

טיפול באטופי בכלבים: עדכון לקווים מנחים 2015 מתוך הועדה הבין-לאומית למחלות אלרגיות בחיות (ICADA)

Thierry Olivry^{1*}, Douglas J. DeBoer², Claude Favrot³, Hilary A. Jackson⁴, Ralf S. Muller⁵, Tim Nuttall⁶ and Pascal Prélaud, for the International Committee of Allergic Diseases of Animals

1. Department of Clinical Sciences, College Veterinary Medicine, Raleigh, North Carolina, USA
2. Department of Medical Sciences, School of Veterinary Medicine, University of Wisconsin, Madison, Wisconsin, USA
3. Clinic for Small Animal Internal Medicine, Dermatology Department, Vetsuisse Faculty, University of Zurich, Zurich, Switzerland
4. Department of Referral Services, Glasgow, Scotland, UK
5. Medizinische Kleintierklinik, Centre for Clinical Veterinary Medicine, Ludwig-Maximilian University, Munich, Germany
6. Royal (Dick) School of Veterinary Studies, The University of Edinburgh, Easter Bush Campus, Roslin, Scotland, UK
7. Clinique Advetia, Paris, France

*Correspondence: tolivry@ncsu.edu

This translation to Hebrew was done by Dr. Liora Waldman (Haifa, Israel) and Dr. Gila Zur (Rehovot, Israel) and finalized on date 4/4/16

תורגם לעברית על ידי ד"ר ליאורה וולדמן (חיפה, ישראל) וד"ר גילה צור (רחובות, ישראל) 16.4.4 והושלם בתאריך

Citation of this paper should be done as follows: Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, Jackson HA, Mueller RS, Nuttall T, Prélaud P and the International Committee for the International Committee of Allergic Diseases of Animals (ICADA). BMC Veterinary Research 2015;11:210.

ציטוט ממאמר זה צריך להיעשות כדלקמן:

Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, Jackson HA, Mueller RS, Nuttall T, Prélaud P and the International Committee for the International Committee of Allergic Diseases of Animals (ICADA). BMC Veterinary Research 2015;11:210.

תמצית

רקע:

בשנת 2010, כוח המשימה הבינלאומי לאטופי בכלבים (עכשיו הועדה הבינלאומית למחלות אלרגיות בחיות, (ICADA) פירסמה את ההנחיות המוסכמות הראשונות לטיפול באטופי בכלבים. מובא כאן עדכון מזערי, לאחר 5 שנים, לאותן הנחיות.

תוצאות:

הטיפול בהתלקחויות חריפות של atopic dermatitis (AD) צריך לכלול חיפוש וסילוק גורמי ההתלקחות, רחצה בשמפו עדין וטיפול בגרד ובלקויות באמצעות גלוקוקורטיקואידים מקומיים ו/או פומיים או oclacitinib. הטיפול הראשוני ב-AD כרונית בכלבים כולל זיהוי והימנעות מגורמי התלקחות ומתן טיפול משביע רצון לשמירה על היגיינת העור והשיער. זה יכול לכלול חפיפות תכופות יותר והעלאת המינון של חומצות שומן חיוניות. התכשירים היעילים ביותר, כרגע, להפחתת הגרד והלקויות הם גלוקוקורטיקואידים מקומיים ופומיים, ciclosporin פומי, oclacitinib פומי, והזרקת recombinant interferons במידה וניתן להשיג. Allergen-specific immunotherapy בשילוב טיפול חיצוני, לסרוגין, עם גלוקוקורטיקואידים, הם הטיפול היחיד שיש עדיין לדחות או למנוע הישנות התלקחויות של AD.

מסקנות:

זה העדכון המזערי הראשון, לאחר 5 שנים, של הקווים המנחים המוסכמים הבינלאומיים לטיפול ב-AD. עדכון זה ממשיך לבסס את ההבנה שהטיפול במחלה זו הוא רב גוני, ושהטיפולים צריכים להיות משולבים להשגת יעילות אופטימלית (או קרוב לזה) מוכחת. חשוב לציין שתכנית הטיפולים צפויה להיות שונה בין כלבים שונים ואף בכלב עצמו בשלבים השונים של המחלה.

מילות מפתח

Atopic dermatitis (AD), כלב, רפואה מבוססת ראיות, קווים מנחים, טיפול

רקע

בשנת 2010, כוח המשימה הבינלאומי ל-AD בכלבים (ITFCAD) שנקרא כעת הועדה הבינלאומית למחלות אלרגיות בכלבים (www.icada.org; ICADA), פירסם את הקווים המנחים הראשונים לטיפול ב-AD בכלבים [1].

המלצות אלה, שפורסמו באנגלית ותורגמו ל-17 שפות נוספות, נגישות וחופשיות באינטרנט לכלל הרופאים. במהלך 5 השנים האחרונות נכנסו תרופות חדשות, אחרות הוצאו, והמשיכה מגמת התפתחות בדרכי הטיפול. מסיבה זו, החליטו חברי ה-ICADA לעדכן את הקווים המנחים כל 5 שנים, כאשר כל 10 שנים מתוכננת כתיבה מחודשת ובכל 5 שנים יעשו עדכונים מיזעריים. זה העדכון החמש שנתי הראשון לקווים המנחים לטיפול ב-AD משנת 2010 [1].

על הקוראים לזכור כמה עקרונות בסיסיים הקשורים לעדכון ראשון זה:

1. ההמלצות נעשות, בדרך כלל, על בסיס עובדות שפורסמו מניסויים מבוקרים אקראיים (RCTs) ומסקירה מערכתית [2-4]. רופאים צריכים לזכור שלא בהכרח, שינויים בעלי משמעות סטטיסטית שהתקבלו בניסוי, יראו יעילות בכל המטופלים שלהם או שהבעלים יהיו מרוצים עם המוצר המומלץ. יתרה מכך, בניסויים קליניים בודקים בדרך כלל דבר אחד בעוד שבעבודה במרפאה השיפור הקליני הטוב ביותר

דורש שילוב של טיפולים שונים. לפיכך, ניסוי קליני לא מעריך נכונה את היכולת המשולבת של התרופה שבניסוי כאשר היא משולבת עם טיפולים אחרים.

2. בחלקים רבים של קווים מנחים אלו, קוראים ימצאו שיש מחסור או העדר עדות מספקת לתמוך ביעילות של התערבות מסוימת. אין להקיש מזה שההתערבות לא תהיה יעילה במטופל שלהם, אלא רק שהיא לא נבדקה דיה כדי להעריך את יעילותה.

3. כמו בנוסח הראשון של קווים מנחים אלה, כאשר ההמלצות להתערבות מבוססות על ניסוי אחד או יותר שנעשו בתכשיר מסוים, אנו מזכירים את השם הגנרי של המוצר, לאחריו את השם המסחרי ולבסוף את שם החברה כפי שמופיעים בתוצאות המחקר. בכל ההמלצות האחרות יינתן רק השם הגנרי. חשוב לציין, שההמלצה על תכשיר מסוים אין משמעותה תמיכה בתכשיר או ביצורן על ידי ICADA. המשמעות היחידה של המלצה היא שנעשה לפחות ניסוי קליני אחד שהראה את יעילות התרופה, או, בהעדר ניסוי שכזה, יש הסכמה בין המחברים להמליץ על השימוש בתרופה.

4) לבסוף, וכפי שנעשה בעבר, עדכון זה מחולק לשלושה חלקים שונים: המלצות ל- (i) טיפול בהתפרצויות חריפות של AD (ii) הטיפול בלקויות עור כרוניות של AD (iii) ההתערבויות למניעת הישנות המחלה. למקרים קליניים טיפוסיים שיכולים להיעזר בהמלצות אלה, הקוראים מופנים לנוסח 2010 של המלצות אלה [1]. בכל חלק, אפשרויות הטיפול רשומות בסדר מיוחד. בשום פנים ואופן איננו מתכוונים שכל ההתערבויות מומלצות - או נחוצות - לכל מטופל באותו סדר מיוחד. על הוטרינר להעריך את ההמלצות לפי המטופל הייחודי ובעליו. על הרופאים להעריך תועלת, תופעות לוואי, הצד המעשי, מחיר וזמינות של טיפול מוצע, שלרוב יהיה משולב, על מנת להשיג תוצאות מיטביות.

מטרת מאמר זה היא עדכון מקוצר יותר של ההנחיות המקוריות הארוכות [1]. כל חלק יכלול סיכום מקוצר של המלצות 2010, ולאחריו "עדכון 2015" עם מידע שתומך בשינויים או בעדכונים המוצעים. לא תהיה חזרה על נתונים שפורסמו ב-2010. בכל קטע נדגיש בבהירות אם לא היה צורך לעדכן ההמלצות של 2010.

חשוב לציין, שהכותבים החליטו לשנות את מערכת הדרוג של חוזק המלצה (ח"ה) (category of strength of recommendation (SOR)) בהן השתמשו בשנת 2010 לשיטת דרוג SORT שהיא פחות מבלבלת (טבלה 1) [5]. כבעבר, ח"ה עם אות נמוכה בסדר אלפבתי ואיכות עדות (אי"ע) (category of evidence [COE]) טבלה 1) [5]. כבעבר, ח"ה עם אות נמוכה בסדר אלפבתי ואיכות עדות (אי"ע) (category of evidence [QOE]) עם מספר רומי נמוך יחשבו לבעלי ערך גדול יותר לעומת ח"ה ואי"ע בעלי אותיות ומספרים גבוהים. אולם, הקוראים לא צריכים להשוות בין ח"ה וק"ע/אי"ע של שנת 2010 לנוסח של שנת 2015 משום שהדרוגים הללו נעשו רק לשנת 2010.

יתרה מכך, בעדכון זה, ועל מנת להקל על השוואה בין עדכון זה לבין עדכונים עתידיים של ההנחיות, כל חלק ימוספר.

לבסוף, כבעבר, כתבנו תקציר באורך דף אודות ההמלצות שניתנות כאן (מוסף 1) ומופיע ברשת.

א. טיפול בהתלקחויות חריפות של AD

חלק זה רלוונטי לטיפול בכלבים כמו במקרים 1א, 1ב שתוארו בנוסח 2010 של ההנחיות [1]. ניתן לקרוא אותן בחינם באתר:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-3164.2010.00889.x/supinfo>.

א.1. זיהוי והימנעות מגורמי התלקחות

א.1.א. זיהוי והסרת גורמים אלרגיים להתלקחות
סיכום הנחיות 2010:

גורמים אלרגיים שאחראים להתלקחות חריפות הם עליה לאחרונה בחשיפה לאלרגן סביבתי, (בעיקר קרדית אבק הבית ואבקנים), אכילת מרכיבי מזון ועקיצות פרעושים וחרקים אחרים. התלקחות תקרנה רק אם לחיה יש רגישות יתר לארלגנים השונים הללו ואם כמות האלרגן גבוהה מספיק כדי לעורר התלקחות. כדי למנוע החמרה והישנות התלקחות חשוב לזהות ולהימנע ממגע עם אלרגנים אלו או אכילתם [1].

עדכון ההנחיות של 2015

אין הצעות לשינוי ההמלצות של 2010 (חו"ה ג).

א.1.ב. הערכת שימוש בטיפול אנטי חיידקי

סיכום ההמלצות משנת 2010

דלקות עור ואוזניים שנגרמות על ידי חיידקים ושמרים הן סיבה שכיחה להתלקחות בכלבים עם AD. הטיפול בדלקות אלה מתבסס בדרך כלל על טיפול אנטי-מיקרוביאלי מקומי ו/או סיסטמי [1].

המלצות מעודכנות 2015

אין שינויים גדולים להמלצות 2010 (חו"ה ג). כדי לשפר שימוש מושכל בטיפול אנטי-מיקרוביאלי מומלץ שהוטרינרים ימלאו אחר הוראות השימוש בתכשירים הנהוגים בארצם, או בהמלצות מוסכמות בינלאומיות (חו"ה ג) [6,7]. חשוב לציין שעל הוטרינרים ובעלי חיות המחמד לעקוב אם קיים יובש או גירוי של העור מתכשירים חיצוניים - בעיקר שמפו - שעלול לגרום להתלקחות AD במטופלים שלהם (חו"ה ג).

א.2. שיפור היגיינת העור והשערות והטיפול

א.2.א. רחצה בשמפו לא מגרה.

סיכום הנחיות 2010

רחצה בשמפו מסכך/מרכך (emollient) המכיל שומנים, סוכרים מורכבים וחמרים אנטיספטיים (Allermyl, Virbac) הראה שיפור קצר וקל בגרד. מלחלים מקומיים אחרים לא הוכיחו ירידה בגרד. עוצמת ותכיפות הרחצות יכולות להיות הגורמים החשובים ביותר בהקלה על הגרד [1].

המלצות מעודכנות 2015

תכשירים לריכוך וסיכוך העור (emollients) המכילים שומנים, סוכרים מורכבים ואנטיספטיים (Allermyl, Virbac) או תכשיר המכיל פטל שחור, שומן ושומנים (Duoxo Calm, Ceva) הראו השפעה קלה על גרד ולקויות עוריות בכלבים אלרגיים (חו"ה ב); ההשפעה הטובה ביותר צפויה בכלבים סימנים קלים של AD (חו"ה ג). עוצמת הרחצות ותכיפותן עשויות להיות הגורמים החשובים ביותר בהקלה בגרד (חו"ה ב). הכנות מרגיעות מקומיות אחרות לא הורידו בצורה עקבית סימנים קליניים של AD בכלבים (חו"ה ג).

הבסיס לעדכון ההמלצות:

ניסוי אקראי מבוקר קטן בן 3 שבועות, שנערך לאחרונה, הראה ירידה בלקויות העוריות ובגרד בכלבים אלרגיים בצורה כמעט שווה כאשר השתמשו בשמפו Allermyl או בשמפו Duoxo Calm בשילוב עם קצף (אי"ע 2) [8]. תוצאות אלה זהות לתוצאות מניסוי קטן בו השתמשו ב-Duoxo Calm shampoo ופריי (אי"ע 2) [9].

א.3. הפחתת גרד ולקויות עוריות עם תכשירים פרמקולוגיים

א.3.א. טיפול לטווח קצר עם גלוקוקורטיקואידים חיצוניים
סיכום הנחיות 2010

תרסיס גלוקוקורטיקואידים חיצוני יעיל בטיפול בהתלקחויות חריפות של אטופי בכלבים. טיפול מסוג זה מתאים במיוחד ללקויות מקומיות ולפרק זמן קצר. משך ותכיפות הטיפול מותאם כל מטופל בהתאם לסימנים הקליניים שלו [1].

עדכון המלצות 2015

תרסיסים של גלוקוקורטיקואידים חיצוניים (Cortavance, Virbac חו"ה [א]; Genesis, Virbac US חו"ה [ב]) יעילים בטיפול בהתלקחויות של AD בכלבים. אם התכשירים אינם ברי השגה, גלוקוקורטיקואידים חיצוניים אחרים אמורים, תאורטית, להיות יעילים, אולם היעילות והבטיחות של תכשירים אלה שונה בהתאם לחוזק ולנשא שבתכשיר (חו"ה ג). תכשירים סטרואידליים חיצוניים יעילים במיוחד לנגעים מקומיים ולטווח קצר. יש להימנע מאטרופיה של העור שכמעט תמיד מתפתחת בשימוש יומי ארוך טווח באותו מקום (חו"ה ג). יש להתאים את תכיפות השימוש ומשך השימוש לכל מטופל בניפרד. יש להמשיך בשימוש עד שמשגיגים הפוגה מוחלטת ויציבה בסימנים הקליניים (חו"ה ג).

בסיס המלצות המעודכנות:

בנוסף לנתונים קיימים מניסויים קליניים קודמים, מחקר קטן אישר ששימוש יומי למשך שבוע-שבועיים בתרסיס hydrocortisone aceponate (Cortavance, Virbac)

שיפר משמעותית לקויות וגרד בכלבים אטופיים (א"ע 2) [10].

א.3.ב. טיפול קצר בגלוקוקורטיקואידים פומיים או oclacitinib
סיכום קווים מנחים 2010

presnisolone, prednisone or methyprednisolone
פומיים במינון 0.5 מ"ג/ק"ג פעם עד פעמיים ביום משפרים סימנים קליניים בכלבים עם נגעים קשים או נרחבים של AD. תופעות לוואי של גלוקוקורטיקואידים פומיים פרופורציונליות בדרך כלל לחוזק התרופה, מינונה ומשך השימוש בה. לא מומלץ להזריק גלוקוקורטיקואידים ארוכי טווח לטיפול בהתלקחויות חריפות של אטופי. גלוקוקורטיקואידים פומיים מביאים לשיפור בסימנים של AD ברוב הכלבים. במידה וזה לא קורה על הרופא לחשוב על אבחנות אחרות או סיבוכים משניים (לדוגמא, זיהומים עוריים, טפילים חיצוניים או תגובה לא אטופית למזון) [1].

עדכון המלצות 2015

presnisolone, prednisone or methyprednisolone
פומיים במינון 1.0-0.5 מ"ג/ק"ג ליום, בפעם אחת או מחולק לשתיים, ככל הנראה ישפר סימנים קליניים בכלבים עם AD חמור או נרחב (חו"ה א). תופעות לוואי של גלוקוקורטיקואידים פומיים פרופורציונליות לחוזק התכשיר, מינון ומשך הטיפול. לא מומלץ להשתמש בהזרקות של גלוקוקורטיקואידים ארוכי טווח בהתלקחויות חריפות של AD (חו"ה א).

כדי להוריד מהר לקויות וגרד בכלבים עם AD אפשר לתת

Oclacitinib (Apoquel, Zoetis) פומי במינון של 0.6-0.4 מ"ג/ק"ג פעמיים ביום למשך 14 יום (חו"ה א). טיפול לטווח קצר ב-oclacitinib ניראה בטוח.

בגלל שקיים חשש תאורטי לדיכוי אפשרי של המערכת החיסונית, כתלותית בתרופה ובמינון, אסור לשלב גלוקוקורטיקואידים ו-oclacitinib בעיקר במקרי זיהומים, אם כי עדיין לא נעשתה הערכה בשילוב של שניהם (חו"ה ג).

היות ורוב הסימנים של אטופי מגיבים לגלוקוקורטיקואידים או oclacitinib , על הרופאים לחשוב על אבחנות מבדלות אחרות ו/או קיימות של סיבוכים אחרים (זיהומי עור, טפילים חיצוניים, תגובה לא אטופית למזון וכו') אם אין שיפור קליני מהיר בטיפול בתרופות אלה (חו"ה ג).

בסיס להמלצות אלה:

מחקרים נוספים, בהם השתמשו בפרדניזון או פרדניזולון כביקורת חיובית לניסוי בהשוואה ל- oclacitinib (אי"ע 1) [11] או ציקלוספורין (א"ה 2) [13,12], אישרו את היעילות המהירה של גלוקוקורטיקואידים בטיפול ב-AD בכלבים. Oclacitinib הוריד גרד וסימנים קליניים בצורה משמעותית לעומת אינבו (placebo) (אי"ע 1) [14] טוב כמו - או, טוב יותר מפרדניזולון בבדיקה של 14 יום (אי"ע 1) [11]. תופעות הלוואי של oclacitinib לטווח קצר היו מזעריות.

א.ג.3. טיפולים לא יעילים או בעלי יעילות קטנה בטיפול בהתלקחויות חריפות של AD בכלבים

א.ג.3.1. אנטיהיסטמינים
סיכום קווים מנחים 2010:

Type-1 antihistamines (i.e. H1 histamine receptor antagonist)

שניתנו פומית, לא יהיו יעילים לאחר התלקחות של AD. אין עדות מכרעת ליעילות הטיפול באנטי-היסטמינים סוג 1 כטיפול בדלקת אטופית פעילה [1].

עדכון המלצות 2015

אנטי-היסטמינים סוג 1 יכולים להביא תועלת קטנה ומוגבלת בחלק מהכלבים עם AD (חו"ה ב). בשל אופי פעולתם וכדי לקבל תוצאה אופטימלית עדיף לתת אנטי-היסטמינים סוג 1 לפני שפורצת התלקחות כדי לחסום את האפקט של היסטמין (חו"ה ג). יכולה להתקבל גם תועלת קלינית מהאפקט המרגיע של הדור הראשון של אנטי-היסטמינים סוג 1 כמו (diphenhydramine, chlorpheniramine...) (חו"ה ג). בגלל היעילות המוגבלת שלהם, אנטי-היסטמינים סוג 1 יעילים יותר בכלבים עם אטופי קלה (חו"ה ג). אין הוכחה שתומכת בשימוש מקומי באנטי-היסטמינים סוג 1 בטיפול ב-AD בכלבים (חו"ה ג).

בסיס להמלצות כאלה

בסקר רטרוספקטיבי דיווחו כ- 25% מהלקוחות שנתנו אנטיהיסטמינים פומיים לכלבים האטופים שלהם שהם היו לכל הפחות מאד יעילים (אי"ע 2) [15]. בניסוי אקראי מבוקר דווח ששילוב של שני אנטיהיסטמינים, hydroxyzine ו- chlorpheniramine (Histacalmine, Virbac) ו-dimetindene (Fenistil, Novartis) שיפרו קלות גרד ולקויות עוריות בכלבים עם AD (אי"ע) [16]. מנגד, מתן פומי של אנטי-היסטמינים סוג 1 (hydroxyzine) לא מנע התפתחות לקויות עוריות במודל ניסיוני של AD חריפה בכלבים שהיו מרוגשים לקרדית אבק הבית (א"ה 3) [17].

א.ג.3.2. חומצות שומן חיוניות (חש"ח)
סיכום קווים מנחים 2010

חש"ח פומיות אינן שימושיות לטיפול בהתפרצויות חריפות של AD בגלל משך הזמן הנחוץ להשפעתן.

עדכון המלצות 2015

אין הצעות לשינויים להמלצות 2010 (חו"ה ג).

בסיס להמלצות אלה:

סקירה מערכתית מאז פירסום הקווים המנחים 2010 לא זיהתה עדות נוספת התומכת ביעילות מתן תוספת חש"ח פומיות להתלקחויות חריפות [4]. מחקר אקראי מבוקר קטן שבדק הרכב שומנים מקומיים המכילים חש"ח (Allerderm Spot-On, Virbac) לא הראה השפעה של הורדת הגרד שבועיים לאחר השימוש. כתוצאה מכך, לא סביר שתכשיר זה יהיה יעיל בטיפול בהתלקחויות חריפות של AD בכלבים (אי"ע 2) [18].

Calcineurin inhibitors .3.g.3.a

סיכום קווים מנחים 2010:

השיהוי בתחילת הפעולה של תכשירים מקומיים (e.g. tacrolimus) ופומיים (e.g. ciclosporin) של calcineurin inhibitors גורם להם לא להיות מתאימים לטיפול בהתלקחויות חריפות של AD [1].

המלצות 2015 מעודכנות

אין הצעות לשינוי ההמלצות של 2010 (חו"ה ג).

ב.טיפול ב-AD כרוני בכלבים

חלק זה רלוונטי בטיפול בכלבים עם מקרים 2א ו-2ב כפי שתוארו בנוסח 2010 של קווים מנחים אלה [1]; ניתן לקרוא מקרים אלה באתר: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-3164.2010.00889.x/supinfo>.

ב.1. זיהוי והימנעות מגורמי התלקחות

ב.1.א. ניסיון על ידי מבחן גריעה ואתגור במזון ב-AD לא עונתי

סיכום קווים מנחים 2010:

כלבים עם adverse food reactions יכולים להיות עם סימנים קליניים של AD ויש כלבים שיש להם בעת ועונה אחת אלרגיה למזון ולא אלרגנים סביבתיים. השיטה המקובלת לאבחון אלרגיה למזון היא על ידי מבחן גריעה ואתגור במזון. על רופאים לשקול לערוך מבחני מזון כלבים עם AD אם חלה החמרה בסימנים הקליניים של אותם כלבים.

עדכון המלצות 2015

באופן כללי, אין שינויים גדולים מההמלצות של 2010 (חו"ה ג). בכלבים, כמו בבני אדם, אלרגיה למזון יכולה לבוא לידי ביטוי באמצעות סימנים קליניים של AD או סינדרום אחר (למשל אורטיקריה או סימנים אחרים) (חו"ה ג) [19]. הסטנדרט המקובל לאבחון אלרגיה למזון נותר ניסיון גריעה עם מזון חדש או מזון שעבר הידרוליזציה, ואיתגור עם המזון המקורי לאחר שהסימנים הקליניים הופחתו בשלב הגריעה (חו"ה ג). ניסיון בן 8 שבועות של גריעה ואתגור במזון אמור לאפשר לאבחון אלרגיה למזון ברוב הכלבים (חו"ה א). במקרה של תוצאה לא ברורה לניסיון הראשון במזון יש צורך לעשות ניסיונות נוספים בעיקר אם (1) ההיסטוריה מצביעה על בחירת מזון לא מתאים (למשל, העדר מרכיבים חדשים או מזונות שנקנו בחנות, לעומת מזונות יעודיים רפואיים) לניסיון הראשון, או (2) לכלב יש גרד פרי-אנאלי השנה ו/או קיימים סימנים של מערכת העיכול, או (3) התלקחות בכלב עם AD שבעבר הגיבה לטיפול ושלא מגיבה עכשיו לאותו טיפול (חו"ה ג).

משערים שנוכחות storage mites במזונות יבשים עלולה לגרום להישנות AD בגלל ה-crossreactivity עם קרדית אבק הבית שאליה לעיתים קרובות רגישים כלבים אטופיים

(חו"ה ג). אולם, אין כרגע עדות שהימנעות ממזון מסחרי יבש יעילה בכלבים עם רגישות יתר לקרדית אבק הבית או mites (storage mites) (חו"ה ג). הקפאת מזונות יבשים יכולה להפחית את הזיהום ב- storage mites אך לא ידועה ההשפעה של ההקפאה על הסימנים הקליניים בכלבים עם רגישות יתר לקרדיות (חו"ה ג). למרות זאת, כדי להפחית את הזיהום בקרדיות יש להימנע מאיחסון שקי המזון היבשים במקומות לחים וחמים וצריך להמליץ לבעלים לאחסן המזונות במכלים נקיים וסגורים (חו"ה ג).

בסיס להמלצות כאלה:

נושא שניבחן לאחרונה קבע שגריעת מזון למשך 8 שבועות צריכה להביא לנסיגה בסימנים הקליניים ביותר מ-90% מהכלבים עם אלרגיה למזון (אי"ע 1) [20].

שלוש עבודות שנעשו לאחרונה הראו שמזונות שאינם "prescription diet" ואשר שניקנו בחנויות או באמצעות דרכי שיווק אחרות (כולל מזונות שכביכול היתה בהם הגבלת מרכיבים (limited ingredients) הכילו לעיתים קרובות שרידי מרכיבים שלא היו מצוינים על התווית. לא ידוע אם נגיעות כזו יכולה להצית התלקחויות בכלבים עם אטופי.

שני שליש מהכלבים שיש להם אטופי ואלרגיה למזון יתגרדו באזור הפרי-אנאלי (אי"ע 2) [24].

לעיתים נדירות נמצאת קרדית אבק הבית, storage mite וצואה שלהן במזונות יבשים מסחריים (אי"ע 3) [26,25]. איחסון מזונות בשקי נייר (אי"ע 3) [26,25], ובעיקר בסביבת טמפרטורה חמימה עם לחות גבוהה, מעלה את כמות Tyrophagus storage mite (אי"ע 3) [26]. למרות זאת נראה שריכוז האלרגנים של הקרדית על הריצפה שבסמוך לשק המזון גבוהה יותר מאשר במזון בעצמו (אי"ע 3) [25].

ב.1. טיפול בפרעושים

סיכום הקווים המנחים 2010:

בכלבים עם יש לטפל בכל ימות השנה בתכשירי הדברה נגד פרעושים. במקרים בהם רוחצים את הכלב לעיתים תכופות מומלץ טיפול סיסטמי ופומי שקוטל פרעושים בוגרים כדי למנוע שטיפת חומרי הדברה מהגוף [1].

עדכון המלצות 2015:

אין שינוי להמלצות 2010 (חו"ה ג). תאורטית, חמרי הדברה עם פעילות מתמשכת וקטילה מהירה לפרק זמן ארוך יעילים יותר בכלבים עם AD אלרגים לעקיצות של פרעושים (חו"ה ג).

בסיס להמלצות אלה:

ניסוי בתנאי שדה קבע את העליונות של (Elanco, Comfortis) spinosad לעומת fipronil/ (Frontline plus, Merck) methoprene combination (S) במיגור גרד שנגרם מפרעושים. היעילות הגבוהה של spinosad יכולה להיות בגלל משך הפעילות הארוכה שלו או/ו בגלל ההרג המהיר של הפרעושים (אי"ע 2) [27].

ב.1.ג. זיהוי אלרגנים גורמי התלקחות על ידי *Allergen-specific intradermal test* ו/או

בדיקה סרולוגית ל-IgE

סיכום קווים מנחים 2010:

Allergen specific intradermal test (IDT)

ו/או בדיקה סרולוגית ל-IgE עוזרים לזיהוי רגישות יתר לאלרגנים סביבתיים בכלבים אטופיים. אפשר לראות תגובה חיובית מיידית

ב-IDT ותשובה סרולוגית ל-IgE חיובית לאלרגנים סביבתיים גם בכלבים ללא סימנים של AD. לפיכך, לא ניתן להשתמש בבדיקות אלה כדי להבדיל בין כלבים אטופיים לבין כלבים בריאים

או עם מחלות עור מגרדות אחרות. לא מומלץ לעשות בדיקות סרולוגיות ו-IDT למציאת אלרגנים במזון בכלבים עם אטופי שהיא food induced [1].

עדכון המלצות 2015:

יש עליה בעדויות שבכלבים בריאים ו/או בכלבים עם מחלות מגרדות שאינן AD מתקבלות תוצאות חיוביות בבדיקת allergen specific IgE או IDT לאלרגנים סביבתיים, בעיקר אם אותם אלרגנים אינם אבקנים (pollen). זה מחזק את העיקרון שלא מאבחנים AD על ידי הבדיקות האלה. השימוש בבדיקות האלה צריך להיעשות רק כדי להגדיר את האלרגנים שמתווכים על ידי IgE בכלבים שאובחנו עם AD בהתאם לקריטריונים הקליניים (חו"ה ג). אין עדיין סטנדרטיזציה של המעבדות בבדיקת allergen specific IgE ויש עדות להבדלים משמעותיים בתוצאות הסרולוגיות של ה-IgE בין המעבדות (חו"ה ג).

בשל העדר עקביות או בשל נתונים מוגבלים, יש צורך בעבודות נוספות לפני שממליצים לבצע בדיקה סרולוגית ייחודית ל-IgG ו-IgE, או IDT או תבחין טלאי (patch/epicutaneous) lymphocyte stimulation test עם אלרגנים של מזון לאיבחון או לזיהוי אלרגנים רלוונטים במזון בכלבים עם food induced AD (חו"ה ג).

בסיס להמלצות אלה

בעבודה שנעשתה לאחרונה והשוותה IgE בארבע מעבדות שונות נמצאו הבדלים גדולים בתוצאות פרט לאלו של אלרגני קרדיות שבהם היתה הסכמה חזקה (א"ה 3) [28]. בדיקה סרולוגית ל-IgG/IgE שנעשתה לאחרונה (Sensitest, Avacta Veterinary Laboratories) הראתה שתשובה סרולוגית שלילית לאלרגנים של מזון ניבאה היעדר תגובה קלינית למרכיבי מזון אלו ברוב הכלבים (ערך ניבוי שלילי בערך 80%); ההיפך לא היה נכון לגבי כלבים עם סרולוגיה חיובית לאלרגנים של מזון (ערך ניבוי חיובי נמוך) (אי"ע 2) [29]. עבודה אחרת שנעשתה בבריטניה בשתי מעבדות מסחריות לא מזוהות ל-IgE/IgG לא יכלה להבדיל בין כלבים עם cutaneous adverse food reaction לבין כלבים עם מחלת עור שלא נגרמה בגלל מזון (אי"ע 2) [30]. מבחן טלאי (patch test) עם מרכיבי מזון הראה ערך ניבוי שלילי גבוה בהשוואה לתוצאה בניסיון של מבחן מזון [29]. כתוצאה מכך, שיטה זו יכולה לשמש לזיהוי מרכיבי מזון שהכלב לא יגיב להם קלינית.

לבסוף, בעבודה קטנה שנעשתה ביפן, נמצא שרוב הכלבים עם סימנים של מחלה אלרגית שהיתה להם סרולוגיה שלילית IgE לאלרגנים סביבתיים ו- positive lymphocyte proliferation test לאלרגנים של מזון, הגיבו טוב לניסיון של גריעת מזון (dietary restriction trial) (אי"ע 3) [31].

ב.1 ד. דרכים למניעת קרדית אבק הבית

סיכום קווים מנחים 2010 :

בכל העולם, קרדית אבק הבית היא המקור החשוב ביותר של אלרגנים בכלבים עם AD. טיפול בקרדית אבק הבית יכול להיות רלוונטי ויעיל בכלבים עם רגישות יתר לקרדית. לא ניקבעו עדיין הדרכים היעילות ביותר לבקרת הקרדית בבית ועל הכלב שימנעו התלקחויות בכלבים אטופים [1].

עדכון המלצות 2015:

אין שינויים גדולים להמלצות של 2010 (חו"ה ג).

בסיס להמלצות אלה:

יש מחקר אחד לא מבוקר שבדק את היעילות של תרסיס benzyl benzoate (Acarosan Spray, Bissell) להפחתת הסימנים הקליניים של אטופי בכלבים הרגישים לקרדית (אי"ע 2) [32].

לאחרונה בודדו כלבים אטופים בכלובים שבהם היתה בקרה של קרדית אבק הבית. ברוב הכלבים עם IgE לאלרגנים סביבתיים נצפתה ירידה מהירה בגרד. (אי"ע 2) [33].

ב.1.ה. הערכת שימוש בתכשירים אנטי מיקרוביאליים
סיכום קווים מנחים 2010:

בכלבים אטופיים צריך להשתמש בתכשירים אנטי-מיקרוביאליים כאשר מאבחנים זיהום בחיידקים או בשמרים בעור ו/או באוזניים בהתאם לסימנים הקליניים שנתמכים, או לא, על ידי ציטולוגיה או תרבית. בדרך כלל הטיפול בדלקות מבוסס על טיפול אנטי-מיקרוביאלי מקומי או פומי [1].

עדכון המלצות 2015:

אין שינויים גדולים להמלצות של 2010 (חו"ה ג). מומלץ שוטרינרים יתנו טיפול נגד חיידקים ופטריית בהתאם להנחיות בארץ בה הם עובדים ו/או בהתאם להמלצות הבינלאומיות (חו"ה ג) [7,6]. הוטרינרים ובעלי הכלבים צריכים לשים לב אם התכשירים המקומיים נגד החיידקים והפטריית מייבשים או מגרים את העור- בעיקר שמפו- מה שעלול לגרום להתלקחות אטופי במטופלים (חו"ה ג).

אפשר לתת Itraconazole או Terbinafine

פעם אחת ביום או למשך יומיים רצופים פעם בשבוע למשך שלושה שבועות במקרים של התקלחות עוריות בגלל השמר *Malassezia* (חו"ה ב).

הבסיס להמלצות אלה:

מתן itraconazole במינון 5 מ"ג/ק"ג פעם ביום או יומיים רצופים פעם בשבוע למשך 3 שבועות לטיפול בזיהום עורי או דלקת אוזניים עם *Malassezia* נותנת את אותה תוצאה קלינית וציטולוגית (אי"ע 2) [34]. מתן Terbinafine במינון 30 מ"ג/ק"ג פעם ביום נתן את אותו שיפור בציטולוגיה ובקליניקה כמו במתן פעמיים בשבוע למשך 3 שבועות; במתן יום יומי השיפור בגרד היה גדול יותר (אי"ע 2) [35].

ב.1.ו. בדיקת הרלוונטיות של גורמי התלקחות אחרים
סיכום קווים מנחים 2010:

לא קיימות מספיק עדויות כדי להמליץ באופן כללי על היות הסביבה, לחות, דטרנגטים ועקה (stress) כגורמי התלקחות בכלבים עם AD. על אף זאת צריך ללמד את הבעלים לשים לב למצבים שגורמים להרעת מצב הכלב ולהימנע מהם [1].

המלצות מעודכנות 2015:

אין שינויים להמלצות 2010 (חו"ה ג)

ב.2. שיפור בהגיית העור והשערות והטיפול בהם

ב.2.א. רחצה בשמפו לא מגרה

סיכום קווים מנחים 2010:

סביר שחפיפה של לפחות פעם בשבוע בשמפו עדין לא מגרה ובמים פושרים תהייה יעילה. עוצמת ותכיפות החפיפות יכולות להיות הגורם החשוב ביותר בהקלה על הגרד. יש להתאים שמפו לכל מקרה: שמפו מסכך/מרכך הוא המרגיע ביותר, אבל שמפו נגד קשקשים או אנטיספטי יכול להתאים יותר לכלבים עם עור שמנוני, מקושקש או דלקתי. למרות זאת, שמפו עלול לייבש ולגרות את העור. על הרופאים להוסיף, במידת הצורך, תכשירים מלחלים או לשקול להחליף הפרוטוקול של הרחצה או התכשיר. רופאים צריכים גם להיות מוכנים להחליף את החיצוני המקומי אם מצב העור והשערות של הכלב השתנו. צריך לקחת בחשבון ההשפעה של הרחצות התכופות על חומרי ההדברה המקומיים נגד פרעושים [1].

עדכון המלצות 2015:

אין שינוי להמלצות 2015 (חו"ה ג).

ב.2.ב. תוספת חומצות שומן חיוניות
סיכום קווים מנחים 2010:

מתן פומי של חומצות שומן חיוניות (חש"ח), בעיקר אומגה 6, שניתן כתוסף מזון או מזון שמועשר בהן, יכול להשפיע על השומנים בשכבת העור השטחית ולשפר את הברק והאיכות של השיער. חש"ח פומיות יכולות להביא תועלת מעטה בשיפור הסימנים הקליניים של AD בכלבים, אולם בגלל שהשיפור קטן לא ניתן להשתמש בחש"ח כטיפול יחיד ב-AD בכלבים. את היעילות של חש"ח, אם בכלל, רואים רק אחרי חודשיים. לעת עתה, אין עדות לעליונות של שילוב מסוים של חש"ח, מינון, יחס או מתכון (כולל מזונות מועשרים) לשיפור העור והשיער בכלבים עם AD. באופן כללי, מזונות מועשרים בחש"ח מספקים רמה גבוהה יותר של חש"ח מאשר מתן תוסף של חש"ח [1].

עדכון המלצות 2015:

אין שינויים להמלצות שנת 2010 (חו"ה ג).

בסיס להמלצות כאלה:

סקירה מערכתית לא מצאה עדות של ניסויים קליניים נוספים מאז 2010 לגבי התועלת של חש"ח פומיות לטיפול ב-AD בכלבים (אי"ע 1) [4]. תוספת של חש"ח נוזלית למזון של כלבים אטופיים (Megaderm/EFA-Z, Virbac) למשך חודשיים גרמה לשינויים בולטים בביוכימיה ומבנה העל (ultrastructure) של השומנים הבין תאיים שב- stratum, corneum שינויים שקרבו פרמטרים אלו למצב נורמאלי בהשוואה למה שהיו לפני מתן התוספת (אי"ע 3) [36].

ב.2.ג. שימוש חיצוני בחש"ח

סיכום קווים מנחים 2010:

אין עדות מבוססת מחקר מספקת כדי לתמוך בשימוש בתכשירים חיצוניים המכילים שומן כדי לשפר את איכות השיער ו/או להקל על סימנים של אטופי בכלבים [1].

עדכון המלצות 2015:

שימוש בתכשירים חיצוניים המכילים שומן יכול לעזור לנרמל את stratum corneum lipid barrier בכלבים עם AD. (חו"ה ג). לא ניתן להמליץ על שימוש בתכשירים חיצוניים מכילי שומן כטיפול יחיד ב-AD בכלבים בשל העדר עקביות בתוצאות ניסויים קליניים (חו"ה ב). צריך להשוות את היעילות, המחיר וקלות השימוש בתכשירים אלו כטיפול מסייע באטופי בכלבים לעומת תוספת חש"ח או מתן מזונות מועשרים בחש"ח (חו"ה ג). התועלת בשימוש בתכשירים חיצוניים המכילים חש"ח היא כנראה מינימלית אם הכלבים כבר אוכלים מזונות מועשרים בחש"ח או מקבלים תוספי מזון של חש"ח (חו"ה ג).

בסיס להמלצות כאלה:

מטרת השימוש החיצוני בשומנים המכילים צרמידים, כולסטרול וחש"ח היא לשחזר את השומנים שנמצאים ב-stratum corneum (Allerderm Spot On, Virbac) על ידי טיפול כל שלושה ימים לסך של שישה טיפולים. טיפול כזה נירמל את פרופיל השומנים ב-stratum corneum בכלבים אטופיים (אי"ע 3) [37]. בעבר, תכשיר זה גרם ל- intercellular stratum corneum lipid lamellae להראות יותר נורמאליים בכמה כלבים אטופיים (אי"ע 3) [38]. אולם, ניסוי מבוקר אקראי בכלבים עם AD קלה עד בינונית הראה שיפור קליני קטן ולא עקבי כשהשתמשו בתכשירים החיצוניים האלה (אי"ע 2) [18]. ניסוי מבוקר אקראי קטן קבע יעילות קטנה בשימוש חיצוני בחש"ח המכילה אומגה 6 (Dermoscent Essential 6) (Animale Laboratories de Dermo-Cosme'tique) spot-on, בהפחתת הסימנים הקליניים בכלבים אטופיים (אי"ע 2) [39].

מכיון שמתן פומי של חש"ח יכול לנרמל את שכבת השומן ב-stratum corneum אותו הדבר כמו שימוש בשומנים חיצוניים (אי"ע 3) [38-36], התוספת של חש"ח חיצונית לכלבים שכבר אוכלים רמות גבוהות של חש"ח כנראה תוסיף רק תועלת מועטה.

ב.2. ד. מתן תוספי מזון אחרים

סיכום הנחיות 2010:

תוספי מזון מסויימים יכולים לשפר את תיפקוד ה- skin barrier, *in vitro*, כמו למשל, העלאת יצור צרמידיים והפחתת, אובדן מים דרך העור, אך אין עדות קלינית שתוספים אלה יעילים בכלבים עם AD [1].

עדכון המלצות 2015:

אין שינויים להמלצות 2015 (חו"ה ג).

ב.3. הפחתת הגרד והנגעים העוריים באמצעות תכשירים פרמקולוגים.

ב.3.א. טיפול חיצוני עם גלוקוקורטיקואידים או tacrolimus

סיכום הנחיות 2015:

גלוקוקורטיקואידים ו-tacrolimus מקומיים הפחיתו ביעילות את הסימנים הקליניים של AD בכלבים, אך קיים סיכון של אטרופיה של העור בשימוש ממושך בראשון [1].

עדכון קווים מנחים 2015:

קיימת עדות נוספת שתומכת ביעילות שימוש חיצוני בגלוקוקורטיקואידים ב-AD בכלבים. בגלל הסיכון לגרום לאטרופיה של העור צריך להשתמש בהם לסרוגין לאחר תקופת השראה של שימוש יום-יומי (חו"ה א). יש צורך להתאים לכל מטופל את תדירות ומשך השימוש. השימוש בגלוקוקורטיקואידים חיצוניים נמשך עד לקבלת הפוגה מוחלטת ויציבה בסימנים הקליניים (חו"ה ג). בגלל המחיר הגבוה של tacrolimus, התכשיר אינו בעל ערך מוסף לעומת גלוקוקורטיקואידים חיצוניים, אלא לכלבים אטופיים עם אטרופיה של העור (חו"ה ג).

בסיס להמלצות אלה:

בניסוי מבוקר אקראי בן 12 שבועות, hydrocortisone aceponate spray (Cortavance, Virbac הראה יעילות וסבילות משתווים למתן פומי של ציקלוספורין (Atopica, Elanco) (Animal Health) (אי"ע 1) [40].

ב.3.ב. טיפול בתכשירים פרמקולוגים אימונומודולטורים

סיכום קווים מנחים 2010:

גלוקוקורטיקואידים וציקלוספורין במתן פומי יעילים בטיפול ב-AD בכלבים, אך הראשון מוביל לשיפור מהיר יותר מהשני. צריך להשתמש בגלוקוקורטיקואידים לטווח קצר כדי להשיג הפוגה בסימנים הקליניים, ולאחר מכן מורידים בהדרגה את המינון שלהם. לא מומלץ להזריק גלוקוקורטיקואידים ארוכי טווח. שימוש ארוך טווח בציקלוספורין וגלוקוקורטיקואידים (בעיקר אם משתמשים במינונים גבוהים של אחד מהם או בשניהם) עלול לגרום לעליה בסיכון לדיכוי המערכת החיסונית [1].

עדכון המלצות 2015:

גלוקוקורטיקואידים פומיים

(prednisone, prednisolone, methyprednisolone), ciclosporin, או oclacitinib יעילים בטיפול ב-AD כרוני בכלבים (חו"ה א), יחד או לאחר בקרת בגורמי ההתלקחות (חו"ה ג). גלוקוקורטיקואידים ו-oclacitinib מביאים לשיפור מהיר יותר מאשר ציקלוספורין אבל ציקלוספורין יכול להיות משולב עם פרדניזולון פומי למשך 3 השבועות הראשונים כדי להאיץ שיפור בסימנים הקליניים (חו"ה א). לא מומלץ לשלב מתן פומי ממושך ובו זמנית של גלוקוקורטיקואידים, ציקלוספורין או oclacitinib בגלל הסיכון, התיאורטי, הגבוה לדיכוי

המערכת החיסונית שיכול לגרום לזיהומים חמורים בעור ואברים אחרים. אין הסכמה לגבי הנחיצות של בדיקות מעבדה (למשל המטולוגיה, ביוכימיה ובדיקת שתן) במהלך טיפול ממושך בציקלוספורין או oclacitinib. בכל מקרה, צריך לעשות בדיקות אלה אם מתפתחים סימני מחלה סיסטמית (חו"ה ג). בגלל עליה בסיכון לדלקות בדרכי השתן בכלבים המקבלים גלוקוקורטיקואידים למשך זמן ארוך, יש לעשות בדיקת שתן ותרבת תקופתית בכלבים אלה (חו"ה ג).

כדי להשיג הפוגה בסימנים הקליניים של אטופי נותנים גלוקוקורטיקואידים פומיים (prednisone, prednisolone, methylprednisolone) (פרדניזון, פרדניזולון, מטילפרדניזולון) במינון של 0.5 מ"ג/ק"ג פעם עד פעמיים ביום. לאחר שמושגת הפוגה בסימנים הקליניים, וכדי לצמצם את הסכנה של תופעות לוואי לטווח ארוך, צריך להוריד את הגלוקוקורטיקואידים למינון ולתכיפות הנמוכים ביותר בהם נשמר העדר הסימנים הקליניים כדי להקטין את תופעות הלוואי של שימוש לטווח ארוך (חו"ה ג). אימתי שניתן, יש להימנע מהזרקת גלוקוקורטיקואידים ארוכי טווח משום שאי היכולת להוריד המינון שלהם בהדרגה מעלה הסיכון לתופעות לוואי (חו"ה ג).

ציקלוספורין פומי ניתן במינון 5 מ"ג/ק"ג פעם ביום עד לשיפור משביע רצון בסימנים הקליניים, דבר שאורך בדרך כלל 4 עד 6 שבועות (חו"ה א). לאחר מכן, וכדי לשמור על השיפור הקליני, מורידים את המינון או על ידי הורדת תכיפות מתן התרופה (לדוגמא, מכל יום ליום כן יום לא לסרוגין ולאחר מכן לפעמיים בשבוע) או הורדת המינון היומי (חו"ה א). אפשר להשתמש ב- ציקלוספורין גנרי שהוכח שהוא שווה ערך למיקרואמולסיה של הציקלוספורין המאושר הראשון (Atopica, (Elanco Animal Health).

המינון של Oclacitinib (Apoquel, Zoetis) הוא 0.6-0.4 מ"ג/ק"ג פעמיים ביום למשך 14 יום ולאחר מכן פעם ביום (חו"ה א). אם מתקבל שיפור מוחלט בסימנים הקליניים צריך לנסות להוריד הלאה את המינון תוך כדי שמירה על השיפור בסימנים הקליניים (חו"ה ג). תרופה זו לא מאושרת לכלבים מתחת לגיל 12 חדשים. המתן של oclacitinib פעם ביום לטווח ארוך נראה בטוח יחסית בעוד שבטיחות מתן מינונים אחרים לטווח ארוך לא ידועה.

שימוש בו זמנית ב- allergen-specific immunotherapy, שמופץ מרגיע, תוסף מזון של חש"ח או מזון מועשר בחש"ח יכול לאפשר הורדה נוספת במינון ו/או בתכיפות של גלוקוקורטיקואידים פומיים, ciclosporin (ואולי גם oclacitinib) תוך שמירה על השיפור בסימנים הקליניים של AD. מלבד לתוסף מזון חש"ח (Viacutan Plus, Boehringer) (Ingelheim) ולשילוב של אנטיהיסטמין - (trimeprazine) פרדניזולון (Temeril-P, Zoetis) עליהם דובר בנוסח 2010 של קווים מנחים אלה [1], לא פורסמה היעילות והבטיחות של שילובים אחרים (חו"ה ג).

בסיס להמלצות אלה:

שלוש סקירות של הספרות המקצועית ושל ניסויים מבוקרים אקראיים חדשים, אישרו את היעילות של גלוקוקורטיקואידים פומיים [4,11,12], ציקלוספורין oclacitinib-ו [3,4,13,42] לטיפול ב-AD בכלבים (אי"ע 1). בקווים מנחים 2010 ניתן למצוא פרטים נוספים אודות הטיפול באטופי כרונית בכלבים באמצעות גלוקוקורטיקואידים פומיים וציקלוספורין [1].

בניסוי מבוקר אקראי, מתן 5 מ"ג/ק"ג ציקלוספורין ליום למשך 4 שבועות יחד עם פרדניזולון 1 מ"ג/ק"ג ליום למשך 7 ימים ולאחר מכן יום כן יום לא לסרוגין למשך 14 יום, הביא לשיפור בנגעים העוריים ובדרוג הגרד מהר יותר מאשר מתן ציקלוספורין בלבד (אי"ע 2) [44]. בניסוי אקראי מבוקר קטן נמצא שנוסחה גנרית של ציקלוספורין (Equoral, Teva) יעילה כמו פרדניזולון בטיפול בנגעים העוריים והגרד בכלבים אטופים (אי"ע 2) [13]. לאחרונה דווח שהכנה חדשה של ציקלוספורין נוזלי (Virbac) Cyclovance, מתקבלת טוב יותר על ידי

הכלבים מאשר ציקלוספורין בקפסולות (Atopica, Elanco Animal Health (אי"ע 2) [45].

ניסוי מבוקר אקראי הראה ש-oclacitinib שיפר גרד וסימנים קליניים בצורה משמעותית טוב יותר מפלצבו (אי"ע 1) [43], ובאותה מידה או (בתום 14 יום) טוב יותר מפרדניזולון (אי"ע 1) [11]. שימוש ארוך טווח ב-oclacitinib גורם להופעת דלקות חדשות בדרכי שתן, הקאות, דלקות אוזניים, דלקות עור ושילשולים בערך ב-5% עד 10% מהכלבים; תופעות לוואי רציניות הקשורות לתרופה הן נדירות (אי"ע 1) [46]. בבדיקות מעבדה (המטולוגיה, ביוכימיה ובדיקת שתן) ישנם שינויים מינימליים במתן oclacitinib לטווח ארוך לכלבים אטופים (אי"ע 1) [46].

ב.3.ג. טיפול ב-biotherapeutic immunomodulators

ב.3.ג. טיפול ב-recombinant interferons

סיכום קווים מנחים 2010:

מתן תת-עורי של recombinant canine interferon-gamma במינון 5,000-10,000 יחידות/ק"ג שלוש פעמים בשבוע למשך 4 שבועות ופעם בשבוע לאחר מכן, יעיל בטיפול ב-AD בכלבים. מתן פומי או תת-עורי של recombinant feline interferon-omega (Virbagen omega, Virbac) נתן תוצאות לא עיקביות בהורדת הלקויות והגרד בכלבים עם AD [1].

בסיס להמלצות אלה:

שני ניסויים מבוקרים אקראיים הוכיחו את היעילות של recombinant canine interferon-gamma (Interdog, Toray Industries) לטיפול בכלבים עם אטופי ביפן (אי"ע 1) [48,47]; המינון היעיל המוצע הוא 5,000-10,000 יחידות/ק"ג במתן תת-עורי שלוש פעמים בשבוע למשך 4 שבועות ולאחר מכן פעם בשבוע. תופעות הלוואי היו מינימליות [48,47].

תוצאות של שתי עבודות, כולל ניסוי אקראי מבוקר אחד, קבעו שמתן תת-עורי של recombinant feline interferon-omega

(Virbagen omega, Virbac)

במינון 1 עד 5 מיליון יחידות שלוש פעמים בשבוע למשך 4 שבועות ופעם בחודש לאחר מכן, נתנו שיפור קליני מועט בכלבים אטופיים (אי"ע 1) [49]. ניסוי קליני מבוקר אקראי אחר הראה שיפור קל ולא עקבי בלקויות ובגרד לאחר מתן פומי או בהזרקה תת-עורית של feline interferon-omega (אי"ע 2) [50].

ב.3.ד. טיפולים שאינם יעילים או בעלי יעילות נמוכה לטיפול ב-AD כרונית בכלבים:

סיכום המלצות 2010:

אין עדות ליעילות שימוש באנטי-היסטמינים סוג 1 בלעדי באטופי כרונית בכלבים. Hydroxyzine והמטבוליט שלו cetirizine שהראו פעילות אנטי-היסטמינית בכלבים הוא האנטי-היסטמין המועדף בכלבים. השימוש באנטי-היסטמינים צריך להיות מניעת, על בסיס יום-יומי מתמשך ובשילוב עם אנטי-היסטמינים אחרים או תרופות אחרות יכול לשפר את יעילותן, אולם דרושות עבודות נוספות לאמת זאת. תרופות אחרות נותנות יעילות מינימלית (misoprostol, tepoxalin) או לא יעילות (leukotriene inhibitors, capsaicin,) (אי"ע 1) [1]. dextromethorphan (וכו') [1].

עדכון המלצות 2015:

לאגוניסטים של רצפטורים סוג 1 להיסטמין (אנטי-היסטמינים סוג 1) יש יעילות קלה נגד גרד בין אם ניתנים לבד או כמה ביחד, אולם השפעתם שונה בין כלב לכלב. היעילות הטובה ביותר שלהם מושגת כשמשתמשים בהם למניעה לפני שיש התלקחות - לא במהלך או לאחר

התלקחות - ורצוי לתת אותם על בסיס יום-יומי קבוע. האנטיהיסטמין המועדף בכלבים הוא זה שהוכחה ה-bioavailability שלו או שיעילותו הוכחה בכלבים (חו"ה ג).

Masitinib (Masivet/Kinavet, AB Science) הראה יעילות מסוימת בכלבים עם אטופי כרונית, אולם יעילות זו צריכה להישקל מול הסכנה לפגיעה כליתית שדורשת בדיקת שתן תקופתית לזיהוי פרוטאינוריה (חו"ה א). Masitinib יכול להוות אלטרנטיבה לכלבים אטופים שלא מגיבים לתרופות מאושרות אחרות (חו"ה ג).

נדרשות עבודות נוספות כדי לאשר את היעילות והבטיחות שבמינון גבוה של pentoxifylline פומי, מתן methotrexate במינון נמוך פעם בשבוע ובשילוב של ויטמין E עם אנטיהיסטמינים בטרם יומלץ על תרופות אלה לטיפול שיגרותי בכלבים עם אטופי (חו"ה ג). לבסוף, ל-fluoxetine פומי ולייזר במינון נמוך, יעילות נמוכה בטיפול באטופי בכלבים (חו"ה ב).

הבסיס להמלצות אלה:

ניסוי אקראי מבוקר לבדיקת היעילות של האנטיהיסטמין dimetindene (Fenistil, Virbac) ושל השילוב של chlorpheniramine and hydroxyzine (Histacalmine, Novartis) בשילוב של ויטמין E.

אישר את היעילות הקטנה והמשתנה של אנטי-היסטמינים סוג 1 בטיפול בגרד בכלבים אטופים. השילוב של שני האנטיהיסטמינים האלה לא הראה תועלת לעומת מתן כל אחד מהם בלבד אבל לא ניתן להסיק מכך לגבי שילוב של אנטיהיסטמינים אחרים (אי"ע 2) [16]. ניסוי אחד קטן עם אנטיהיסטמין fexofenadine הראה יעילות דומה לזו של methylprednisolone (אי"ע 2) [51]. בניסוי אחר נתנו fexofenadine עם ויטמין E או פלצבו למשך 8 שבועות. היה שיפור בלקויות בשתי הקבוצות עם שיפור גדול יותר בקבוצה שקיבלה ויטמין E. בכל קבוצה היתה תגובה אחרת בין הכלבים שבאותה קבוצה (אי"ע 2) [52].

בניסוי אקראי מבוקר גדול הראו יעילות מתונה של masitinib 12.5mg/kg פעם ביום בהפחתת הסימנים הקליניים של אטופי בכלבים. החיסרון של masitinib הוא בהתפתחות protein-losing nephropathy שיכול להיות פטאלי אם לא מזהה בזמן (אי"ע 1) [53].

ניסוי אקראי מבוקר פתוח להערכת pentoxifylline שניתן במינון 20 מ"ג/ק"ג שלוש פעמים ביום לבד או בשילוב עם חש"ח, הראה שיפור הרבה יותר משמעותי בלקויות ובגרד לעומת פלצבו. השיפור היה גדול יותר בכלבים שקיבלו pentoxifylline עם חש"ח (אי"ע 2) [54].

בניסוי קטן להוכחת היתכנות דווחה היעילות הקלינית והבטיחות היחסית במינון נמוך של פעם בשבוע של methotrexate פומי לטיפול ב-AD בכלבים [55].

ניסוי מבוקר אקראי לא הראה יעילות במתן לייזר ברמה נמוכה לכלבים עם AD מקומית ברגליים (אי"ע 2) [56]. באותה מידה גם selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI), fluoxetine במינון 1 מ"ג/ק"ג פעם ביום, לא הראה יעילות קלינית בניסוי מבוקר אקראי קטן בכלבים עם אטופי (אי"ע 2) [57].

ג. ישום אסטרטגיות למניעת הישנות הסימנים חלק זה רלוונטי לטיפול בכלבים עם מקרים 2, א, 2 שתוארו בנוסח 2010 של קווים מנחים אלה [1].

ג.1. הימנעות מגורמי התלקחות
סיכום קווים מנחים 2010:

זיהוי והימנעות מגורמי התלקחות ידועים (למשל, אלרגנים סביבתיים ובמזון, עקיצות פרעושים, דלקות וכו') הם האסטרטגיה הטובה ביותר למנוע הישנות של סימנים במטופלים עם AD [1].

עדכון המלצות 2015:

אין הצעות לשינויים להמלצות 2010 (חו"ה ג).

2.ג. יישום טיפול יזום חיצוני בתכשירים פרמקולוגיים

סיכום המלצות 2010:

בבני אדם יש עדות ליעילות הגדולה, למחיר הנמוך ולסיכון הנמוך שבשימוש יזום, מקומי ולסרוגין בגלוקוקורטיקואידים חיצוניים ו-tacrolimus למניעת הישנות התלקחות. נכון לעכשיו, אין עדות שאותה שיטה תהיה יעילה בכלבים עם AD, אולם כדאי לשקול להשתמש באסטרטגיה טיפולית כזאת למקרים המתאימים לאור התועלת האפשרית, הסיכון הנמוך והמחיר הנמוך [1].

עדכון קווים מנחים 2015:

ריסוס מקומי ב-(Cortavance, Virbac) hydrocortisone aceponate יומיים רצופים בשבוע על עור שבעבר היו בו לקויות יכול לדחות הישנות לקויות במקומות אלה ללא גרימת שינויים אטרופים בעור (חו"ה ב). אפשר לראות השפעה טובה דומה בשימוש לסרוגין בגלוקוקורטיקואידים מקומיים בעלי פעילות מתונה על עור שהיה בעבר עם לקויות (חו"ה ג). כאשר משתמשים בגלוקוקורטיקואידים מקומיים בעלי פעילות חזקה, אפילו לסרוגין, צריך להקפיד שלא תיווצר אטרופיה של העור (חו"ה ג).

בסיס המלצות אלה:

ניסוי מבוקר אקראי קטן בדק את היעילות של ריסוס בתרסיס hydrocortisone aceponate (Cortavance, Virbac) יומיים רצופים בשבוע על לקויות שבעבר טופלו ונרפאו באמצעות אותו תרסיס. הזמן שלקח לנגעים שטופלו לסרוגין בגלוקוקורטיקואידים מקומיים לשוב ולהתלקח היה פי ארבע (ממוצע: 115 יום) בהשוואה לנגעים שרוסו בתרסיס פלצבו (אי"ע 2) [58].

3.ג. יישום allergen-specific immunotherapy

סיכום קווים מנחים 2010

Allergen-specific immunotherapy (ASIT)

הינה דרך בטוחה ויעילה להפחית את הסימנים הקליניים של AD בכלבים. לא קיימת עדות לעלינות פרטוקול מסוים של ASIT לעומת האחרים (מסורתי לעומת או low-dose rush). תכיפות ההזרקות והכמות שמוזרקות צריכים להיות מותאמים לכל מטופל בהתאם לשיפור הקליני ולתופעות הלוואי. מכיוון שלוקח זמן עד שרואים את השיפור הקליני, וכדי לשמר את איכות החיים של הכלב, צריך לתת, זמנית, תרופות אנטי-דלקתיות (ראה למעלה). היות שיכולים לחלוף חודשים עד אשר רואים את השיפור הקליני, יש להמשיך בהזרקות עד שנה לפחות כדי להתרשם מיעילותן. עדיין לא ניקבע אם חייבים להמשיך ב-ASIT לכל משך חיי הכלב האטופי [1].

המלצות 2015 מעודכנות:

הערך בטיפול ב-ASIT בכלבים אטופיים ניתמך על ידי ניסויים (לרוב לא מבוקרים) שמדווחים, לכל הפחות, על יעילות מתונה (חו"ה ב). קיימת עדות מסוימת שמתן ASIT תחת הלשון (sublingual immunotherapy; SLIT), או פרטוקול מואץ (כלומר "rush"), הינם בטוחים ויעילים בטיפול בכלבים אטופיים (חו"ה ג). על אף שרוב הכלבים צריכים שנים רבות של טיפול באמצעות ASIT, צריך לנסות להוריד את תכיפות ההזרקות, או אפילו להפסיקן, בכלבים בהם הסימנים הקליניים נעלמו (חו"ה ג).

אין כרגע סטנדרטיזציה לביצוע תבחין עור (allergen specific intradermal test) או בדיקה סרולוגית לרמת IgE על מנת לבחור את האלרגנים ל-ASIT. מצטברות עדויות על הבדלים משמעותיים בתוצאות הבדיקות הסרולוגיות בין מעבדות (חו"ה ג). כתוצאה משוני זה, ההמלצה באיזה אלרגנים לבחור לאימונותרפיה, תהיה שונה, באופן משמעותי, בין המעבדות (חו"ה ג).

בסיס להמלצות אלה:

במחקר שנעשה לאחרונה שבו הישוו את תוצאות הבדיקה הסרולוגית לרמת IgE בין ארבע מעבדות שונות, נמצאו הבדלים משמעותיים בין התוצאות ובהמלצות המעבדות ל-ASIT (אי"ע 3) [1]. בדומה, גם תבחין עור לאלרגנים לא עבר סטנדרטיזציה ותוצאותיו שונות משמעותית אפילו בין אותם מומחים באותו אזור גאוגרפי [59].

למרות החסרונות החשובים שבבדיקות אלרגנים, סקר אינטרנטי הצביע על כך ששליש מבעלי כלבים אטופיים שטופלו על בסיס בדיקות אלה במשך 5 עד 10 שנים דרגו טיפול זה "כיעיל עד יעיל ביותר" (אי"ע 2) [15]. יתרה מכך, בערך ב-5% מהכלבים שטופלו ב-ASIT הסימנים הקליניים נעלמו ולא היה יותר צורך בטיפולים נוגדי אלרגיה [15]. בדומה, מחקר רטרוספקטיבי גדול בקרב בעלים של כלבים אטופיים, שטופלו באמצעות ASIT במשך שנה או יותר, קבע שכמעט שני שלישי מהכלבים דורגו שיש להם תגובה "משביעת רצון עד מצוינת" לטיפול זה (אי"ע 2) [60].

מחקר מקדים קטן פתוח אודות SLIT בכלבים אלרגים לקרדית אבק הבית הראה שיפור קליני ושינוי ב-mite specific IgE and IgG ברוב הכלבים (אי"ע 2) [61]. בדומה, מחקר רטרוספקטיבי גדול אודות SLIT בכלבים רגישים לקרדית אבק הבית ואבקנים הראה תוצאה טובה עד מצוינת ל-SLIT ב-60% מהכלבים ובמחצית מן הכלבים שלא הגיבו קודם ל-ASIT (אי"ע 2) [62].

לבסוף, במחקר פתוח קטן בו טיפלו בכלבים אטופיים עם rush alum-adjuvanted ASIT נראו שיפור משמעותי בגרד ובדרוג התרופתי לאחר שנה של טיפול (אי"ע 2) [63].

ג.4 יישום של nonspecific immunotherapy

סיכום קווים מנחים 2010:

זהו חלק חדש שלא נכלל בקווים מנחים 2010 [1].

עדכון המלצות 2015:

אין כרגע מספיק עדויות להמליץ על השימוש בפרוביוטיקה פומית כאימונותרפיה לא ספציפית למניעה או טיפול ב-AD בכלבים (חו"ה ג).

בסיס להמלצות אלה:

למרות שחשיפה לפני ואחרי הלידה לזן GG פרוביוטיקה Lactobacillus rhamnosus (Culturelle HS, Culturelle) הראתה, בכלבים שרוגשו ניסויית לקרדית אבק הבית ושלאחר מכן אותגרו באלרגנים, יתכנות השפעה לטווח ארוך בהפחתת הסימנים הקליניים (אי"ע 3) [64], פרוביוטיקה זאת לא הראתה יעילות בטיפול או במניעת אטופי ספונטני בכלבים.

מסקנה

עדכון ראשון זה, לאחר 5 שנים, לקווים המנחים המוסכמים הבינלאומיים לטיפול ב-AD מדגיש, כמו בנוסח הקודם של מסמך זה [1], את ההיבטים הרבים של טיפול במחלה זו ושהטיפול צריך להיות משולב להשגת תועלת אופטימלית מוכחת (או כמעט). יתרה מכך, צריך לתפור את הטיפול לכל מטופל בהתאם לשלב המחלה שלו, חומרתה ואזורי הלקויות.

הוטרינרים צריכים לזכור להעריך ולאחר מכן לשוחח עם בעלי חייית המחמד על אודות יתרונות הטיפול, תופעות הלוואי שלו, קלות הטיפול, ועלותו כטיפול יחיד או משולב. לבסוף, איכות החיים של הכלב והבעלים וההעדפות של הבעלים צריכים להילקח בחשבון לפני שמתחילים בתכנית הטיפול.

קיצורים:

AD: אטופי בכלבים
RCT: ניסוי מבוקר אקראי

אינטרסים מתחרים

הכותבים דיווחו שבחמש השנים האחרונות הם הרצו או נתנו יעוץ, ו/או קיבלו תקציב מחקר מהחברות הוטרינריות הבאות:

Thierry Olivry: Aratana Therapeutics (Kansas City, Kansas, USA), Boehringer Ingelheim Vetmedica (St Joseph, Missouri, USA), Ceva (Libourne, France), Elanco Animal Health (Greenfield, Indiana, USA), Gour Medical (Zur, Switzerland), NexVet (Melbourne, Australia), Novartis Animal Health (Basel, Switzerland), Royal Canin (Aimargues, France), Ve'toquinol (Paris, France), Virbac (Carros, France) and Zoetis (Florham Park, New Jersey, USA).

Douglas DeBoer: Delmont Laboratories (Swarthmore, Pennsylvania, USA), Elanco Animal Health (Greenfield, Indiana, USA), Heska (Fort Collins, Colorado USA), Virbac (Carros, France) and Zoetis (Florham Park, New Jersey, USA).

Claude Favrot: Novartis Animal Health (Basel, Switzerland) and Virbac (Carros, France).

Hilary Jackson: Greer Laboratories (Lenoir, North Carolina, USA)

Ralf Mueller: Bayer Animal Health (Leverkusen, Germany), Dechra Pharmaceuticals (Lostrop, United Kingdom), Elanco (Bad Homburg, Germany), Laboratoires de Dermo-Cosme'tique Animale (Castres, France), Novartis Animal Health (Basel, Switzerland), Royal Canin (Aimargues, France), Virbac (Carros, France), Selectavet (Weyarn, Germany) and Zoetis (Berlin, Germany).

Tim Nuttall: Virbac (Carros, France), Novartis Animal Health (Basel, Switzerland), Zoetis (Walton Oaks, UK), Royal Canin (Aimargues, France), Iams (Proctor & Gamble Pet Care, London, UK), Idexx Laboratories (Wetherby, UK), Avacta Animal Health (Wetherby, UK), Ve'toquinol (Buckingham, UK), Ceva (Amersham, UK) and Dechra Veterinary Products (Shrewsbury, UK).

Pascal Pre'laus: Elanco Animal Health (Neuilly, France), Novartis Animal Health France (Rueil Malmaison, France), Zoetis (Paris, France), Merck-Merial (Lyon, France), Biovac (Angers, France).

לאף אחת מהחברות לעיל לא היתה השפעה על ההמלצות שניתנו בקווים מנחים אלה, והכותבים לא קיבלו תשלום לכתיבת מסמך זה.

תרומת הכותבים

כל כותב כתב חלק אחד או יותר במתאר העדכון. כל הכותבים קראו ואישרו את המתאר ואת הנוסח הסופי של מסמך זה שניכתב בעיקר על ידי TO. המתאר והנוסח הסופי של מסמך זה נסקר גם על ידי החברים של International Committee of Allergic Diseases of Animals (ICADA) (www.icada.org)

הכרת תודה

הכותבים מודים לחברים האחרים ב-ICADA על הסקירה וההצעות שנתנו לקווים מנחים אלה. החברים לפי סדר אלף בית באנגלית,

Drs. Emmanuel Bensignor, Petra Bizikova, Melissa Eisenschenk, Craig Griffin, Richard Halliwell, Bruce Hammerberg, Patrick Hensel, Peter Hill, Alexander Koutinas, Rosanna Marsella, Kenichi Masuda, Jon Plant, Christine Prost, Cherie Pucheu Haston (Chair, USA), Domenico Santoro, Manolis Saridomichelakis and Regina Wagner.

העורכים מוקירים תודה לצוות העורך של BMC Veterinary Research על פירסום המאמר בחינם.

Author details

1 Department of Clinical Science, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University, 1060 William Moore Drive, Raleigh, NC 27607, USA

2 Department of Medical Science, School of Veterinary Medicine, University Wisconsin, 2015 Linden Drive, Madison, WI 53706, USA

3 Clinic for Small Animal Internal Medicine, Dermatology Department, Vetsuisse Faculty, University of Zurich, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zurich, Switzerland

4 Dermatology Referral Services LTD, 528 Paisley Road West, Glasgow, Scotland G51 1RN, UK

5 Medizinische Kleintierklinik, Centre for Clinical Veterinary Medicine, Ludwig Maximilian University, Veterinarstrasse 13, 80539 Munich, Germany

6 Royal (Dick) School of Veterinary Studies, The University of Edinburgh, Easter Bush Campus, Roslin, EH25 9RG, UK

7 Clinique Adventia, 5 rue Dubrunfaut, 75012 Paris, France

References

1. Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, Jackson HA, Mueller RS, Nattall T, Prelaud P: Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines

from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. *Vet Dermatol* 2010;21:233-48.

2. Olivry T, Mueller RS : evidence-based veterinary dermatology: A systematic review of the pharmacotherapy of canine atopic dermatitis. *Vet dermatol* 2003;14:121-46.

3. Olivry T, Foster AP, Mueller RS, McEwan NA, Chesney C, Williams HC: Interventions for atopic dermatitis in dogs: A systematic review of randomised controlled trials. *Vet Dermatol* 2010;21:4-22.

4. Olivry T, Bizikova P: A systematic review of randomized controlled trials for prevention or treatment of atopic dermatitis in dogs:2008-2011 update. *Vet Dermatol* 2013;24:97,11.e25-6.

5. Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, Bowman M: Strength of recommendation taxonomy (SORT): A patient- centered approach to grading evidence in the medical literature. *J Am Board Fam Prac* 2004;17:59-67.

6. Beco L, Guaguere E, Lorente Mendez C, Noli C, Nuttall T, Vroom M: Suggested guidelines for using systemic antimicrobials in bacterial skin infections: part 2-- antimicrobial choice, treatment regimens and compliance. *Vet Rec* 2013;172:156-60.

7. Hillier A, Lloyd DH, Weese JS, Blondeau JM, Boothe D, Breitschwerdt E, Guardabassi L, Papich MG, Rankin S, Turnidge JD, Sykes JE: Guidelines for the diagnosis and antimicrobial therapy of canine superficial bacterial folliculitis (Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases). *Vet Dermatol* 2014;25:163,75, e42-3.

8. Bensignor E, Pin D, Bourdeau P: A multicentric randomised controlled single blinded study to evaluate the value of a new protocol with a shampoo and a foam to treat canine allergic dermatitis (in French). *Pratt Méd Chir Anim Comp* 2013;48:49-55.

9. Bourdeau P, Bruet V, Gremillet C: Evaluation of phytosphingosine-containing shampoo

and microemulsion spray in the clinical control of allergic dermatoses in dogs: preliminary results of a multicentre study (abstract). *Vet Dermatol* 2007;18:177-8.

10. Nam EH, Park SH, Jung JY, Han SH, Young HY, Chae JS, Hwang CY: Evaluation of the effect of a 0.0584% hydrocortisone aceponate spray on clinical signs and skin barrier function in dogs with atopic dermatitis. *J Vet Sci* 2012;13:187-91.

11. Gadeyne C, Little P, King VL, Edwards N, Davis K, Stegemann MR: oclacitinib (Apoquel(R)) compared with prednisolone for the control of pruritus and clinical signs associated with allergic dermatitis in client-owned dogs in Australia. *Vet Dermatol* 2014;25:512,8, e86.

12. Taszkun I: The evaluation of Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index (CADESI) test in dogs with atopic dermatitis (AD) treated with cyclosporine or prednisone. *Pol J Vet Sci* 2010;13:681-8.

13. Kovalik M, Taszkun I, Pomorski Z, Kozak M, Pomorska D, Szczepanik M, Wilkolek P, Palenik L, Shaw DJ, van den Broek AH, Thoday KL: Evaluation of a human generic formulation of ciclosporin in the treatment of canine atopic dermatitis with in vitro assessment of the functional capacity of phagocytic cells. *Vet Rec* 2011;168:537-42.
14. Cosgrove SB, Wren JA, Cleaver DM, Martin DD, Walsh KF, Harfst JA, Follis SL, King VL, Boucher JF, Stegemann MR: 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.
15. Dell DL, Griffin CE, Thompson LA, Griffies JD: Owner assessment of therapeutic interventions for canine atopic dermatitis: a long-term retrospective analysis. *Vet Dermatol* 2012;23:228-e47.
16. Eichenseer M, Johansen C, Mueller RS: Efficacy of dimetinden and hydroxyzine/chlorpheniramine in atopic dogs: a randomised, controlled, double-blinded trial. *Vet Rec* 2013;173:423-6.
17. Baeumer W, Stahl J, Sander K, Petersen LJ, Paps J, Stark H, Kietzmann M, Olivry T: Lack of preventing effect of systemically and topically administered histamine H(1) or H(4) receptor antagonists in a dog model of acute atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 2011;20:577-81.
18. Marsella R, Genovese D, Gilmer L, Ahrens K, Gatto H, Navarro C: Investigations on the effects of a topical ceramides-containing emulsion (Allerderm Spot on) on clinical signs and skin barrier function in dogs with atopic dermatitis: a double-blinded randomized controlled study. *Intern J Appl Res Vet Med* 2013;11:110-6.
19. Olivry T, DeBoer DJ, Prélaud P, Bensignor E: Food for thought: pondering the relationship between canine atopic dermatitis and cutaneous adverse food reactions. *Vet Dermatol* 2007;18:390.
20. Olivry T, Mueller RS, Prélaud P: Critically appraised topic on adverse food reactions of companion animals (1): duration of elimination diets. *BMC Vet Res* 2015;in press
21. Ricci R, Granato A, Vascellari M, Boscarato M, Palagiano C, Andrighetto I, Diez M, Mutinelli F: Identification of undeclared sources of animal origin in canine dry foods used in dietary elimination trials. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* 2013;97 Suppl 1:32-8.
22. Okuma TA, Hellberg RS: Identification of meat species in pet foods using a real-time polymerase chain reaction (PCR) assay. *Food Control* 2015;50:9-17.
23. Maine IR, Atterbury R, Chang KC: Investigation into the animal species contents of popular wet pet foods. *Acta Vet Scand* 2015;57:7,015-0097-z.
24. Maina E, Galzerano M, Noli C: Perianal pruritus in dogs with skin disease. *Vet Dermatol* 2014;25:204,9, e51-2.
25. Gill C, McEwan N, McGarry J, Nuttall T: House dust and storage mite contamination of dry dog food stored in open bags and sealed boxes in 10 domestic households. *Vet Dermatol* 2011;22:162-72.

26. Hibberson CE, Vogelnest LJ: Storage mite contamination of commercial dry dog food in south-eastern Australia. *Aust Vet J* 2014;92:219-24.
27. Dryden MW, Ryan WG, Bell M, Rumschlag AJ, Young LM, Snyder DE: Assessment of owner-administered monthly treatments with oral spinosad or topical spot-on fipronil/(S)-methoprene in controlling fleas and associated pruritus in dogs. *Vet Parasitol* 2013;191:340-6.
28. Plant JD, Neradelik MB, Polissar NL, Fadok VA, Scott BA: Agreement between allergen-specific IgE assays and ensuing immunotherapy recommendations from four commercial laboratories in the USA. *Vet Dermatol* 2014;25:15-e6.
29. Bethlehem S, Bexley J, Mueller RS: Patch testing and allergen-specific serum IgE and IgG antibodies in the diagnosis of canine adverse food reactions. *Vet Immunol Immunopathol* 2012;145:582-9.
30. Hardy JI, Hendricks A, Loeffler A, Chang YM, Verheyen KL, Garden OA, Bond R: Food-specific serum IgE and IgG reactivity in dogs with and without skin disease: lack of correlation between laboratories. *Vet Dermatol* 2014;25:447-e70.
31. Kawano K, Oumi K, Ashida Y, Horiuchi Y, Mizuno T: The prevalence of dogs with lymphocyte proliferative responses to food allergens in canine allergic dermatitis. *Pol J Vet Sci* 2013;16:735-9.
32. Swinnen C, Vroom M: The clinical effect of environmental control of house dust mites in 60 house dust mite-sensitive dogs. *Vet Dermatol* 2004;15:31-6.
33. Fujimura M: The study of canine atopic dermatitis involving the isolation of dogs. *Pol J Vet Sci* 2011;14:273-7.
34. Pinchbeck LR, Hillier A, Kowalski JJ, Kwochka KW: Comparison of pulse administration versus once daily administration of itraconazole for the treatment of *Malassezia pachydermatis* dermatitis and otitis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2002;220:1807-12.
35. Berger DJ, Lewis TP, Schick AE, Stone RT: Comparison of once-daily versus twice-weekly terbinafine administration for the treatment of canine *Malassezia* dermatitis - a pilot study. *Vet Dermatol* 2012;23:418-e79.
36. Popa I, Pin D, Remoue N, Osta B, Callejon S, Videmont E, Gatto H, Portoukalian J, Haftek M: Analysis of epidermal lipids in normal and atopic dogs, before and after administration of an oral omega-6/omega-3 fatty acid feed supplement. A pilot study. *Vet Res Commun* 2011;35:501-9.
37. Popa I, Remoue N, Osta B, Pin D, Gatto H, Haftek M, Portoukalian J: The lipid alterations in the stratum corneum of dogs with atopic dermatitis are alleviated by topical application of a sphingolipid-containing emulsion. *Clin Exp Dermatol* 2012;37:665-71.
38. Piekutowska A, Pin D, Rème CA, Gatto H, Haftek M: Effects of a topically applied preparation of epidermal lipids on the stratum corneum barrier of atopic dogs. *J Comp Pathol* 2008;138:197-203.

39. Blaskovic M, Rosenkrantz W, Neuber A, Sauter-Louis C, Mueller RS: The effect of a spot-on formulation containing polyunsaturated fatty acids and essential oils on dogs with atopic dermatitis. *Vet J* 2014;199:39-43.
40. Nuttall TJ, McEwan NA, Bensignor E, Cornegliani L, Lowenstein C, Reme CA: Comparable efficacy of a topical 0.0584% hydrocortisone aceponate spray and oral ciclosporin in treating canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2012;23:4,10, e1-2.
41. Steffan J, Favrot C, Mueller R: A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of cyclosporin for the treatment of atopic dermatitis in dogs. *Vet Dermatol* 2006;17:3-16.
42. Little PR, King VL, Davis KR, Cosgrove SB, Stegemann MR: 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;26:23,30, e7-8.
43. Cosgrove SB, Wren JA, Cleaver DM, Walsh KF, Follis SI, King VI, Tena JK, Stegemann MR: A blinded, randomized, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of the Janus kinase inhibitor oclacitinib (Apoquel(R)) in client-owned dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2013;24:587,97, e141-2.
44. Dip R, Carmichael J, Letellier I, Strehlau G, Roberts E, Bensignor E, Rosenkrantz W: Concurrent short-term use of prednisolone with cyclosporine A accelerates pruritus reduction and improvement in clinical scoring in dogs with atopic dermatitis. *BMC Vet Res* 2013;9:173.
45. Navarro C, Crastes N, Benizeau E, McGahie D: Voluntary acceptance and consumption of two oral ciclosporin formulations in dogs: two randomised, controlled studies. *Ir Vet J* 2015;68:3,015-0031-8. eCollection 2015.
46. Cosgrove SB, Cleaver DM, King VL, Gilmer AR, Daniels AE, Wren JA, Stegemann MR: 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.
47. Iwasaki T, Hasegawa A: A randomized comparative clinical trial of recombinant interferon-gamma (KT-100) in atopic dogs using antihistamine as control. *Vet Dermatol* 2006;17:195-200.
48. Yasukawa K, Saito S, Kubo T, Shibasaki Y, Yamaoka K, Hachimura H, Kuyama T, Amimoto A, Kumata T, Kitahara Y, Takenaka M, Matsumura H, Uno T, Uchino T, Takehara K, Nishida K, Kadoya M, Sato M, Kato K, Matsumoto K, Saito S, Shimoda T: Low-dose recombinant canine interferon-gamma for treatment of canine atopic dermatitis: An open randomized comparative trial of two doses. *Vet Dermatol* 2010;21:41-8.
49. Carlotti DN, Boulet M, Ducret J, Machicote G, Jasmin P, Reme CA, Albouy M: The use of recombinant omega interferon therapy in canine atopic dermatitis: a double-blind controlled study. *Vet Dermatol* 2009;20:405-11.
50. Litzlbauer P, Weber K, Mueller RS: Oral and subcutaneous therapy of canine atopic dermatitis with recombinant feline interferon omega. *Cytokine* 2014;66:54-9.

51. Plevnik A, Kobal S, Domanjko-Petric A, Kotnik T: The efficacy of antihistamine fexofenadine versus methylprednisolone in the treatment of atopic dermatitis in dogs. *Slov Vet Res* 2009;46:5-11.
52. Plevnik Kapun A, Salobir J, Levart A, Tavcar Kalcher G, Nemec Svete A, Kotnik T: Vitamin E supplementation in canine atopic dermatitis: improvement of clinical signs and effects on oxidative stress markers. *Vet Rec* 2014;175:560.
53. Cadot P, Hensel P, Bensignor E, Hadjaje C, Marignac G, Beco L, Fontaine J, Jamet JF, Georgescu G, Campbell K, Cannon A, Osborn SC, Messinger L, Gogny-Goubert M, Dubreuil P, Moussy A, Hermine O: Masitinib decreases signs of canine atopic dermatitis: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Vet Dermatol* 2011;22:554-64.
54. Singh SK, Dimri U, Saxena SK, Jadhav RK: Therapeutic management of canine atopic dermatitis by combination of pentoxifylline and PUFAs. *J Vet Pharmacol Ther* 2010;33:495-8.
55. Pin D, Fourel I, Lussiez,C., Guinet,C., Berny P, Videmont E: Pharmacokinetic and toxicity of methotrexate in the dog and its efficacy in canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2012;23 (Suppl. 1):45,46 (abstract).
56. Stich AN, Rosenkrantz WS, Griffin CE: Clinical efficacy of low-level laser therapy on localized canine atopic dermatitis severity score and localized pruritic visual analog score in pedal pruritus due to canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2014;25:464-e74.
57. Fujimura M, Ishimaru H, Nakatsuji Y: Fluoxetine (SSRI) treatment of canine atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Pol J Vet Sci* 2014;17:371-3.
58. Lourenço-Martins AM, São-Braz B, Schmidt V, Rème CA, Nuttall TJ: Long-term maintenance therapy of canine atopic dermatitis with a 0.0584% hydrocortisone aceponate spray (Cortavance) used on two consecutive days each week. *Veterinary dermatology* 2012;23 (Suppl. 1):39 (abstract).
59. Hensel P: Differences in allergy skin testing among dermatologists within the same geographical region in the USA. *Vet Dermatol* 2012;23 (Suppl. 1):60 (abstract).
60. Carlotti DN, Gribeauval C, Costargent FA, Ganiayre J, Viaud SE: A retrospective survey of the results of allergen-specific immunotherapy in 205 atopic dogs in Aquitaine, France (1989-2001). *Prat Méd Chir Anim Comp* 2013;48:41-7.
61. DeBoer D, Verbrugge M, Morris M: Clinical and serological response of dust mite-sensitive dogs with atopic dermatitis to sublingual immunotherapy. *Allergo J* 2010;19:317 (abstract).
62. DeBoer DJ, Morris M: Multicentre open trial demonstrates efficacy of sublingual immunotherapy in canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2012;23 (Suppl. 1):65 (abstract).
63. Hobi S, Mueller RS: Efficacy and safety of rush immunotherapy with alum-precipitated allergens in canine atopic dermatitis. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere* 2014;42:167-73.

64. Marsella R, Santoro D, Ahrens K, Thomas AL: Investigation of the effect of probiotic exposure on filaggrin expression in an experimental model of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2013;24:260-e57.

טבלה 1: טקסונומיה של חוזק ההמלצות (טחו"ה)

חוזק המלצה (חו"ה)

א = מבוסס על עדות איכותית ועיקבית מכוונת למטופל.

ב = מבוסס על עדות לא אחידה או מוגבלת מכוונת למטופל.

ג = מבוסס על הסכמה, ניסיון קליני, דעה, עדויות בנוגע למחלה או סידרה של מיקרים.

איכות העדות (אי"ע)

1 = איכות טובה, מכוונת למטופל

2 = איכות מוגבלת, מכוונת למטופל

3 = עדות אחרת (ניסיון קליני, דעה, עדות מכוונת מחלה)

טיפול בדלקת עור אטופית בכלבים: תמצית הצהרת קיום מנחים 2015

הקדמה: לא סביר שסוג אחד של טיפול בדלקת עור אטופית בכלבים יהיה יעיל בכל כלב. וטרינרים צריכים לקחת בחשבון שילוב של טיפולים כדי להגדיל את יעילות הטיפול ובאותה עת להמעיט בהוצאות ובתופעות הלוואי.

1. טיפול בהתלקחויות חריפות של דלקת עור אטופית בכלבים:

א. זיהוי ומניעת גורמי התלקחות:

- i. זיהוי והסרה, כאשר ניתן, של גורמי התלקחות לאלרגיה (פרעושים, מזון ואלרגנים סביבתיים).
- ii. הערכת שימוש בטיפול אנטי-מיקרוביאליים אם קיימים סימנים קליניים של דלקת חיידקית או פטרייתית בעור או באוזניים.
ב. שיפור היגיינת העור והשערות:
 - i. שימוש בשמפו שאינו מגרה.
 - ג. הפחתת הגרד והנגעים העוריים באמצעות תכשירים פרמקולוגיים:
 - i. שימוש בגלוקוקורטיקואידים מקומיים בעיקר לנגעים מקומיים, במידת הצורך, כדי לטפל בלקויות.
 - ii. שימוש בגלוקוקורטיקואידים פומיים או oclacitinib בעיקר בנגעים נרחבים או חמורים ככל שצריך כדי לשלוט בסימנים.

2. טיפול בדלקת עור אטופית כרונית בכלבים:

א. זיהוי והימנעות מגורמי התלקחות:

- i. ניסוי של גריעה ואיתגור במזון בכלבים עם סימנים קליניים לא עונתיים.
- ii. שימוש בתכשירי הדברה יעילים נגד פרעושים בעיקר במקומות עם נגיעות בפרעושים.
- iii. ביצוע allergen specific intra dermal test ו/או בדיקה סרולוגית ל-IgE כדי לזהות היתכנות אלרגנים סביבתיים כגורמי התלקחות.
- iv. טיפול ביתי בקרדית אבק הבית או גורמי אלרגיה אחרים אם רלוונטיים ואם ניתן.
- v. הערכת הצורך בשימוש בתכשירים אנטי-מיקרוביאליים אם קיימים סימנים של זיהום על ידי חיידקים ו/או שמרים בעור ובאוזניים.

ב. שיפור, היגיינה ותחזוקת העור והשיער:

- i. רחצה בשמפו לא מגרה או שמפו אנטי-סבוראי/ אנטיספטי בהתאם לנגעים שרואים.
- ii. תוסף תזונה של חומצות שומן חיוניות.

ג. הפחתת הגרד והנגעים באמצעות תכשירים פרמקולוגיים או ביולוגיים:

- i. טיפול בגלוקוקורטיקואידים מקומיים בעיקר לנגעים מקומיים כדי להשתלט על הלקויות.
- ii. טיפול בגלוקוקורטיקואידים פומיים, oclacitinib, ציקלוספורין, אינטרפרון בהזרקה (היכן שקיים) בעיקר לנגעים ממושטים וחמורים, ככל שנידרש כדי להשתלט עליהם. אין לשלב בין תרופות אלה לטווח ארוך על מנת להפחית את הסיכון לדיכוי המערכת החיסונית.
- iii ניסיון מתן חומצות שומן חיוניות ואנטי-היסטמינים כ- glucocorticoid- sparing agent במידה ויש שימוש ממושך בסטרואידים.

ד. ישום אסטרטגיות למניעת הישנות של הסימנים:

- i. הימנעות מגורמי התלקחו ידועים, כפי שזוהו למעלה.

ii. לשקול שימוש לסרוגין בסטרואידים מקומיים במידה שרלוונטי ואפשרי.
1. iii. במידה וניתן, טיפול ב- allergen specific immunotherapy. אפשר להשתמש בזה ביחד עם כל אפשרויות הטיפול שהוזכרו למעלה כדי להביא לשיפור התגובה הלקויה של המערכת החיסונית.