



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och
husdjursvetenskap

Institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsovetenskap

Cetirizin och ciklosporin – en jämförelse av behandlingseffekt vid atopisk dermatit på hund

Kent Mathiasson

*Uppsala
2017*

Cetirizin och ciklosporin – en jämförelse av behandlingseffekt vid atopisk dermatit på hund

Cetirizine and cyclosporine – a comparison on treatment effect of canine atopic dermatitis

Kent Mathiasson

Handledare: *Eva Tydén, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap*

Examinator: *Eva Tydén, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap*

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: Grundnivå, G2E

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program/utbildning: Veterinärprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2017

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serien: 2017:57

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: atopisk dermatit, cetirizin, ciklosporin, hund

Key words: atopic dermatitis, cetirizine, cyclosporine, canine, dog, dogs

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning	3
Material och metoder	3
Litteraturoversikt.....	4
Atopisk dermatit på hund	4
Diagnostisering av atopisk dermatit.....	5
Cetirizins verkningsmekanismer	6
Ciklosporins verkningsmekanismer	7
Behandlingseffekter av cetirizin och ciklosporin.....	7
Kostnadsjämförelse av läkemedelssubstanser.....	10
Diskussion.....	10
Litteraturförteckning	13

SAMMANFATTNING

Atopisk dermatit (AD) benämns som en multifaktoriell sjukdom vars orsaker inte är helt klarlagda, men en genetisk bakgrund misstänks. AD är en vanligt förekommande sjukdom hos både människa och hund och med liknande symtom. AD uppstår oftast hos hundar som är mellan ett halvårs och tre års ålder och är den näst vanligaste hudsjukdomen hos hundar. Som nämnts ovan misstänks en genetisk bakgrund eftersom vissa hundraser är överrepresenterade, men hundens geografiska levnadsplats bidrar även till utvecklingen av AD. AD är svårdiagnostiserat och många gånger kan hunden ha AD utan att djurägaren märker det. Viktigast vid diagnos är att utesluta differentialdiagnoser och födoallergi. Ett antal kriterier har tagits fram för diagnos av AD, men säkrast diagnos av AD fås genom att göra ett intradermaltest eller ELISA-baserad IgE serologi.

Glukokortikoider, immunosuppressivum och januskinas är de läkemedelssubstanser som först och främst rekommenderas. Antihistaminer anses ha sämre eller ingen effekt vid behandling av AD. Glukokortikoider är den läkemedelssubstans som används med gott resultat vid behandling av AD, men har mycket allvarliga biverkningar och det är inte hållbart att använda glukokortikoider vid långvarig behandling. Jag har valt att jämföra två andra läkemedelssubstanser ciklosporin ett immunosuppressivum och cetirizin ett antihistamin. Syftet med litteraturstudien är att jämföra behandlingseffekter av de två substanserna vid korttids- och långtidsbehandling av AD.

Cetirizin på humansidan är en av de mest använda läkemedelssubstanserna och verkar genom antagonism på specifika histaminreceptorer, vilket reducerar klådan som histaminutsöndring ger upphov till. Studier på hund visar olika resultat. En studie visade att cetirizin inte har någon effekt och en annan studie visade att cetirizin har lika bra effekt som glukokortikoider vid korttidsbehandling. Två doser dagligen på 2 mg/kg kroppsvikt av cetirizin har visat sig ge bäst effekt.

Ciklosporin utövar immunosuppression genom att hindra T-cellsaktivering, minska på proinflammatoriska celler vid inflammationsplatsen och därigenom minskar klådan och hudlesionerna. Tio studier med 14 och 262 hundar visade att ciklosporin har, framförallt vid långtidsbehandling, lika bra effekt som glukokortikoider. Ciklosporin är en kostsam läkemedelssubstans som är mer än fem gånger dyrare än prednisolon (glukokortikoid) men har mycket färre och lindrigare biverkningar. Det går hos de flesta hundar att minska på dosen av ciklosporin när förbättring av symtomen vid AD kan ses. Bäst effekt av ciklosporin fås vid en daglig dos av 5 mg/kg kroppsvikt.

Mina slutsatser i detta arbete är att cetirizin, som enbart har milda biverkningar fungerar bra som lindring vid korttidsbehandling om det inte är akuta tillstånd, då det krävs kraftfullare preparat för att stoppa sjukdomen. Ciklosporin är mycket effektivt i behandling av kronisk AD, utan några allvarliga biverkningar, men är inte bra vid akuta tillstånd då det tar lång tid innan ciklosporin uppnår terapeutiska koncentrationer.

SUMMARY

Atopic dermatitis (AD) is described as a multifactorial disease which is not completely understood, but it is speculated that the genetics play a role in AD. AD is a common disease with similar symptoms in both dogs and humans. AD usually appear in dogs between six month and three years of age and is the second most common skin disease in dogs. The genetics, as mentioned above, is suspected because some breeds are over-represented at AD diagnosis. Another factor for the development of AD is also in which area the dog lives. AD is difficult to diagnose and many times the dog may have AD without that the owner is aware of it. First it is important to exclude other diagnosis and food allergy. Several criteria have been established for the diagnosis of AD, but the safest diagnosis of AD is obtained by using an intradermal testing or ELISA-based IgE serology.

The recommendations for treatment of AD are primarily glucocorticoids, immunosuppressive and janus kinase. Antihistamines are not recommended as treatment since they have a little or no effect. Glucocorticoids is the drug that is used with good effect, but it has very serious side effects and it is not sustainable to use glucocorticoids in life-long treatment. I have chosen to compare two other drugs, the immunosuppressive drug cyclosporine and the antihistamine cetirizine. The purpose of this study is to compare treatment effects of the two substances on short-term and long-term treatment of AD.

Cetirizine is one of the most used drugs in human medicine and act by antagonism on specific histamine receptors and thereby reducing the pruritus that histamine secretion causes. Studies on dogs shows different results. One study showed that cetirizine has no effect and another study showed that it has the same effect as glucocorticoids in short-term treatment. Two doses daily of cetirizine of 2 mg/kg body weight has been found to give the best effect.

Cyclosporine inhibits T-cell activation and is thereby immunosuppressive, reducing proinflammatory cells and reducing the pruritus as well as skin lesions. Ten studies including 14 up to 262 dogs showed that cyclosporine, particularly in long term treatment has the same effect as glucocorticoids. Cyclosporine is an expensive drug, more than five times more expensive than prednisolone (glucocorticoid), but cyclosporine has only few mild side effects. It is possible in most dogs to reduce the dose of cyclosporine when the symptoms of AD are less severe. The best effect of cyclosporine is a daily dose of 5 mg/kg body weight.

My conclusions in this essay is that cetirizine, which only has mild side effects, works well as relief of pruritus in short-term treatment unless it is acute, then it requires more powerful drugs. Cyclosporine is very effective in the treatment of chronic AD, without any serious side effects, but it is not so useful in acute situations because it takes a long time before cyclosporine reaches therapeutic concentrations.

INLEDNING

Atopisk dermatit (AD) på hund beskrivs som en multifaktoriell sjukdom med inte helt klarlagda orsaker. AD tros ha genetisk bakgrund på grund av att ämnen i omgivningen ger allergenspecifik IgE-produktion och orsakar lesioner lokaliserade till huden. Exempel på ämnen som kan orsaka AD är kvalster, pollen, mögel, epitel, peptider från exempelvis urin, saliv och födoämnen. En arvbar disposition att utveckla allergiantikroppar (IgE) mot omgivningsämnen är själva definitionen av atopi och det orsakar AD. I Sverige drabbas framförallt hundraserna bullterrier, welshterrier, boxer och westie. Atopi visar sig vanligtvis mellan sex månader till tre års ålder. En hypotes till att unga hundar drabbas är först och främst att immunförsvaret måste stimuleras genom att de utsätts för en diversifierad bakterieflora. Om inte detta sker och om individen är genetiskt predisponerad för hög produktion av IgE kan AD utvecklas (Bergvall, 2013; Shaw *et al.*, 2004).

Rekommenderade behandlingsmetoder av AD är framförallt genom att preventivt minimera påverkan från ektoparasiter, bakterie-, svampinfektioner och födoallergener. En faktor som ofta inte beaktas är flugor, som kan förvärra klådan. Bakterie- och jästinfektioner i huden uppstår ofta tillsammans med AD. Rekommenderade läkemedelssubstanser vid behandling av AD innefattar glukokortikoider, immunosuppressivum och januskinas (JAK)-inhibitor. En annan läkemedelsbehandling är antihistaminer men de har en lägre eller ingen bevisad effekt (Saridomichelakis & Olivry, 2016). Det finns andra behandlingsmetoder, som kan vara ett komplement till läkemedelsbehandling, vilka hjälper djuret genom att behandla hudens skyddsbarriär med essentiella fettsyror i kosten eller mjukgörande schampo och återfuktare. Eliminering av sekundärinfektioner, som kan uppstå när hunden kliar sig och skadar huden, genom behandling med antimikrobiella produkter eller spot-on-lösning kan avbryta pågående infektion och hindra ny sekundärinfektion (Bergvall, 2013).

Enligt Bergvall (2013) är glukokortikoider den läkemedelssubstans som oftast används med gott behandlingsresultat och är väl studerat för behandling av AD. Glukokortikoider har en rad allvarliga biverkningar som till exempel binjureinsufficiens, hyperadrenokorticism, leverförstoring, gastrointestinala lesioner och diabetes mellitus (FASS, 2015) och det är inte hållbart att använda vid långvarig behandling. Detta kandidatarbete fokuserar istället på behandlingseffekter av ciklosporin och cetirizin vid AD på hund. Ciklosporin är ett immunosuppressivt läkemedel och cetirizin är ett antihistamin (Bergvall, 2013).

MATERIAL OCH METODER

I litteraturstudien har databaserna Web of Science, PubMed och Scopus använts för att få fram relevanta artiklar. Sökorden (cetirizin* OR (ciklosporin OR ciclosporin OR cyklosporin* OR cyclosporin*)) AND "atopic dermatitis" AND (dog OR dogs OR canine) användes. Vid sökning med både cetirizin och ciklosporin hittades inga artiklar utan sökningarna fick delas upp på var substans. Cetirizin sökning gav 17 träffar i Web of Science, 7 i PubMed och 14 i Scopus. Ciklosporin sökning gav 199 träffar i Web of Science, 69 i PubMed och 104 i Scopus. Ytterligare relevanta artiklar togs från referenslistorna i framsökta artiklar.

LITTERATURÖVERSIKT

Atopisk dermatit på hund

Atopisk dermatit (AD) hos hund beskrivs i litteraturen som en multifaktoriell sjukdom – både en genetisk åkomma, kronisk sjukdom liksom en allergi. Det karaktäristiska symtomet är klåda och uppkommer ofta före tre års ålder (Nødtvedt *et al.*, 2006). AD är den näst vanligaste orsaken till allergisk hudsjukdom på hundar och uppskattas påverka 15 % till 30 % av hundpopulationen i industrialiserade länder (Cook *et al.*, 2004). AD benämns även som en kliande hudsjukdom med kliniska karaktäristiska drag förknippad med IgE antikroppar mot miljöallergener och Bjelland *et al.* (2014) tar bland annat upp hud-, insekts- och kvalster-allergener, damm, pollen och svampsporer. Patogenesen för AD anses vara ett samspel mellan IgE antikroppar och allergener, även om det är allmänt känt att AD är en multifaktoriell sjukdom och inte kan förklaras enbart av IgE uppkommen hyperkänslighet. Antigenpresenterande celler (Langerhans celler), T-lymfocyter och andra inflammations-mediatorer i huden bidrar också till sjukdomsutvecklingen genom att öka inflammationen. En bidragande faktor är i vilket geografiskt område hunden lever i, där framförallt klimatet, omgivningen, djurtätheten och miljöföroreningar i området spelar in. Fler studier har visat att vissa hundraser är predisponerade för AD, men i de olika studierna har inte samma hundraser ingått. Bjelland *et al.* (2014) anser därför att det är svårt att dra några slutsatser av vilka raser som är predisponerade.



Figur 1. Atopisk dermatit på schäfer med akuta hudutslag (Foto: Kerstin Bergvall, SLU).



Figur 2. Kroniska utslag på en schäfer med atopisk dermatit. Hunden uppvisar förtjockad hud och alopeci (Foto: Kerstin Bergvall, SLU).

Diagnostisering av atopisk dermatit

Den primära diagnosen som framförallt används nuförtiden är föreslagen av forskarna Favrot *et al.* (2010) och baseras i första hand på kliniska tecken. För att diagnosticeras med AD enligt studien ska hunden ha (Favrot *et al.*, 2010):

- Fått symtom före tre års ålder
- Vistats mest inomhus
- Klåda som svarat på kortison
- Klåda som börjat före hudlesioner uppstått
- Svampinfektioner som är kroniska eller återkommande
- Kronisk eller återkommande öroninflammation
- Tassar, armhålor och insidan av öronlapparna påverkade
- Opåverkade kanter på öronlapparna och dorsolumbart på ryggen



Figur 3. Atopisk dermatit med sekundärinfektion (Foto: Maja Dumat 2015. CC BY 2.0)

Det är även viktigt att kontrollera differentialdiagnoser och utesluta att födoallergi inte är inblandat i utvecklingen av sjukdomen. För att undersöka om de kliniska tecknen beror på IgE allergi kan man utföra en intradermal provtagning, där de enskilda allergenerna injiceras intrakutant. Natriumklorid och histaminhydroklorid används som negativ respektive positiv kontroll. Det går även att använda ELISA-baserad IgE serologi. Atopic-like dermatitis (ALD) är en sjukdom med samma kliniska tecken som AD och de är svåra att skilja från varandra men hundar med ALD ger inget IgE-svar i testerna medan AD ger IgE-svar. Testerna ger även svar på vilken allergen som bör minskas eller helt tas bort från djurets omgivning (Bjelland *et al.*, 2014).

Det mest typiska symtom på AD är klåda och dit räknas även slickning, naggning, bitande och gnidande. Andra vanliga symtom som förekommer är otiter men även alopeci (fläckvist håravfall), rivmärken och att huden blir förtjockad och hyperpigmenterad. Ett tydligt tecken på AD är om säsongsvariation i symtomen förekommer. AD är en sjukdom som drabbar bland annat människa och hund med stora likheter (Bergvall, 2013). AD beror till stor del på arv och ärftligheten är 47 % enligt en studie på hundraserna labrador och golden retriever (Shaw *et al.*, 2004).

Cetirizins verkningsmekanismer

Cetirizin räknas till andra generationens H₁-antihistamin och är huvudmetaboliten av hydroxizin, som är en första generationens antihistamin (Cook *et al.*, 2004). Cetirizin är en zwitterjon som inte tar sig genom blod-hjärnbarriären lika lätt som hydroxizin och har därmed inte den sederande effekten som hydroxizin har (Pagliara *et al.*, 1998). Antihistaminer är bland de mest använda läkemedelssubstanser på humansidan och utöver sin effekt genom antagonism på specifika histaminreceptorer, framförallt H₁- och H₂-receptorer. Blodkärl, luftvägar, gastrointestinalsystelet, hjärta och centrala nervsystemet (CNS) har H₁-receptorer, som utövar sin effekt genom att ge klåda, smärta och ökad kärlpermeabilitet. Slemhinnan i magsäcken,

livmoder, hjärta och CNS har H₂-receptorer, som ger ökad magsyreutsöndring och ökad kärlpermeabilitet men kan även ändra hur immunförsvaret reagerar genom att förändra lymfocytproliferationen, antikropps-syntesen och kemotaxis. Den beskrivna effekten av antihistaminer varierar på humansidan med olika läkemedelssubstanser, studier och klinisk erfarenhet, men gemensamt är att antihistaminer har en viss effekt på att minska klåda hos vissa individer (DeBoer & Griffin, 2001).

Ciklosporins verkningsmekanismer

Ciklosporin metaboliseras genom leverns cytokrom P450. Ciklosporin är känt för att interagera med flera andra läkemedelssubstanser via cytokrom P450, bland annat johannesört, grapefruktjuice och erytromycin, och de kan därmed påverka biotillgängligheten av ciklosporin. Interaktionerna är väl studerade på humansidan men mycket mindre på hundar. Johannesört minskar ciklosporinnivåerna medan grapefruktjuice och erytromycin ökar ciklosporinnivåerna (Nuttall *et al.*, 2014). Topikal administrering av läkemedlet ciklosporin är ej möjligt eftersom det är en stor molekyl som har svårt att diffundera genom hud. Därför administreras ciklosporin peroralt (Bergvall, 2013). Det har ändå nyligen, med hjälp av nanoteknik, tagits fram ett ciklosporinpreparat för topikal administrering. Läkemedlet sprayas på huden och ger god absorption i huden genom att snabbt penetrera epidermis och verkar i dermis. Det har visats ha en signifikant förbättring av hudlesioner och klåda jämfört med placebogruppen i en dubbelblindad slumpmässig studie med 32 hundar. Djurägarna upplevde att 87 % av hundarna i ciklosporingruppen respektive 29 % av hundarna i placebogruppen hade klart förbättrade symtom vid behandling två gånger dagligen under sex veckor, men redan efter tre veckor sågs en klar förbättring helt utan oönskade systemeffekter (Puigdemont *et al.*, 2013).

Ciklosporin ger immunosuppression genom att binda till den intracellulära receptorn cyklophilin-1. Det bildade komplexet inhiberar calcineurinfosfat och därigenom hindras defosforylering och aktivering av transkriptionsfaktorer för aktivering av T-celler (NF-AT). NF-AT är inblandad i syntesen av flera viktiga proinflammatoriska cytokiner såsom interleukin (IL)-2, IL-4, interferon- γ och tumör nekros faktor (TNF)- α . Ciklosporins viktigaste effekt enligt Forsythe and Paterson (2014) är hämningen av IL-2, som har en viktig roll i aktivering och proliferationen av T-celler. Ciklosporin hämmar även B-celler, antigenpresenterande celler och då framförallt Langenhans celler, keratinocyter, endotelceller, mastceller, basofiler och eosinofiler. Med andra ord reducerar ciklosporin antalet och aktiviteten av proinflammatoriska celler vid inflammations-stället (Forsythe & Paterson, 2014).

Behandlingseffekter av cetirizin och ciklosporin

En enkelblindad fall-kontrollstudie visade att klådan reducerades hos 4 av 22 hundar som fick cetirizin 1 mg/kg kroppsvikt per dygn peroralt. Studien visade att cetirizin reducerade utslag orsakade av histamin, bradykinin och allergi. Cetirizin minskade även på monocyt och T-lymfocyt kemotaxis och reducerade eosinofil svaret. Uttrycken av intracellulära adhesions molekyler (ICAM)-1 minskade på epitelceller (Cook *et al.*, 2004).

En annan studie jämförde cetirizin och prednisolon (glukokortikoid) effekter genom intradermaltest på 30 friska hundar i tre grupper, varav en placebogrupp. En grupp gavs 1 mg/kg kroppsvikt cetirizin, en grupp fick prednisolon 1 mg/kg kroppsvikt och den sista gruppen fick endast placebo i sju dagar. Direkt därefter gjordes intradermaltest och efter ytterligare sju dagar gjordes ytterligare ett till. Här visades att cetirizin hämmar utslag som uppkommit på grund av histaminutsöndring lika effektivt som prednisolon (Temizel *et al.*, 2011).

En dubbelblindad slumpmässig studie med 50 hundar med AD, enligt Favrot *et al.* (2010) kliniska kriterier, där 27 av hundar fick cetirizin 3 mg/kg kroppsvikt dagligen och resterande 23 erhöll placebo under 14 dagar. Testet, som utvärderades med hjälp av en visuell bedömning av klådan dag 0 och efter 14 dagar, visade tydligt att cetirizin inte hade någon effekt på klådan hos hundar med kronisk AD, då det inte märktes någon skillnad mellan grupperna. Hsiao *et al.* (2016) konstaterar att cetirizin inte bör rekommenderas till hundar med kroniska allergier, utan endast för att förebygga akuta utbrott.

En studie undersökte vid vilken plasmakoncentration cetirizin effektivast reducerar klådan. Sex hundar ingick och studien var uppdelad i två faser. Tre hundar slumpades att ingå i fas ett som inleddes med att ett intradermaltest gjordes. Därefter gavs intradermala injektioner med koksalt (negativ kontroll), histaminfosfat (positiv kontroll) och hund anti-IgE antikroppar 11 gånger under 24 timmar till de tre hundarna. 20 minuter efter varje injektion utvärderas hur stora hudupphöjningarna blev runt injektionsställena genom global wheal score (GWS) bedömning. Fas två inleddes efter sju dygn om det visade sig att det inte var någon signifikant skillnad mellan mätningarna med hjälp av ANOVA variansanalys. Då administrerades hydroxizin slumpmässigt till alla sex hundarna antingen peroralt eller via intravenös injektion. Hydroxizin metaboliserades snabbt till sin huvudmetabolit cetirizin vid båda administrationssätten. Kraftigast reduktion av hudupphöjningarna skedde vid plasmakoncentrationer av cetirizin över 1,5 µg/ml och högre koncentrationer gav ingen ytterligare reduktion. Vid oral administration av 2 mg/kg av hydroxizin två till tre gånger per dygn höll sig plasmakoncentrationen av cetirizin över 1,5 µg/ml, men två gånger per dygn verkade ge tillräcklig minskning. Halveringstiden för cetirizin var 10 – 11 timmar. Effektiv cetirizinkoncentration för 50 % reduktion (EC₅₀) var 0,6 µg/ml (Bizikova *et al.*, 2008).

En dubbelblindad fall-kontroll studie med 30 hundar fick hälften ciklosporin peroralt 5 mg/kg kroppsvikt och den andra halvan fick prednisolon (glukokortikoid) peroralt 0,5 mg/kg kroppsvikt under 6 veckor. Efter sex veckor hade 69 % av hundarna i ciklosporingruppen en signifikant förbättring av behandlingen på >50 % av utslagen och klådan hade minskat signifikant med >50 % i 77 % av fallen. Prednisolonbehandlingen gav liknade resultat. Före studiens början, efter tre veckor och efter sex veckor bedömdes hudutslagen av klinikpersonal med hjälp av Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index (ADESI), där utslagen på 40 olika ställen på huden bedömdes avseende tre olika tecken (rodnad, sår och förhårdnad), som bedömdes från 0 = inget till 3 = allvarligt. Klådan bedömdes av djurägarna genom Pruritus Visual Analog Scale (PVAS), i vilken klådan bedöms från ”inte kliande” till ”extremt kliande”. Utfallet mellan de två grupperna skilde sig inte åt men det saknades en placebogrupp att jämföra med (Olivry *et al.*, 2002a). En annan enkelblindad slumpmässig fall-kontroll studie med 176 hundar erhöll 117 hundar 5 mg/kg kroppsvikt ciklosporin och resten fick 0,75 mg/kg kroppsvikt

prednisolon. Där fick ciklosporingruppen 52 % lägre ADESI poäng på hudutslag och 36 % lägre poäng på klådan av djurägarna i en bedömning liknade PVAS efter åtta veckor. Prednisolongruppen bedömdes fått 45% lägre på hudutslag och 33% lägre på klådan. Hos 55 av hundarna som behandlades med ciklosporin uppträdde gastrointestinala störningar framförallt kräkningar (Steffan *et al.*, 2003).

En studie med 91 hundar undersökte vid vilken dos ciklosporin minskar på utslag och klåda. Studien var dubbelblindad slumpmässig och hade en placebogrupp. De tre grupperna fick antingen placebo, 2,5 mg/kg kroppsvikt ciklosporin eller 5mg/kg kroppsvikt ciklosporin peroralt i sex veckor. Resultatet visade att 5 mg/kg kroppsvikt gav en signifikant förbättring. En mer än 50 % minskning av utslagen bedömdes ha skett på 71 % av hundarna och av klåda på 48 % av de 31 hundarna i gruppen efter sex veckor. Lågdos-gruppen visade sämre effekt med en minskning på 47 % respektive 33 % och placebo-gruppen 37 % respektive 23 %. Olivry *et al.* (2002b) menar att peroral administration av 5mg/kg kroppsvikt en gång dagligen av ciklosporin är effektivast för att minska på klådan och utslagen särskilt vid icke säsongsbunden AD. Vid administration av 2,5 mg/kg kroppsvikt ciklosporin sågs inte samma förbättring (Olivry *et al.*, 2002b).

En genomförd metaanalys med tio studier, med mellan 14 till 262 hundar och totalt 799 hundar. Tre av studierna (Steffan *et al.*, 2003; Olivry *et al.*, 2002b; Olivry *et al.*, 2002a) har beskrivits ovan. Metaanalysen visade att ciklosporin hade 53 – 84 % förbättring av poängen på hudutslag (sju av studierna använde CADESI) och 35 – 67 % av fallen hade mer än 50 % minskning av poängen för klåda efter sex veckor. Studierna i metaanalysen var prospektiva, hade minst två veckors varaktighet, minst tio hundar med AD ingick och en daglig oral dos av 5 mg/kg kroppsvikt ska ha administrerats av ciklosporin. I alla studierna uppkom biverkningar såsom kräkningar (prevalens 25 %) och gastrointestinalstörningar (prevalens 18 %). Fyra av studierna varade mer än tre månader och visade hur effektiv ciklosporin är vid långvarig behandling, vilket är viktigt då AD oftast är kronisk med återkommande utbrott under många år. Steffan *et al.* (2006) konstaterade att efter en inledande medicinering av 5 mg/kg kroppsvikt dagligen under fyra till sex veckor kan utbredningen och graden av hudutslagen minska med minst 40 % och klådan med minst 30 % och då visade mellan en tredjedel och två tredjedelar av hundarna en mer än 50 % förbättring av sjukdomstecknen. Efter två till fyra månader upplevde upptill 85 % av hundarna en halvering av hudutslagets utbredning och hälften hade endast mild klåda. När förbättring ses kan doseringen av ciklosporin minskas. Vissa hundars sjukdomstecken förvärrades igen men ökades doseringen igen sågs åter en förbättring. Steffan *et al.* (2006) anser att en dos på 5 mg/kg kroppsvikt är en säker korttidsbehandling även om en del biverkningar kan uppkomma, men var vanligtvis inte allvarliga och behövde inte behandlas. Ciklosporin kan administreras som andrahandsval, beroende på dess höga kostnad, efter att behandling med glukokortikoider misslyckats eller gett allvarliga biverkningar. Steffan *et al.* (2006) poängterar även att problemet med interaktioner, som nämnts ovan, mellan ciklosporin med andra substanser, såsom medicinerings-schampo, glukokortikoider och calcineurin-hämmare behöver analyseras mer. Flera läkemedel ökar på biotillgängligheten av ciklosporin och skulle därmed kunna göra att doserna av ciklosporin kan minskas och därmed sänks kostnaden av behandlingen, men fördel, risk och kostnad måste utvärderas noga. Utfallet av behandlingen med ciklosporin påverkades inte av hundarnas kroppsvikt men rasskillnader kunde inte

utvärderas eftersom ett stort antal raser ingick i studierna. Studierna framför starka bevis att ciklosporin och glukokortikoider är lika effektiva vid behandling av AD under sex månader (Steffan *et al.*, 2006).

Kostnadsjämförelse av läkemedelssubstanser

Vid en kostnadsjämförelse med rekommenderade dagliga doser av cetirizin och ciklosporin med glukokortikoiden prednisolon framgår kostnaderna för en månads behandling (Se tabell 1). Tyvärr har jag inte hittat någon prisuppgift på topikal ciklosporin. Vid en daglig behandling med två doser cetirizin 2 mg/kg kroppsvikt blir kostnaden 200 kr för en månad. Vid en jämförelse av kostnaden vid ett helt års behandling, om det inte går att minska på doserna under behandlingsperioden, blir kostnaden 600 kr för cetirizin, 1 452 kr för prednisolon och 7 992 kr för ciklosporin.

Tabell 1. Jämförelse av kostnad för de olika läkemedelssubstanser vid daglig behandling av en 10 kilos hund i 30 dagar med rekommenderade doser (Apoteket, 2017c; Apoteket, 2017b; Apoteket, 2017a)

Läkemedelssubstans	Rekommenderad dos i mg/10 kg och dygn	Läkemedel	Pris för 30 kapslar
Cetirizin	10	Cetirizin Apofri	50 kr
Prednisolon	5	Prednicortone vet.	121 kr
Ciklosporin	50	Atopica vet.	666 kr

DISKUSSION

AD är en vanligt förekommande sjukdom bland hundar som oftast kräver en livslång behandling. Därför är det viktigt att titta på vilka olika behandlingsalternativ det finns och att se på deras effektivitet och biverkningar. Kostnaden måste också vägas in då livslång behandling blir mycket kostsam för djurägaren.

Det finns ett flertal studier på cetirizins effekt vid behandling av AD. Dessa visar på liten eller ingen effekt av cetirizin på AD om behandlingen börjar i ett tidigt skede i sjukdomsförloppet. Om sjukdomen är pågående kan inte cetirizin lindra symtomen vid AD (Bergvall, 2013). Jag hittade inte många studier av cetirizins behandlingseffekter på AD och anser att det behövs fler dubbelblindade fall-kontroll studier. En studie som jag har med ingår det sex hundar. Jag anser ändå att den studien är relevant då forskarna utvärderar vid vilken dos av cetirizin kraftigast reduktion av utslagen sker. Vid dosen 2 mg/kg kroppsvikt 2 gånger dagligen uppnåddes plasmakoncentrationer på 1,5 µg/ml där kraftigast reduktion av utslagen skedde. Studien visade även att högre koncentrationer inte ger ytterligare reduktion (Bizikova *et al.*, 2008).

Ciklosporin har en bevisad positiv effekt vid behandling av AD, dock är inte effekten utvärderad vid livslång behandling. För att studera effekter vid livslång behandling är upplägget av studien viktigt. En öppen kohortstudie är då enligt Steffan *et al.* (2006) att föredra istället för en slumpmässig kontrollstudie på grund av längden på studien. Jag tror att om en placebogrupp ingår i kontrollstudien skulle det innebära stort lidande för djuren i placebogruppen, då de inte skulle få någon behandling av sin AD. Ett annat område som behöver utvärderas är varför AD utvecklas flera år efter upphörd behandling med ciklosporin (Steffan *et al.*, 2006). Den nyligen framtagna ciklosporinsubstansen för topikal administration tycker jag låter som ett intressant preparat som behandling då det i en studie inte har visat några som helst biverkningar i och med att det inte passerar genom kroppen utan appliceras direkt på det drabbade hudområdet (Puigdemont *et al.*, 2013). Preparatet har jag inte fått fram att det finns i Sverige. Jag anser att fokus borde ligga på att få ut det på marknaden eftersom jag tycker att det är den bästa beredningsformen för administrering av ciklosporin.

Vissa studiers resultat av reduktion av hudlesjoner och klåda baserades på att djurägarna gjorde en bedömning av om hudutslagen ökade eller minskade och om klådan förvärrades eller lindrades. Det innebär alltid en risk för bias eftersom djurägaren kan uppleva att symtomen har förbättrats eller förvärrats mer än de egentligen har. Placebogrupper saknades i några studier, för att resultatet ska kunna jämföras, men jag anser att det har framkommit relevanta resultat i studierna ändå.

En annan intressant jämförelse mellan cetirizin och ciklosporin är kostnadsaspekten. På en 10 kilos hund skulle kostnaden skilja sig stort mellan cetirizin, prednisolon och ciklosporin. En månadsbehandling för de olika preparaten skulle kosta 50 kr, 121 kr respektive 666 kr. Vid en månadsbehandling blir det inte behandlingen kostsam för djurägaren. Men för till exempel ett helt års behandling med ciklosporin eller prednisolon skulle det kosta 7 992 kr respektive 1 452 kr. Ur en djurägars synvinkel förstår jag om de väljer att behandla med prednisolon. Men samtidigt måste djurägaren ta de smärtsamma och allvarliga biverkningarna av glukokortikoider och djurets välmående i beaktning.

Mina slutsatser är att två doser cetirizin på 2 mg/kg kroppsvikt dagligen ger bäst effekt vid korttidsbehandling och att en dos ciklosporin av 5 mg/kg kroppsvikt dagligen ger bäst effekt vid långtidsbehandling. De stämmer inte riktigt överens med vad Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA) tagit fram 2015 som behandlingsrekommendationer. Rekommendationerna är för orala antihistaminer att de kan ge begränsad eller liten lindring av klådan och minskning av hudutslagen hos framförallt hundar med mild AD men förebygger inte utvecklingen av hudutslag vid akut AD hos hundar känsliga mot dammkvalster vid en daglig dos på 1 mg/kg kroppsvikt. Vidare anser ICADA på grund av den långa tiden tills terapeutiska koncentrationer uppnåtts för ciklosporin är det inte lämpligt för behandling av akut AD utan mer effektiv mot kronisk AD. Doserna av ciklosporin bör vara 5 mg/kg kroppsvikt en gång dagligen i fyra till sex veckor därefter kan dosen minskas till en gång varannan eller var tredje dag (Olivry *et al.*, 2015).

Jag anser utifrån de artiklar jag läst att ciklosporin jämfört med prednisolon är lika effektivt mot AD framförallt vid långtidsbehandling. Då ciklosporin enligt FASS (2016b) inte har några allvarliga biverkningar utan endast några milda biverkningar som framförallt gastrointestinala

störningar men om behandlingen är långvarig kommer den att vara mycket kostsam för djurägaren. Prednisolon har en rad allvarliga biverkningar enligt FASS (2015) och gör det därför inte lämpligt att använda vid långtidsbehandlingar. Kombination av ciklosporin med samtidig behandling av hudens skyddsbarriär med essentiella fettsyror i kosten eller mjukgörande schampo och återfuktare anser jag skulle lindra symtomen ytterligare vid långtidsbehandling. Vid korttidsbehandling med prednisolon minskar risken för biverkningar men eftersom vissa studier visat på samma effekt vid behandling med cetirizin är det att föredra framför prednisolon, då cetirizin enligt FASS (2016a) endast har milda biverkningar som dåsighet, trötthet, yrsel och huvudvärk. Vid akuta tillstånd räcker inte cetirizin utan då anser jag att det behövs kraftfullare läkemedel som glukokortikoider.

Mina slutsatser vid behandling av AD är att vid korttidsbehandling använda cetirizin och vid långtidsbehandling bör ciklosporin användas. För att cetirizinbehandlingen ska vara effektiv och minska på hudlesionerna och lindra klådan bör två doser peroralt på 2 mg/kg kroppsvikt ges dagligen för att man ska uppnå effektiva plasmakoncentrationer. Vid långtidsbehandling med ciklosporin bör dagligen en dos peroralt på 5 mg/kg kroppsvikt ges tills symtomen börjar minska då dosen kan sänkas och kostnaden för djurägaren minskar.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Apoteket (2017-03-07a). *Prednicortone vet.* Tillgänglig: <https://www.apoteket.se/produkt/prednicortone-vet-tablett-5-mg-3-x-10-tabletter-blister-358909/> [2017-03-07].
- Apoteket (2017-03-07b). *Atopica vet.* Tillgänglig: <https://www.apoteket.se/produkt/atopica-vet-kapsel-mjuk-50-mg-30-kapsel-kapslar-blister-220906/> [2017-03-07].
- Apoteket (2017-03-07c). *Cetirizin apofri.* Tillgänglig: <https://www.apoteket.se/produkt/cetirizin-apofri-filmdragerad-tablett-10-mg-30-tabletter-blister-244495/> [2017-03-07].
- Bergvall, K. (2013). Allergisk dermatit; Nya rön inom atopisk dermatit. *Veterinärkongressen*, 2013(Uppsala, Sverige), ss. 121-126, 137-140.
- Bizikova, P., Papich, M.G. & Olivry, T. (2008). Hydroxyzine and cetirizine pharmacokinetics and pharmacodynamics after oral and intravenous administration of hydroxyzine to healthy dogs. *Vet Dermatol*, 19(6), ss. 348-57.
- Bjelland, A.A., Dolva, F.L., Nodtvedt, A. & Saevik, B.K. (2014). Prevalence of and risk factors for increased serum levels of allergen-specific IgE in a population of Norwegian dogs. *Acta Vet Scand*, 56, s. 81.
- Cook, C.P., Scott, D.W., Miller, W.H., Jr., Kirker, J.E. & Cobb, S.M. (2004). Treatment of canine atopic dermatitis with cetirizine, a second generation antihistamine: a single-blinded, placebo-controlled study. *Can Vet J*, 45(5), ss. 414-7.
- DeBoer, D.J. & Griffin, C.E. (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXI): antihistamine pharmacotherapy. *Vet Immunol Immunopathol*, 81(3-4), ss. 323-329.
- FASS (2015-11-26). *Prednicortone vet.* Tillgänglig: <http://www.fass.se/LIF/product?userType=1&nplId=20140618000017#linkside-effects> [2017-03-07].
- FASS (2016-06-15a). *Cetirizin apofri.* Tillgänglig: <http://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20090917000013#side-effects> [2017-03-07].
- FASS (2016-11-28b). *Atopica vet.* Tillgänglig: <http://www.fass.se/LIF/product?userType=1&nplId=20040607001073#linkside-effects> [2017-03-13].
- Favrot, C., Steffan, J., Seewald, W. & Picco, F. (2010). A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Veterinary Dermatology*, 21(1), ss. 23-30.
- Forsythe, P. & Paterson, S. (2014). Ciclosporin 10 years on: indications and efficacy. *Veterinary Record*, 174, ss. 13-21.
- Hsiao, Y.-H., Chen, C. & Willemse, T. (2016). Effects of cetirizine in dogs with chronic atopic dermatitis: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Journal of Veterinary Science*, 17(4), ss. 549-553.
- Nuttall, T., Reece, D. & Roberts, E. (2014). Life-long diseases need life-long treatment: long-term safety of ciclosporin in canine atopic dermatitis. *Veterinary Record*, 174, ss. 3-12.
- Nødtvedt, A., Egenvall, A., Bergval, K. & Hedhammar, Å. (2006). Incidence of and risk factors for atopic dermatitis in a Swedish population of insured dogs. *Veterinary Record*, 159(8), ss. 241-246.
- Olivry, T., DeBoer, D.J., Favrot, C., Jackson, H.A., Mueller, R.S., Nuttall, T. & Prélaud, P. (2015). Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). *Bmc Veterinary Research*, 11(1), s. 210.

- Olivry, T., Rivierre, C., Jackson, H.A., Murphy, K.M., Davidson, G. & Sousa, C.A. (2002a). Cyclosporine decreases skin lesions and pruritus in dogs with atopic dermatitis: a blinded randomized prednisolone-controlled trial. *Veterinary Dermatology*, 13(2), ss. 77-87.
- Olivry, T., Steffan, J., Fisch, R.D., Prelaud, P., Guaguere, E., Fontaine, J. & Carlotti, D.N. (2002b). Randomized controlled trial of the efficacy of cyclosporine in the treatment of atopic dermatitis in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 221(3), ss. 370-7.
- Pagliara, A., Testa, B., Carrupt, P.A., Jolliet, P., Morin, C., Morin, D., Urien, S., Tillement, J.P. & Rihoux, J.P. (1998). Molecular properties and pharmacokinetic behavior of cetirizine, a zwitterionic H-1-receptor antagonist. *Journal of Medicinal Chemistry*, 41(6), ss. 853-863.
- Puigdemont, A., Brazis, P., Ordeix, L., Dalmau, A., Fuertes, E., Olivar, A., Perez, C. & Ravera, I. (2013). Efficacy of a new topical cyclosporine A formulation in the treatment of atopic dermatitis in dogs. *Veterinary Journal*, 197(2), ss. 280-285.
- Saridomichelakis, M.N. & Olivry, T. (2016). An update on the treatment of canine atopic dermatitis. *The Veterinary Journal*, 207, ss. 29-37.
- Shaw, S.C., Wood, J.L., Freeman, J., Littlewood, J.D. & Hannant, D. (2004). Estimation of heritability of atopic dermatitis in Labrador and Golden Retrievers. *Am J Vet Res*, 65(7), ss. 1014-20.
- Steffan, J., Alexander, D., Brovedani, F. & Fisch, R.D. (2003). Comparison of cyclosporine A with methylprednisolone for treatment of canine atopic dermatitis: a parallel, blinded, randomized controlled trial. *Vet Dermatol*, 14(1), ss. 11-22.
- Steffan, J., Favrot, C. & Mueller, R. (2006). A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of cyclosporin for the treatment of atopic dermatitis in dogs. *Veterinary Dermatology*, 17(1), ss. 3-16.
- Temizel, E.M., Cihan, H., Akhtardanesh, B. & Aytug, N. (2011). Effect of prednisolone and cetirizine on *D. farinae* and histamine-induced wheal and flare response in healthy dogs. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere*, 39(1), ss. 25-30.