelenti az állandó, elviselhetetlen intenzitású, öncsonkításba hajló állapotot. Az oklacinib 0,4–0,6 mg/ttkg adagban 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 viszketés súlyossága tartósan átlagosan 3–4 VAS-értéken állandósul, amely mindössze egy igen enyhe, életminőséget nem befolyásoló viszketési inger jelenti.

A következő vizsgálatban az oklacinibet 7 napig adagolták, naponta kétszer. E vizsgálat célja az volt, hogy az oklacinib rövidtávú hatékonyságát vizsgálják. A hatóanyagot egy kutya populációból (436 kutya) véletlenszerűen kiválasztott egyedek adagolták. A populáció többi egyede ezen idő alatt placebo-kezelésben részesült. Az oklacinib adagja 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 oklacinibvel 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 oklacinibvel kezelt csoport átlagos VAS-érték 2–3-ra csökkent. Ezzel szemben a placebo csoport értékei 5–6 között maradtak. Az oklacinibvel kezelt csoportban a kutyák 67%-nál nyilvánították a kezelést sikeresnek, míg a placebo-csoportban ez az eredmény 29% volt. A viszketés 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 oklacinib alkalmazása során (3)

FIGURE 2. VAS (visual analogue score) scoring according to owners on Week 1 after initiation of oclacitinib therapy (3)



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

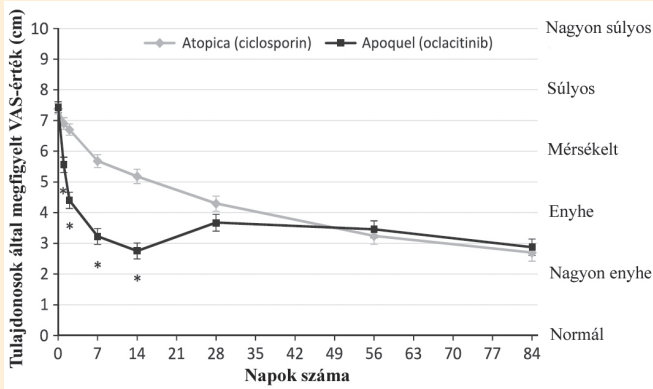
FIGURE 3. VAS scores according to owners during 112 days of therapy with oclacitinib (4)

megfigyelték. 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.

Az oklacinib hosszú távú (630 nap) alkalmazása – standard adagolás, 2 héti napi kétszer, majd a továbbiakban napi egyszer – is hatékony volt az atópiás bőrgyulladás kezelésében. 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 OKLACITINIB, A PREDNIZOLON ÉS A CIKLOSPORIN HATÁSAI KÖZTI KÜLÖNBSÉGEK

Az oklacinib és a prednizolon farmakológiai hatását összehasonlító vizsgálat során 123, közepes vagy súlyos viszketéstől szenvedő kutyát kezeltek véletlenül szétosztva egyik vagy másik hatóanyaggal, 4 héten keresztül értékelve a változást (VAS-skála szerint). Az oklacinibet a korábban leírt adagban és gyakorisággal alkalmazták. A prednizonnal kezelt csoport 0,5–1 mg/ttkg-mal 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, amely – a tulajdonosok megfigyelése szerint – a prednizonnal kezelt csoportnál 28,1%-os, míg az oklacinibvel kezeltnél 31,1%-os csökkenést jelentett. A legkisebb VAS-érték mindkét csoportban a kétszeres adaggal végzett kezelés utolsó napján volt megfigyelhető (oklacinib: 14. nap, 67,5%-os csökkenés; prednizolon: 6. nap, 60,3%-os csökkenés), amit mindkét



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 cyclosporin therapy (8)

esetben enyhe növekedés követett, és a viszketés mértéke a kezdeti értékekhez képest 52–55% körül állandósult. Az egyetlen szignifikáns különbség a 14. napon volt mérhető, ebben az esetben az oklacitinib bizonyult jobbnak. Az állatorvosok megfigyelései szintén azt támasztották alá, hogy a két hatóanyag hatása között szignifikáns eltérés csak a 14. napon jelentkezik (6).

Az oklacitinibbel és a prednizolonnal ellentétben a ciklosporin adagolásának kezdetén lassan kezd csökkenni a viszketés mértéke, és körülbelül egy hónap szükséges ahhoz, hogy az oklacitinibhez hasonló értékre beálljon. Egy 2015-ös kutatás 226, atópiás bőrgyulladásban szenvedő kutya részvételével hasonlította össze a két hatóanyagot 12 hetes alkalmazás alatt, az oklacitinibet az eddigi vizsgálatokkal azonos módon adagolták, míg a ciklosporint 3,2–6,6 mg/ttkg-ban, napi egyszer, szintén szájon át. Minden résztvevő állat legalább 12 hónapos volt,

3 és 80 kg testtömeg közt, közepes vagy súlyos viszketéssel, véletlenszerűen két egyenlő csoportra osztva. Az oklacitinibbel kezelt csoport tulajdonosok által becsült VAS-értékei szignifikáns csökkenést mutattak az első 28 napban (5,6-ról 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 mutatózó VAS-értékváltozásokat a 4. ábra szemlélteti (8).

Egy tanulmányban a ciklosporin és oklacitinib kombinációját vizsgálták beagle fajtájú kutyákon. A kutyákat két csoportba osztották, mindkét csoportban 8 egyed volt. A vizsgálat 3 hétig tartott. Az egyes csoport az eddigi vizsgálatokhoz hasonló adagolásban kapta az oklacitinibet. A kettes csoport az oklacitinib mellett napi egyszer 5 mg/ttkg ciklosporint is kapott.

A vizsgálat ideje alatt egyik csoportban sem figyeltek meg rendellenes klinikai tüneteket, két kutyát kivéve a ciklosporinnal is kezelt csoportban: ezeknél hasmenést állapítottak meg. Az oklacitinibbel kezelt csoportban három kutyánál enyhe testtömegvesztést észleltek. Mindkét csoportban három kutya esetében étvágytalanságot figyeltek meg. A klinikai patológia vizsgálatok értékei az élet-tani tartományban maradtak a vizsgálat ideje alatt.

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

AZ OKLACITINIB ALKALMAZÁSA MACSKÁKNÁL

Macskák oklacitinib-kezelésével kapcsolatban kevés szakirodalmi adat érhető el

Macskák oklacitinib-kezelésével kapcsolatban kevés szakirodalmi adat érhető el, köszönhetően az atópiás bőrgyulladás kisebb előfordulási gyakoriságának e faj esetében, valamint annak, hogy az oklacitinib 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/ttkg adagban oklacitinibbel, 14 napon keresztül napi kétszeri, majd további 14 napig napi egyszeri per os alkalmazással. A macskák állapotát két módszerrel értékelték: a kutyákhoz hasonló viszketést jellemző VAS-skálán, valamint a bőrelváltozásokat osztályozó SCORFAD-rendszer (Scoring Feline Allergic Dermatitis: macskák allergiás bőrgyul-

**Egy kísérletben atópiás
bőrgyulladásban
szenvedő macskák
oklacinib-kezelés
hatására csak az esetek
felében mutattak
javulást**

ladásának pontosítására használt rendszer) szerint. Négy állat mindkét értékelési szempontból javulást mutatott, további 1–1 esetben csak az elváltozások, vagy csak a viszketés enyhült. Mellékhatás nem jelentkeztek a kezelés ideje alatt. Annak feltárása, hogy az oklacinib miért csupán az állatok felénél volt hatékony, további kutatások tárgyát képezi. Macskák esetében kevés adat áll rendelkezésre az oklacinib farmakokinetikáját és farmakodinámiáját illetően; elképzelhető, hogy más adagolás alkalmazása mellett nagyobb hatékonyság érhető el, és macskák kezelésére nem elegendő a kutyák esetében hatékonynak bizonyult 0,4–0,6 mg/ttkg-os mennyiség. Továbbá a vizsgálatba bevont állatok száma nem kellően nagy helytálló következtetések levonásához, így macskák esetében az oklacinib csak, mint esetleges jövőbeni lehetőség tartható számon viszketés, ill. bőrgyulladás gyógykezelésére (9).

MEGVITATÁS

**Az oklacinib egy gyors
hatású, biztonságos és
hatékony gyógyszer a
kutyák allergiás és ató-
piás bőrgyulladásának
kezelésére**

Az oklacinib 0,4–0,6 mg/ttkg-os adagban rövid és hosszú távú kezelés esetén is hatékony és biztonságos szer kutyák atópiás és allergiás bőrgyulladásának gyógykezelésére, valamint egyéb viszketéssel járó kórképek kezelésére. Klinikai hatékonysága, valamint elenyésző toxicitása a jelenleg használt hatóanyagokkal összehasonlítva kiemelkedő. Összefoglalva, az oklacinib egy gyorsan kialakuló hatású, biztonságos és hatékony gyógyszer a kisállat-gyógyászatban az említett 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. 587–597.
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-, non-food-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. *Ann. Rheum. Dis.*, 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.
13. SIMPSON, A.C. – SCHISSLER, J.R. et al.: The frequency of urinary tract infection and subclinical bacteriuria in dogs with allergic dermatitis treated with oclacitinib: a prospective study. *Vet. Dermatol.*, 2017. doi: 10.1111/vde.12450

Közlésre érk.: 2017. ápr. 22.