

JAK-remmers bij allergische en atopische dermatitis bij de hond*

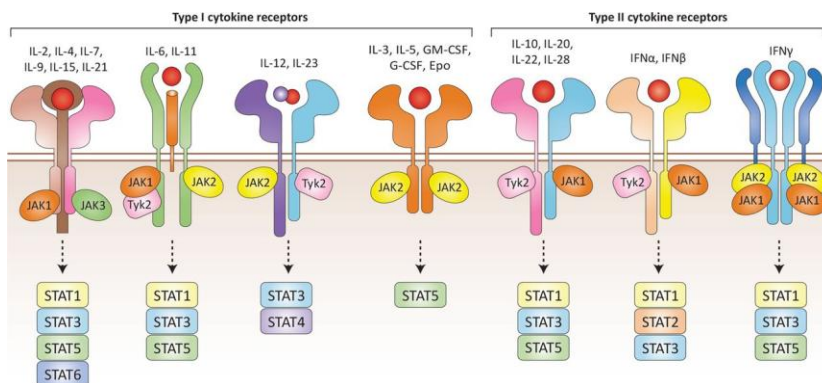
Praktische keuzehulp voor Apoquel (oclacitinib), Zenrelia (ilunocitinib) en Numelvi (atinvicitinib)

*Opgelet: JAK-remmers kunnen niet ingezet worden bij de kat!!

Wat zijn JAK-remmers?

JAK-remmers zijn geneesmiddelen die de **JAK-STAT-signalroute** blokkeren, een intracellulaire route die betrokken is bij onder andere **jeuk en ontsteking**. Cytokines zijn signaalstoffen die zich binden aan specifieke receptoren op verschillende celtypen en zo signalen doorgeven naar de celkern. Bij allergische huidontsteking spelen bepaalde cytokines een belangrijke rol in het ontstaan en onderhouden van jeuk en ontsteking.

Door JAK-enzymen te remmen, onderbreken JAK-remmers tijdelijk de signaaloverdracht die volgt op de binding van deze cytokines aan hun receptor. Hierdoor worden signalen die betrokken zijn bij jeuk en ontsteking minder of niet doorgegeven naar de celkern, waardoor deze klachten worden afgeremd.



Janus-kinase receptoren, die kunnen worden geremd door de JAK-remmers, afhankelijk van de werking van de specifieke JAK-remmer. (bron Bonelli et al., 2024)

De verschillende JAK-remmers op de diergeneeskundige markt

Zowel Apoquel, Zenrelia als Numelvi remmen in belangrijke mate JAK1-gemedieerde signalering, wat resulteert in een snelle remming van allergische pruritus en remming van de allergische huidontsteking.

Ze verschillen echter wel in selectiviteit, farmacologisch profiel en praktische inzetbaarheid. Het is daarom zinvol om per patiënt te bekijken welk middel het best aansluit bij het klinische beeld, de leeftijd, de comorbiditeiten, de verwachte behandelduur en de praktische haalbaarheid.

Wanneer kunnen JAK-remmers worden ingezet?

JAK-remmers kunnen worden overwogen bij honden met allergische of atopische dermatitis wanneer snelle controle van jeuk en ontsteking gewenst is, bijvoorbeeld bij:

- acute allergische huidreacties
- symptomatische behandeling van allergische of atopische dermatitis
- tijdelijke ondersteuning voor of in de eerste weken van een eliminatiedieet
- ondersteuning rond allergietesten
- overbrugging tijdens de opstart van allergeenspecifieke immunotherapie
- tijdelijke behandeling van flares
- seizoensgebonden behandeling
- langetermijnbehandeling bij geselecteerde patiënten

JAK-remmers zijn **symptomatische** middelen. Ze kunnen jeuk en huidontsteking verminderen, maar ze nemen de onderliggende allergische aanleg niet weg.

JAK-remmers tijdens een eliminatiedieet

Een JAK-remmer kan tijdelijk worden gebruikt om jeuk en huidontsteking te controleren tijdens de eerste fase van een eliminatiedieet.

Praktische aandachtspunten:

- Gebruik het middel bij voorkeur als tijdelijke ondersteuning en stop tijdig genoeg om het effect van het dieet zelf te kunnen beoordelen. Een eliminatiedieet duurt standaard 8 weken, waarbij het effect doorgaans ten vroegste zichtbaar is vanaf week 5. Een JAK-remmer kan daarom interessant zijn om te geven in de eerste 4 tot 6 weken van het dieet. De laatste fase kan dan zonder jeukremmende medicatie worden beoordeeld.
- Vermijd smakelijke tabletten of toediening met niet-toegestane voeding tijdens het dieet.
- Geef duidelijke instructies aan de eigenaar over hoe tabletten moeten worden toegediend binnen het dieetplan.

JAK-remmers rond allergietesten

JAK-remmers kunnen worden gebruikt als voorbehandeling voor een **serumtest allergeen-specifieke IgE** of een **intradermale test**. Dit kan nuttig zijn om te voorkomen dat een patiënt eerst volledig moet opflakkeren voordat verdere allergiediagnostiek mogelijk is.

Voor Apoquel (oclacitinib) weten we dat er geen interferentie is met de resultaten van de allergietesten. Ondanks dat er minder info beschikbaar is hierover voor de recentere JAK-remmers, hebben deze dezelfde werking op de jeuk-cascade en zullen we deze dus met grote waarschijnlijkheid op dezelfde manier kunnen inzetten.

JAK-remmers als overbruggingstherapie

JAK-remmers kunnen tijdelijk worden ingezet als overbrugging:

- tijdens de opstart van ciclosporine (maximaal eerste 3 weken)*
- tijdens de opstart van allergeenspecifieke immunotherapie* of tijdens opflakkering tijdens deze therapie

- bij een tijdelijke flare bovenop Cytopoint (lokivetmab)
- bij een tijdelijke flare bij een voedselovergevoelige hond
- bij opflakking tijdens seizoensgebonden klachten
- bij tijdelijke verergering na blootstelling aan uitlokkende factoren

Combinaties met andere immuunmodulerende of immunosuppressieve behandelingen vragen voorzichtigheid. Gebruik combinaties bij voorkeur kortdurend en met duidelijke klinische opvolging.

** Dit is enkel onderzocht voor oclacitinib (Apoquel).*

JAK-remmers als monotherapie

Bij sommige honden wordt gekozen voor langdurige symptomatische behandeling met een JAK-remmer als monotherapie.

Dit kan passend zijn wanneer:

- de hond slechts seizoensgebonden ondersteuning nodig heeft
- de hond goed reageert
- de eigenaar dagelijkse tablettoediening haalbaar vindt
- andere ziektegerichte opties niet gewenst of niet haalbaar zijn
- de patiënt regelmatig gecontroleerd wordt (bv elke 6 maanden)
- secundaire infecties en huidbarrièreproblemen actief worden opgevolgd

Langdurige behandeling vraagt structurele monitoring. Een hond die goed reageert, mag niet automatisch jarenlang zonder controle op dezelfde behandeling blijven staan.

Keuzehulp: welk middel past bij welke patiënt?

Oclacitinib

Oclacitinib kan een logische keuze zijn wanneer veel klinische ervaring en bekendheid met het middel belangrijk zijn.

Past vooral bij:

- honden vanaf 1 jaar
- patiënten waarbij snelle jeukremming gewenst is (werkt binnen 4 tot 6 uur na inname)
- situaties waarin tijdelijke behandeling nodig is
- overbrugging in situaties waar klinische ervaring beschikbaar is
- patiënten waarbij de dierenarts vertrouwd is met monitoring en bijwerkingenprofiel

Aandachtspunten:

- In de opstart (eerste 14 dagen) wordt vaak 2x/dag behandeld en daarna afgebouwd naar 1x/dag.
- Rond de overgang naar 1x/dag kan bij sommige honden opnieuw meer jeuk optreden.

- Langdurig 2x/dag gebruik is off-label en vraagt extra voorzichtigheid en monitoring.
- Bewaar smakelijke tabletten veilig om accidentele inname of overdosering te vermijden.

Ilunocitinib

Ilunocitinib zou mogelijks interessant zijn wanneer naast jeuk ook chronische huidontsteking een belangrijk klinisch probleem is, maar hiervoor is meer wetenschappelijk onderzoek nodig om dit te bevestigen.

Past mogelijk bij:

- honden vanaf 1 jaar
- situaties waarin 1x/dag toediening vanaf de start praktisch gewenst is
- honden waarbij jeukcontrole én reductie van huidletsels belangrijk zijn (nog nood aan meer wetenschappelijk onderzoek)

Aandachtspunten:

- Door het bredere JAK-profiel is voorzichtigheid nodig bij combinatie met andere immunosuppressieve medicatie.
- Toediening met voer kan zinvol zijn om de biologische beschikbaarheid te optimaliseren.
- Let op mogelijke theoretische interacties met middelen die invloed hebben op P-gp of CYP-routes.

*denk aan bv ivermectine, acepromazine, butorphanol, erythromycine, loperamide

**denk aan ketoconazole en fenobarbital

Atinivicitinib

Atinivicitinib kan interessant zijn wanneer een selectiever JAK1-profiel gewenst is of wanneer de leeftijd van de patiënt een belangrijke factor is.

Past mogelijk bij:

- honden vanaf 6 maanden
- jonge honden waarbij een JAK-remmer geïndiceerd is
- patiënten waarbij selectiviteit belangrijk wordt geacht
- situaties waarin 1x/dag toediening vanaf de start praktisch gewenst is
- patiënten waarbij primaire vaccinatie nog relevant kan zijn

Aandachtspunten:

- Er is minder langetermijnervaring beschikbaar dan voor oclacitinib.
- Gebruik bij dracht en lactatie wordt afgeraden of vraagt extra voorzichtigheid.
- Controleer productinformatie rond leeftijd, vaccinatie, contra-indicaties en monitoring.

Monitoring bij gebruik van JAK-remmers

Bij elke hond op een JAK-remmer is klinische opvolging belangrijk. Bij langdurig gebruik wordt monitoring nog belangrijker.

Controleer klinisch op:

- jeukscore
- huidletsels
- otitis externa
- pododermatitis
- interdigitale cysten of furunculose
- secundaire bacteriële infecties
- gistinfecties
- gastro-intestinale klachten
- lethargie
- anorexie
- veranderingen in algemene gezondheid

Een mogelijke praktische aanpak is controle na 6 weken of 3 maanden bij opstart, en daarna op basis van stabiliteit, leeftijd, comorbiditeiten en gekozen middel.

Geef het gekozen middel voldoende tijd om een stabiel effect te beoordelen, tenzij er bijwerkingen of duidelijke onvoldoende respons zijn. In veel gevallen is evaluatie na enkele weken zinvol; bij onvoldoende tevredenheid kan na ongeveer 1 tot 2 maanden een switch worden overwogen.

Wanneer switchen?

Een switch naar een andere JAK-remmer kan worden overwogen wanneer:

- jeuk onvoldoende onder controle komt en huidinfecties en ectoparasitaire infestatie werden uitgesloten
- huidletsels onvoldoende verbeteren
- het effect te kort aanhoudt
- bijwerkingen optreden
- praktische toediening onvoldoende lukt
- kosten een probleem vormen
- het patiëntprofiel beter past bij een ander middel

Niet elke hond reageert hetzelfde op dezelfde JAK-remmer. Het relevante cytokineprofiel kan verschillen tussen patiënten en tussen acute en chronische fases van de aandoening.

Bonelli M, Kerschbaumer A, Kastrati K, *et al* Selectivity, efficacy and safety of JAKinibs: new evidence for a still evolving story *Annals of the Rheumatic Diseases* 2024;**83**:139-160.

Overzichtstabel JAK-remmers bij de hond

Kenmerk	Oclacitinib (Apoquel)	Ilunocitinib (Zenrelia)	Atinvecitinib (Numelvi)
Belangrijkste JAK-profiel	Vooraf JAK1, met ook effect op andere JAK-routes*	Remming van JAK1, JAK2 en TYK2 in relatief bredere mate*	Meer selectief voor JAK1 dan andere twee JAK-remmers*
Klinische focus	Snelle jeukremming, veel klinische ervaring	Jeukremming én mogelijk sterkere impact op chronische huidontsteking	Snelle jeukremming met selectiever profiel
Startdosering	0,4–0,6 mg/kg PO 2x/dag gedurende 14 dagen, daarna 1x/dag	0,6–0,8 mg/kg PO 1x/dag	0,8–1,2 mg/kg PO 1x/dag
Leeftijd	Vanaf 1 jaar	Vanaf 1 jaar	Vanaf 6 maanden
Gewicht	Vanaf 3 kg	Vanaf 3 kg	Vanaf 3 kg
Toediening met voer	Kan met of zonder voer	Bij voorkeur met voer	Bij voorkeur met voer
Mogelijke meerwaarde	Veel klinische ervaring, meerdere studies, bekend veiligheidsprofiel	Interessant bij patiënten waarbij chronische huidontsteking sterk meespeelt	Interessant bij jonge honden vanaf 6 maanden en wanneer selectiviteit belangrijk is
Mogelijke aandachtspunten	Mogelijke rebound bij overgang van 2x/dag naar 1x/dag; extra monitoring bij langdurig of off-label 2x/dag gebruik	Theoretische interacties via P-gp/CYP-routes;	Minder langetermijnervaring beschikbaar; voorzichtig bij dracht en lactatie
Combinaties	Meer ervaring met kortdurende combinatie, onder andere met ciclosporine	Voorzichtig bij combinatie met andere immunosuppressieve medicatie	Theoretisch mogelijk interessant door selectiviteit, maar klinische ervaring controleren

Alle informatie in deze tabel moet worden gecontroleerd aan de hand van de actuele bijsluiter, lokale registratie en nationale richtlijnen.

*De selectiviteit van de verschillende JAK-remmers werd op verschillende manieren getest. We moeten dus opletten met deze vergelijking, waarbij meer wetenschappelijk onderzoek met gedegen methodologie nodig is om hier uitsluitel in te kunnen geven.