

Thierry Olivry e Baeumer Wolfgang

TRATTAMENTO DEL PRURITO DEL CANE

un approccio orientato
al meccanismo

**ADVANCES IN VETERINARY
DERMATOLOGY 2017 - Volume 8**

Traduzione integrale
del Capitolo 3.3



Trattamento del prurito del cane: un approccio orientato al meccanismo

Thierry Olivry^{1,2} e Baeumer Wolfgang³

1. Dipartimento di Scienze Cliniche, *College of Veterinary Medicine, NC State University, 1060 William Moore Drive, Raleigh, NC 27607, USA*
2. Istituto di Medicina Comparata, *NC State University, Raleigh, NC 27606, USA*
3. Dipartimento di Scienze Biomolecolari, *College of Veterinary Medicine, NC State University, 1060 William Moore Drive, Raleigh, NC 27607, USA*

La presente pubblicazione costituisce traduzione integrale del Capitolo 3.3, intitolato ***Treatment of itch in dogs: a mechanistic approach*** (Thierry Olivry e Wolfgang Baeumer), *Advances in Veterinary Dermatology*, 2017, volume 8.

Print ISBN: 9781119278351

Copertina: Rielaborazione della riproduzione originale impostata da Wiley. Immagine di copertina: Foto di Tyanantes/ Gettyimages

Si ringrazia l'editore John Wiley and Sons per aver accordato il permesso di traduzione ed uso del materiale in oggetto.

Numero di Licenza 4242980172898 del 06/12/2017

Prima edizione originale inglese pubblicata nel 2017. © 2017

Gli Autori. © sulla compilation 2017 ESVD ed ACVD

Traduzione a cura di:

Innovet Italia Srl

CeDIS (Centro di Documentazione
e Informazione Scientifica)

© 2018 Innovet Italia

Email: cedis@innovet.it

Web: www.innovet.it

ISBN: 978-88-903194-3-3

Abstract

I meccanismi che sottendono il prurito possono essere studiati sia dal punto di vista anatomico che da quello eziologico. Dal punto di vista anatomico, il prurito prende avvio dal rilascio di mediatori da parte di cellule epidermiche e dermiche; legandosi a recettori specifici, tali mediatori stimolano le fibre nervose periferiche afferenti, i cui corpi cellulari sono situati nei gangli delle radici dorsali. Dopo almeno due sinapsi neuronali, i segnali pruritogeni vengono trasmessi al cervello tramite i neuroni del tratto spino-talamico. Da un punto di vista eziologico, il prurito viene comunemente suddiviso in: dermatologico, sistemico, neurologico, psicogeno, misto o di origine indefinita. In maniera analoga alla patogenesi, anche i farmaci anti-prurito possono essere classificati in base ai loro bersagli anatomici e/o alle loro indicazioni eziologiche. I farmaci anti-prurito, i cui bersagli d'azione risiedono nella cute, agiscono solitamente sopprimendo a largo spettro la funzionalità di cellule che liberano mediatori pruritogeni. Rientrano ad esempio in questa categoria i glucocorticoidi, gli inibitori della calcineurina (es. ciclosporina o tacrolimus), i farmaci citotossici (es. azatioprina, metotrexato o micofenolato), gli inibitori della fosfodiesterasi e le ALIAMidi (molecole a meccanismo ALIA, *Autacoid Local Injury Antagonism*), come la palmitoiletanolamide / palmidrol. I mediatori pruritogeni possono anche essere contrastati in maniera più specifica, ad esempio con l'impiego di anticorpi monoclonali ad uso terapeutico, come il cosiddetto immunoterapeutico contro l'IL-31, o Lokivetmab, sviluppato di recente per il trattamento della dermatite atopica del cane. I recettori periferici cui si legano i mediatori pruritogeni possono essere bersagli terapeutici ad ampio spettro; è il caso degli

inibitori delle Janus chinasi (es. oclacitinib). D'altra parte, i recettori possono essere bersaglio di trattamenti specifici, come nel caso degli antistaminici che si legano al recettore H1 per l'istamina, degli agonisti dei recettori TRP (*Transient Receptor Potential*) o degli anestetici locali che si legano ai canali del sodio voltaggio-dipendenti. A livello centrale, il trattamento del prurito comprende gli antagonisti dei recettori Mu per gli oppioidi (naltrexone), gli analoghi del GABA (acido gamma-aminobutirrico) come gabapentin e pregabalin, gli antidepressivi triciclici (TCA) come clomipramina e amitriptilina, e gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) come la fluoxetina. Da un punto di vista eziologico, la forma prevalente di prurito, quella cioè di origine dermatologica, è di solito controllata dalla maggior parte dei farmaci che hanno come bersaglio le cellule che rilasciano mediatori, i pruritogeni stessi, piuttosto che i recettori espressi dai nervi periferici. Il prurito neuropatico può rispondere agli anestetici locali, ai ligandi dei recettori TRPV1 o TRPM8, ai GABAergici, ai TCA o agli SSRI a dosi crescenti. Il trattamento di elezione del prurito psicogeno è invece rappresentato dai farmaci SSRI e TCA. In conclusione possiamo dire che in genere è possibile ottenere un efficace controllo del prurito integrando, da un lato, le conoscenze sulla patogenesi della malattia pruriginosa da trattare, e, dall'altro, quelle relative alle vie del prurito e ai meccanismi d'azione dei farmaci anti-prurito oggi disponibili.

INTRODUZIONE

In base ad un recente studio epidemiologico, il prurito rappresenta il segno clinico più comune (oltre il 30% dei casi) manifestato dai cani condotti dal veterinario per problemi dermatologici. A loro volta, le malattie dermatologiche sono la prima causa che spinge il proprietario a portare il proprio cane dal veterinario al di fuori dell'assistenza sanitaria preventiva (più del 20% dei casi).¹ Le malattie dermatologiche accompagnate da prurito possono interferire con la qualità di vita dei cani e dei loro proprietari.^{2,3} L'alta prevalenza e l'impatto sul benessere animale dovrebbero spingere i medici veterinari a familiarizzare sia con i meccanismi del prurito, che con le varie opzioni disponibili per trattarlo.

CLASSIFICAZIONE DEL PRURITO ORIENTATA AL MECCANISMO: PROSPETTIVA ANATOMICA O EZIOLOGICA?

Sia nell'uomo che negli animali, i meccanismi responsabili del prurito possono essere indagati sia da un punto di vista anatomico che da uno eziologico.

Da un punto di vista anatomico, la patogenesi del prurito prende avvio dal rilascio, da parte di cellule epidermiche e dermiche, di mediatori che, legandosi a recettori specifici, stimolano le fibre nervose periferiche afferenti, i cui corpi cellulari sono situati nei gangli delle radici dorsali. Dopo almeno due sinapsi neuronali, i segnali pruritogeni vengono trasmessi al cervello tramite i neuroni del tratto spino-talamico. I lettori sono invitati a consultare una recente rassegna che riassume le conoscenze più recenti in tema di innervazione della cute, mediatori pruritogeni, recettori e vie del prurito,⁴ argomenti che non saranno trattati nella presente review.

La classificazione eziologica del prurito, proposta nel 2007 dai componenti dell'IFSI (*International Forum for the Study of Itch*)⁵ è stata di recente adattata al cane,⁶ con la suddivisione del prurito in sei categorie eziologiche (**Tab. 1**).

Tabella 1. Proposta di classificazione eziologica del prurito nel cane (da: Olivry e Baumer, 2015).⁶

Categoria	Malattie nel cane
I. Dermatologica	“ <i>Malattie cutanee</i> ”: es. ectoparassiti (Sarcoptes scabiei, pulci, etc.); allergie (dermatite atopica, orticaria, dermatite allergica da pulci, etc.); infezioni (follicolite da stafilococco, dermatite da Malassezia, etc.); neoplasie (linfoma epiteliotropico a cellule T, mastocitoma, etc.)
II. Sistemica	“ <i>Malattie o organi diversi dalla cute</i> ”: nessuna finora riconosciuta nel cane
III. Neurologica	“ <i>Malattie o disordini del sistema nervoso centrale o periferico</i> ”: siringomielia (malformazione di Chiari), sindrome da automutilazione acrale, etc.
IV. Psicogena/Psicosomatica	Es. dermatite da leccamento, <i>tail chasing</i> (inseguimento della coda), etc.
V. Mista	<i>Sovrapposizione e coesistenza di più malattie</i> : es. dermatite atopica con follicolite da stafilococco, etc.
VI. Altro	<i>Origine indefinita</i>

Nel cane, è verosimile che la maggior parte delle forme di prurito afferisca alla prima categoria (prurito dermatologico): vale a dire prurito associato con - o secondario a - infiammazione cutanea; l'esempio paradigmatico nel cane è il prurito da dermatite atopica (DA). Nella maggior parte dei cani con DA, i punteggi di eritema e prurito sono tra loro correlati, sebbene in alcuni soggetti si osservi prurito grave ed eritema lieve, o viceversa.⁷ La condizione di prurito lieve ed eritema grave potrebbe, però, indicare l'esistenza di un'infiammazione dermica sub-clinica.

Sebbene la maggior parte delle forme di prurito sia condivisa tra le varie specie, esiste una sostanziale differenza tra uomo e cane per quanto riguarda il prurito sistemico associato a malattie croniche del rene e del fegato, che manca negli animali. Al momento non c'è ancora una spiegazione logica per questa discrepanza.

Analogamente alla diversa classificazione della patogenesi del prurito, anche i farmaci anti-prurito possono essere suddivisi in base ai loro bersagli anatomici e/o alle loro indicazioni eziologiche. I paragrafi che seguono si limitano a descrivere gli interventi farmacologici il cui utilizzo nel cane è già stato scientificamente documentato.

CLASSIFICAZIONE ANATOMICA DEI FARMACI ANTI-PRURITO

1) Azione su cellule periferiche e mediatori pruritogeni

Farmaci ad ampio spettro

Agire ad ampio spettro sul prurito – e quindi sull’inflammatione – ha il vantaggio di lavorare ad alta sensibilità e bassa specificità, influenzando più cellule e più mediatori. Questo tipo di azione assicura alte probabilità di successo terapeutico nei casi in cui coesistono diversi meccanismi e lesioni a vario grado di sviluppo. Per contro, un meccanismo d’azione ad ampio spettro ha lo svantaggio di predisporre maggiormente al manifestarsi di reazioni avverse, in funzione di effetti indiretti su cellule non propriamente coinvolte nella patologia da trattare.

Glucocorticoidi. Applicati localmente o somministrati per via sistemica, i glucocorticoidi esercitano una forte attività anti-prurito che dipende dalla loro azione ad ampio spettro sulle cellule che esprimono i loro recettori. Gli effetti anti-prurito sono molto probabilmente secondari alla capacità di ridurre l’inflammatione cutanea. Nel cane, sono rari gli studi sugli effetti dei glucocorticoidi sui mediatori del prurito. È recente la dimostrazione che un forte pruritogeno come l’interleuchina IL-31 è in grado di indurre prurito una volta iniettata nel cane.⁸ Somministrando prednisolone 1 ora prima dell’IL-31, non si osserva alcun effetto anti-prurito, cosa che invece accade per trattamenti effettuati 10-12 ore prima.⁹ In funzione del loro supposto meccanismo d’azione anti-prurito, i glucocorticoidi hanno probabilmente la loro massima validità nella gestione terapeutica delle malattie infiammatorie cutanee canine come la DA.¹⁰ Linee guida pratiche e recenti articoli di review spiegano nel dettaglio l’utilizzo dei glucocorticoidi, ad esempio nella DA del cane.^{11,12}

Inibitori della calcineurina. Fanno parte di questa categoria la ciclosporina ed il tacrolimus, la cui azione principale (ma non esclusiva) è quella di inibire l'attività dei linfociti T. Bloccano infatti la traslocazione del fattore nucleare dei linfociti T attivati (*NFAT, Nuclear Factor of Activated T cells*) e, così facendo, riducono la secrezione di citochine (IL-2 e interferone gamma). Somministrata per via orale (5-10 mg/kg al dì), la ciclosporina si è dimostrata in grado di ridurre l'espressione di IL-2 e interferone gamma da parte di linfociti T stimolati in vitro e purificati a partire dalle cellule mononucleate di sangue periferico dei cani trattati.¹³

Nel cane, non sono ancora stati condotti studi specifici sugli effetti della ciclosporina sui mediatori pruritogeni. Dato che il trattamento con ciclosporina in pazienti umani atopici determina una riduzione dei livelli serici di IL-31,¹⁴ è auspicabile che l'effetto sui livelli serici di IL-31, ma anche sui linfociti T e sui mastociti attivati, venga indagato anche nel cane.

Oltre all'inibizione dei linfociti T, gli effetti benefici della ciclosporina sul prurito atopico potrebbero dipendere dall'attività su altre cellule che esprimono il medesimo fattore di trascrizione, come cellule dendritiche, eosinofili, mastociti e cheratinociti.¹⁵ Ad esempio, in una linea cellulare progenitrice di cheratinociti di cane, la ciclosporina riduce la secrezione del fattore di crescita GM-CSF (*Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor*) indotta dalle proteasi.¹⁶ E ancora, in colture primarie di cheratinociti di cane, la ciclosporina riduce significativamente la sintesi della prostaglandina PGE2 indotta dal lipopolisaccaride.¹⁷

Con molta probabilità, l'azione anti-prurito degli inibitori della calcineurina non dipende soltanto dalla riduzione dell'infiammazione, dato che evidenze scientifiche crescenti dimostrano un effetto diretto di questa classe farmacologica non

solo sulle cellule infiammatorie, ma anche su numerosi recettori nervosi per il prurito (prurito-cettori). Sia la ciclosporina orale che il tacrolimus topico sono da tempo noti come farmaci anti-allergici efficaci nei cani atopici (recenti rassegne ne descrivono in dettaglio l'utilizzo).^{12,18,19} Allo stato attuale, comunque, c'è un solo piccolo studio clinico controllato randomizzato che ha valutato l'effetto di un unguento a base di tacrolimus allo 0,1% sul prurito atopico del cane, rilevando solamente un miglioramento parziale del punteggio di prurito (il 41% dei cani migliorava più del 50%).²⁰ Così com'era da attendersi, l'effetto risultava più marcato nei casi con manifestazioni localizzate.²⁰

Farmaci citotossici. Farmaci citotossici (come l'azatioprina, il micofenolato mofetile o il metotrexato) vengono sempre più usati nell'uomo, con l'intento di inibire le cellule coinvolte nell'infiammazione (es. linfociti T) e nel prurito, che si manifestano in corso di DA e di altre dermatopatie su base infiammatoria.¹⁰

Le informazioni sull'uso degli immunosoppressori citotossici nel cane con prurito sono piuttosto scarse. Un piccolo studio clinico ha testato l'efficacia dell'azatioprina nei cani con DA, con risultati eterogenei e non indicativi di un evidente e consistente beneficio, né sul prurito né sulle lesioni cutanee.²¹ Un abstract congressuale ha riportato, invece, che il metotrexato, somministrato una volta a settimana a dosaggi variabili, riduceva i punteggi del prurito e delle lesioni cutanee nei cani con DA.²² I risultati di due studi, uno in aperto e l'altro controllato randomizzato, indicavano entrambi che un analogo del metotrexato (aminopterina o aminotrexato) possedeva un evidente effetto - ancorché parziale e variabile - sia sulle lesioni cutanee che sul prurito di cani con DA.^{23,24}

ALIAmidi. I recettori per i cannabinoidi di tipo CB1 e CB2 sono espressi a livello di fibre nervose sensoriali, cheratinociti e mastociti. Il trattamento topico con agonisti dei recettori CB si è dimostrato ridurre il prurito e la vasodilatazione indotti dall'istamina in pazienti umani sani. Nel topo, gli antagonisti dei recettori CB scatenano un prurito dose-dipendente.

La PEA (palmitoiletanolamide; palmidrol) è un'amide endogena di un acido grasso, il cui principale bersaglio è il recettore attivato da proliferatori perossisomiali PPAR- α .

Anche se non sembra legarsi direttamente ai recettori CB1 o CB2, la PEA è dotata di effetti cannabinomimetici. La PEA si è anche dimostrata in grado di attivare, e successivamente desensibilizzare, il recettore per i vanilloidi TRPV1 (*Transient Receptor Potential Vanilloid 1*), uno dei principali recettori neuronali coinvolti nella trasmissione del prurito.³¹ Il meccanismo d'azione della PEA è stato siglato ALIA, a significare l'antagonismo locale del danno di natura autacoide (*Autacoid Local Injury Antagonism*) esercitato da questa molecola endogena prodotta localmente a fini bioregolatori.

La PEA, incubata con colture di mastociti isolati da cute di cane, si è dimostrata in grado di ridurre il rilascio di istamina, prostaglandina D2 (PGD2) e TNF- α (*Tumor Necrosis Factor*) indotto da anti-IgE.³² Uno studio sperimentale ha inoltre confermato che la somministrazione orale di PEA a cani Beagle con ipersensibilità spontanea al parassita *Ascaris suum* riduce significativamente (in media intorno al 30%) la reazione cutanea allergica indotta dalla degranulazione mastocitaria.³³ Viceversa, un piccolo studio pilota, condotto su un modello sperimentale di DA canina, non è riuscito a rilevare alcuna differenza significativa tra PEA e placebo nel ridurre le lesioni cutanee indotte dall'allergene.³⁴

Recentemente, la PEA è stata valutata come terapia anti-allergica in cani con DA non stagionale di grado lieve-moderato e prurito da lieve a grave.³⁵ La formulazione di PEA impiegata nello studio* si è rivelata efficace nel ridurre in maniera significativa il prurito di qualunque gravità. Dopo due mesi di trattamento, le manifestazioni di prurito e le lesioni cutanee raggiungevano un punteggio simile a quello di cani “normali” [*NdT non affetti da problematiche dermatologiche*] rispettivamente nel 30% e nel 62% dei 122 cani inclusi in studio.³⁵ Questi risultati promettenti dovranno essere confermati da studi clinici con disegno controllato e randomizzato, in cui la PEA venga inclusa negli attuali regimi terapeutici.¹²

Inibitori della fosfodiesterasi. Gli inibitori della fosfodiesterasi 4 (PDE4) hanno un effetto antinfiammatorio ad ampio spettro, in funzione della loro capacità di aumentare il secondo messaggero AMP ciclico nelle cellule immunocompetenti e nei cheratinociti. L'azione antinfiammatoria degli inibitori della PDE4, usati sia per via topica che per via orale, è stata di recente confermata da studi clinici condotti su pazienti umani affetti da DA, sia pediatrici che adulti. In tali studi, gli inibitori della PDE4 manifestavano un moderato effetto anti-prurito.²⁵⁻²⁸ Anche se la riduzione del prurito è accompagnata da una concomitante diminuzione dell'infiammazione, l'effetto anti-prurito potrebbe non dipendere solo dalle proprietà antinfiammatorie; tant'è che recentemente un inibitore della PDE4 si è dimostrato in grado di modificare direttamente la risposta sensoriale, incrementando la concentrazione di AMP ciclico a livello neuronale.²⁹ In un piccolo studio clinico controllato randomizzato, condotto in cani con DA trattati con l'inibitore della PDE4 arofillina, si

* PEA-um = Palmitoiletanolamide ultra-micronizzata (10 mg/kg al dì)

è dimostrato che quattro settimane di trattamento riducevano del 50% il punteggio del prurito nella maggior parte dei cani (70%).³⁰ Sfortunatamente, il vomito figurava come un importante evento avverso, a limitare i benefici di questo trattamento orale.^{18,30}

Farmaci a bersaglio mirato

Agire specificatamente su un bersaglio ha chiaramente il vantaggio di inibire l'azione dei singoli pruritogeni senza influenzare negativamente gli altri. In teoria, ciò determina un più basso rapporto rischio/beneficio, con conseguente riduzione degli eventi avversi. Poiché l'infiammazione ed il prurito dipendono da una miriade di cellule e mediatori, è comunque improbabile che interventi attivi su bersagli ristretti possano portare forti benefici, sempre che il target non sia il *primum movens* della cascata dell'infiammazione e del prurito.

Farmaci biologici. Di recente, è stato sviluppato Lokivetmab, l'anticorpo monoclonale caninizzato (prodotto cioè in sequenza canina) attivo specificatamente contro l'IL-31, citochina fortemente pruritogena.³⁶ Iniettato a cani con DA non stagionale da moderata a grave, Lokivetmab esercita un forte effetto anti-prurito, ma una moderata riduzione delle lesioni cutanee; il tutto, con elevato profilo di sicurezza.³⁶⁻³⁸

A differenza dei risultati positivi ottenuti inibendo l'IL-31, in uno studio pilota su cinque cani con DA si è osservato che l'iniezione sottocutanea di un anticorpo monoclonale caninizzato contro un'altra citochina pruritogena, l'NGF (*Nerve Growth Factor*), non era in grado di prevenire la ricorrenza del prurito dopo sospensione dei glucocorticoidi.³⁹ La mancanza d'effetto si verificava nonostante la citochina in questione faccia

parte di quelle proteine trascritte precocemente nel corso della DA ed espresse a livelli elevati sia nei cani con DA spontanea che in quelli ipersensibili, stimolati per via allergenica.^{39,40}

2) Azione sui recettori delle cellule periferiche

Farmaci ad ampio spettro

Inibitori delle Janus-chinasi. Gli inibitori delle janus-chinasi (JAK) comprendono un gruppo di piccole molecole in grado di inibire uno o più enzimi coinvolti nel meccanismo di trasduzione cellulare a valle del legame citochina-recettore. Ne consegue che l'effetto degli inibitori delle JAK varia a seconda di quale delle 4 JAK (JAK1-3, TYK2) venga inibita. L'oclocitinib inibisce in maniera preferenziale la JAK1, quindi blocca prevalentemente il *signalling* delle citochine coinvolte nell'allergia, nell'infiammazione e nel prurito (es. IL-2, IL-4, IL-6, IL-13, IL-31, ecc).⁴¹

In seguito a numerosi studi controllati randomizzati che hanno dimostrato la rapida efficacia anti-prurito dell'oclocitinib in cani affetti da dermatiti allergiche e DA, il farmaco è attualmente raccomandato nel cane per il trattamento della DA e del prurito ad essa associato.¹² La rapidità d'effetto dell'oclocitinib sul prurito è paragonabile a quella del prednisolone,⁴² e superiore a quella della ciclosporina.⁴³

Farmaci a bersaglio mirato

Biologici. L'interferone gamma ricombinante di origine canina e quello di origine felina si legano ai loro rispettivi recettori e vengono riconosciuti come efficaci biologici anti-prurito nel

cane con DA.¹² Si suppone che il loro meccanismo d'azione – tuttora non dimostrato – dipenda dall'inibizione di citochine pro-allergiche di tipo 2, come l'IL-4 e l'IL-13.

Antistaminici H1 antagonisti. Si tratta di farmaci frequentemente usati, che competono in modo inibitorio per il recettore dell'istamina di tipo H1,⁴⁴ uno dei quattro recettori per l'istamina ad oggi noti. Questi quattro recettori accoppiati a proteina G sono ampiamente distribuiti nell'organismo; il tipo H1 si trova prevalentemente sulle cellule endoteliali, sulle cellule muscolari lisce e sulle cellule immunitarie.

L'attivazione del recettore H1 gioca un ruolo centrale nella patofisiologia delle reazioni di ipersensibilità di tipo immediato; il recettore H2 è invece implicato nella produzione di acido gastrico, mentre l'H3 si localizza prevalentemente a livello di sistema nervoso centrale e periferico. È interessante il fatto che il recettore H4 sia espresso soprattutto dalle cellule ematopoietiche (monociti, cellule dendritiche, cellule di Langerhans, linfociti T, eosinofili, basofili e mastociti) e dai neuroni sensoriali. Questa particolare distribuzione indica un ruolo significativo di tale recettore nell'allergia e nell'infiammazione.⁴⁵

È importante notare che nel topo il prurito indotto dall'istamina sembra essere mediato dai recettori H1 e H4, mentre l'H3 risulta avere un ruolo regolatorio di tipo negativo.⁴⁶ I tipici antistaminici H1 (es. difenidramina, cetirizina, loratadina ed idrozina) non mostrano di possedere significativa attività inibitoria sul recettore H4.⁴⁷

Si ritiene che gli antistaminici capaci di attraversare la barriera emato-encefalica (cioè i cosiddetti antistaminici di I generazione, dotati di effetto sedativo, come la difenidramina)

abbiano un'efficacia anti-prurito superiore rispetto a quelli che non possiedono attività centrale, o ce l'hanno molto ridotta (come gli antistaminici di II generazione, o a ridotto effetto sedativo, es. cetirizina e loratadina).

Gli antistaminici che agiscono sul recettore H1 sono stati usati per decenni nel trattamento della DA dell'uomo. Nonostante l'ampia diffusione, però, due recenti linee guida concludono che mancano le evidenze a favore dell'uso degli antistaminici attivi sul recettore H1 quali trattamenti efficaci contro il prurito da DA nell'uomo.^{48,49} Conseguentemente, non se ne raccomanda l'uso orale o topico per il trattamento della DA umana, a meno che non li si usi per periodi brevi e in modo intermittente, allo scopo di ottenere un effetto sedativo nei casi di insonnia associata a prurito.⁴⁸ Analogamente, l'uso degli antistaminici che agiscono sul recettore H2 non è neppure raccomandato per il prurito da DA.⁴⁹

Numerosi studi clinici hanno valutato l'efficacia degli antistaminici di tipo H1, sia di I che di II generazione nel cane con DA (vedere review 11, 18 e 19). In generale, la maggior parte degli studi controllati randomizzati non è riuscita a documentare un forte beneficio anti-prurito per questa classe di farmaci.^{11,18,19,50} Ciononostante, alcuni veterinari riportano casi aneddotici di efficacia - sebbene medio-bassa - degli antistaminici di tipo H1 nel controllare il prurito di cani con DA.⁵¹ Dopo la pubblicazione di alcuni studi clinici - piccoli ma pur sempre positivi - le ultime linee guida “*consensus practice*” per il trattamento della DA canina hanno rivisto le raccomandazioni per l'uso degli antistaminici di tipo H1, considerandoli farmaci con efficacia anti-prurito modesta e variabile.¹²

TRP agonisti. La capsaicina è una vanillammide ed il principale capsacinoide derivato dal peperoncino piccante del genere *Capsicum*. La sua principale attività deriva dal legame con il recettore TRPV1, un recettore canale. Il legame capsaicina-TRPV1 provoca inizialmente l'entrata di ioni calcio e sodio, la depolarizzazione nervosa ed il rilascio di sostanza P, con conseguente effetto pungente/bruciante, percepito come dolore o prurito. Applicazioni ripetute di capsaicina provocano una desensibilizzazione nervosa a lungo termine, dovuta allo svuotamento delle riserve di sostanza P a livello delle terminazioni nervose, e riducono il dolore/prurito, bloccandone la trasmissione lungo le vie del sistema nervoso periferico. Ad alte concentrazioni (ad esempio nei cerotti all'8%) la capsaicina è in grado di causare una degenerazione reversibile delle terminazioni nervose periferiche.^{52,53}

Nell'uomo, l'applicazione topica di capsaicina si è rivelata utile per il trattamento del prurito localizzato, come quello associato alla notalgia parestetica (una neuropatia sensoriale cronica), ma anche quello che caratterizza la prurigo nodularis, il prurito acquagenico o quello idiopatico.⁵³ Più alta è la concentrazione iniziale di capsaicina e più frequenti sono le applicazioni, prima si otterrà la desensibilizzazione nervosa e si manifesterà l'effetto anti-prurito. Una volta ottenuto il controllo del prurito, la frequenza delle applicazioni può essere ridotta. Per aumentare la *compliance* del paziente, è possibile usare un anestetico topico 20 minuti prima dell'applicazione di capsaicina, anche se alla concentrazione dello 0,025% essa è in genere tollerata dalla maggior parte dei pazienti.⁵³

C'è un solo studio clinico controllato randomizzato che riporta gli effetti della capsaicina topica in animali con prurito associato a dermatite:⁵⁵ Dodici cani con DA venivano trattati con una lozione di capsaicina allo 0,025% (o con placebo) applicata

sulle aree lesionate, due volte al giorno per 6 settimane.⁵⁵ Dopo un *wash-out* di 4 settimane, i trattamenti venivano invertiti. Sei settimane di capsaicina riducevano significativamente rispetto al placebo i punteggi di prurito percepiti dai proprietari, ma non quelli registrati dagli sperimentatori. L'uso della capsaicina nel cane con prurito neuropatico richiede ulteriori valutazioni.

Bloccanti dei canali del sodio voltaggio-dipendenti. Gli anestetici topici bloccano i canali del sodio posti sulla membrana dei neuroni post-sinaptici, inibendo così la generazione dei potenziali elettrici. Gli anestetici topici hanno dimostrato di possedere proprietà anti-prurito.⁵⁶ Uno studio clinico controllato randomizzato ha confermato l'efficacia di una lozione a base di pramoxina all'1% (pramocaina) in pazienti umani con prurito uremico.⁵⁷

Esiste un unico piccolo studio condotto in aperto che valuta l'effetto anti-prurito di due balsami contenenti pramoxina in cani con DA.⁵⁸ I cani atopici venivano lavati con un baby-shampoo, per poi essere trattati con l'applicazione di uno dei due balsami due volte a settimana per due settimane, dopo di che veniva usata l'altra formulazione in modo analogo per altre due settimane. La riduzione delle manifestazioni tipiche del prurito veniva considerata soddisfacente in meno del 20-30% degli animali trattati con entrambe le formulazioni e si stimava che l'effetto anti-prurito avesse una durata di 48 ore.⁵⁸

3) Azione sulle vie nervose pruritogene distali

Farmaci a bersaglio mirato

Antagonisti dei recettori Mu-oppioidi. Gli oppioidi endogeni (come le dinorfine, le encefaline, le endorfine, le endomorfine e la nocicettina) e gli oppiacei (es. morfina) si legano a uno dei quattro recettori accoppiati a proteine G per gli oppioidi (OP1-4), rispettivamente noti come recettori Delta (DOR), Kappa (KOR), Mu (MOR) e recettore per la nocicettina.⁵⁹ Gli agonisti dei recettori oppioidi di tipo mu inducono il rilascio di istamina da parte dei mastociti. I cheratinociti epidermici ed i neuroni sensoriali periferici esprimono sia i MOR che i KOR. Dati recenti suggeriscono che la stimolazione dei MOR attivi il prurito, mentre quella dei KOR lo inibisca. Questi risultati sono in linea con l'osservazione che la stimolazione dei KOR inibisce l'effetto dei MOR sia livello del sistema nervoso periferico che a livello del sistema nervoso centrale.

Numerosi studi controllati randomizzati hanno riportato un significativo effetto anti-prurito dei MOR antagonisti, come il naloxone, il naltrexone e il nalmefene, in pazienti umani affetti da prurito colestasico, orticaria cronica e DA.^{59,60} È interessante notare che l'applicazione topica dei MOR antagonisti riduce il prurito in pazienti umani con DA, a suggerire che l'effetto dipende da un meccanismo periferico piuttosto che (o addizionato a) uno centrale. La nalfurafina, un agonista del KOR, si è dimostrata efficace nel ridurre il prurito uremico.^{61,62} Nel cane, esistono solo scarse informazioni sull'uso dei MOR antagonisti come farmaci anti-prurito: due piccoli studi sul granuloma da leccamento hanno riportato una risposta positiva rispettivamente al naltrexone^{63,64} e al nalmefane.⁶³

Analoghi dell'acido gamma aminobutirrico (GABA). Il gabapentin ed il pregabalin sono entrambi analoghi strutturali del GABA, anche detti farmaci GABAergici, approvati per il trattamento dell'epilessia e del dolore neuropatico nell'uomo. Questi farmaci esercitano il loro effetto legandosi alla subunità alfa-2-delta dei canali per il calcio voltaggio dipendenti, prevalentemente a livello del midollo spinale. Tale legame inibisce l'influsso pre-sinaptico del calcio e diminuisce il rilascio di glutammato e la conseguente trasmissione sinaptica. Inoltre, questi farmaci inibiscono anche il rilascio di sostanza P e GCRP (*Calcitonin-Gene Related Peptide*) indotto dall'infiammazione. Esiste evidenza aneddotica sull'efficacia anti-prurito del gabapentin e/o del pregabalin in pazienti umani con prurito neuropatico associato a disestesia cutanea.⁶⁵

La somministrazione orale di gabapentin o pregabalin si è dimostrata in grado di bloccare completamente il grattamento solo in uno su 5 cani King Charles Spaniel con malformazione del Chiari e associata siringomielia.⁶⁶

Attualmente non ci sono evidenze sull'uso del gabapentin o del pregabalin in altre dermatiti canine o in altre forme di prurito neuropatico del cane.

Antidepressivi. Gli antidepressivi in genere inibiscono i trasportatori di serotonina (SERT) o la ricaptazione della norepinefrina (NET) in modo più o meno selettivo. Gli antidepressivi triciclici (TCA) possono anche essere antagonisti o agonisti inversi dei recettori per la serotonina, l'istamina o i recettori adrenergici.

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), come la fluoxetina, la fluvoxamina, la paroxetina e la sertralina, si sono dimostrati efficaci nel ridurre il prurito, sebbene in modo

parziale, in pazienti umani con vari tipi di prurito cronico e infiammatorio refrattario (compreso quello da DA), o di natura sistemica e psicogenica.^{4,67,68}

Analogamente, i TCA come l'amitriptilina e la doxepina sembrano possedere una certa efficacia anti-prurito in un sottogruppo di pazienti umani con prurito dermatologico, sistemico, neuropatico e psicogeno.^{4,68} L'applicazione topica di una crema contenente doxepina al 5% riduce il prurito associato a DA.^{69,70}

Nel cane, viceversa, scarseggiano gli studi sull'uso dei SSRI e dei TCA per il trattamento di dermatiti pruriginose. Nel cane come nell'uomo, i dosaggi dovrebbero essere aumentati fino ad ottenere l'effetto desiderato, o fino a che non si manifestino effetti collaterali inaccettabili.⁷¹⁻⁷⁹

Al momento, il SSRI fluoxetina sembra possedere il miglior effetto nell'alleviare il leccamento nelle dermatiti acrali su base ossessivo-compulsiva e presumibilmente associate a dolore/prurito di natura infiammatoria.^{74-76,78,80} Viceversa, la fluoxetina non è risultata meglio del placebo nel ridurre il prurito associato a DA canina.⁷⁹

In un piccolo studio clinico in aperto, il trattamento per via orale con la TCA doxepina non ha mostrato alcun effetto apparente in cani con prurito (un terzo dei quali con DA).⁷¹ Un altro studio in aperto su cani con prurito (la metà dei quali con DA) trattati con amitriptilina per via orale dimostrava che solo un terzo dei pazienti aveva una risposta da buona a eccellente.⁷³ Varie *case series* ed un piccolo studio clinico concordano sull'utilità della TCA clomipramina nel ridurre il comportamento di leccamento in cani con dermatite acrale.^{72,75,77}

CLASSIFICAZIONE EZIOLOGICA DEI FARMACI ANTI-PRURITO

La classificazione eziologica proposta per il prurito canino (**Tab. 1**) offre l'opportunità di stabilire una strategia anti-prurito che agisca sulle varie cause del prurito stesso (**Tab. 2**).

Mentre il prurito più importante - quello di tipo dermatologico - è generalmente controllato dalla maggior parte dei farmaci che agiscono sulle cellule capaci di liberare mediatori pruritogeni, sui mediatori stessi o sui loro recettori localizzati sui nervi periferici, il prurito neuropatico potrebbe rispondere meglio agli anestetici topici, agli agonisti dei recettori TRPV1 o TRPM8, ai GABAergici a dosi crescenti o agli antidepressivi. Si è dimostrato che il prurito psicogeno canino risponde agli SSRI e agli antidepressivi.

In conclusione, combinando tra loro le conoscenze sulla patogenesi dei disordini pruritogeni da trattare, le vie del prurito e i meccanismi d'azione dei farmaci anti-prurito disponibili, è possibile ottenere un efficace controllo del prurito. Lo sviluppo di farmaci che agiscono su mediatori o recettori di nuova scoperta (o di cui si sia appena riconosciuta l'importanza) coinvolti nella genesi del prurito dell'uomo o del cane, aprirà nuove vie per il trattamento di questo sintomo comune, che interferisce con la qualità di vita degli animali da compagnia e dei loro proprietari.

Tabella 2. Classificazione eziologica dei farmaci anti-prurito nel cane.

Categoria	Farmaco anti-prurito di prima scelta
I. Dermatologici	Glucocorticoidi: Orali (es. prednisolone) Topici (vari) Inibitori della calcineurina: Ciclosporina (orale) Tacrolimus (topico) JAK inibitori: Oclacitinib Biologici: Interferone-gamma ricombinante di origine canina Lokivetmab (mAb caninizzato anti- IL-31)
II. Sistemici	Nessuno riconosciuto al momento nel cane
III. Neurologici	Effetti aneddotici e probabilmente variabili, in seguito a supposto uso di GABAergici, anestetici topici o ligandi dei recettori TRP, e, forse, SSRI orali e TCA
IV. Psicogenici-psicosomatici	SSRI: Fluoxetina TCA: Clomipramina
V. Miscellanea	Non nota e probabilmente variabile
VI. Altri	Non nota e probabilmente variabile

Dose iniziale suggerita

0,5 mg/kg 1-2 volte al dì (PO)
variabile (T)

5,0 mg/kg al dì (PO)
0,1% 2 volte al dì (T)

0,4-0,6 mg/kg 2 volte al dì (PO)

5000 unità/kg 3 volte a sett. (SC)
1,0-2,0 mg/kg 1 volta al mese (SC)

Dosi efficaci essenzialmente sconosciute

1,0 mg/kg 1 volta al dì (PO)

3,0 mg/kg 1-2 volte al dì (PO)

Nota: le dosi menzionate in questa tabella sono quelle per le quali esiste evidenza consistente e clinicamente rilevante di efficacia anti-prurito di grado RCT (studio controllato randomizzato).
Abbreviazioni: GABA, acido gamma-ammino-butyrico; JAK, Janus chinasi; mAb, anticorpo monoclonale; PO, per via orale; SC, iniezione sottocutanea; SSRI, inibitori della ricaptazione della serotonina; TCA, antidepressivi triciclici; T, per via topica; TRP, recettore a potenziale transiente.

Riferimenti bibliografici

1. Hill PB, Lo A, Eden CA et al. Survey of the prevalence, diagnosis and treatment of dermatological conditions in small animals in general practice. *Vet Rec* 2006; 158: 533–539.
2. Linek M, Favrot C. Impact of canine atopic dermatitis on the health-related quality of life of affected dogs and quality of life of their owners. *Vet Dermatol* 2010; 21: 456–462.
3. Noli C, Colombo S, Corneigliani L et al. Quality of life of dogs with skin disease and of their owners. Part 2: Administration of a questionnaire in various skin diseases and correlation to efficacy of therapy. *Vet Dermatol* 2011; 22: 344–351.
4. Chuquilin M, Alghalith Y, Fernandez KH. Neurocutaneous disease: cutaneous neuroanatomy and mechanisms of itch and pain. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74: 197–212.
5. Ständer S, Weisshaar E, Mettang T et al. Clinical classification of itch: a position paper of the international forum for the study of itch. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 291–294.
6. Olivry T, Baumer W. Atopic itch in dogs: pharmacology and modeling. *Handb Exp Pharmacol* 2015; 226: 357–369.
7. Hill P, Rybnicek J, Lau-Gillard P. Correlation between pruritus score and grossly visible erythema in dogs. *Vet Dermatol* 2010; 21: 450–455.
8. Gonzales AJ, Humphrey WR, Messamore JE et al. Interleukin-31: its role in canine pruritus and naturally occurring canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2013; 24: 48–53.
9. Gonzales AJ, Fleck TJ, Humphrey WR et al. IL-31-induced pruritus in dogs: a novel experimental model to evaluate anti-pruritic effects of canine therapeutics. *Vet Dermatol* 2016; 27: 34–e10.
10. Stull C, Lavery MJ, Yosipovitch G. Advances in therapeutic strategies for the treatment of pruritus. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 1–17.
11. 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: 97–117.
12. Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C et al. Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). *BMC Vet Res* 2015; 11: 210.
13. Archer TM, Fellman CL, Stokes JV et al. Pharmacodynamic monitoring of canine T-cell cytokine responses to oral cyclosporine. *J Vet Intern Med* 2011; 25: 1391–1397.

14. Otsuka A, Tanioka M, Nakagawa Y et al. Effects of cyclosporine on pruritus and serum IL-31 levels in patients with atopic dermatitis. *Eur J Dermatol* 2011; 21: 816–817.
15. Fric J, Zelante T, Wong AY et al. NFAT control of innate immunity. *Blood* 2012; 120: 1380–1389.
16. Kimura T, Sekido M, Iio A et al. Involvement of nuclear factor of activated T cells in granulocyte-macrophage colony-stimulating factor production in canine keratinocytes stimulated with a cysteine protease. *Vet Dermatol* 2013; 24: 310–314.
17. Bäumer W, Kietzmann M. Effects of cyclosporin A and cilomilast on activated canine, murine and human keratinocytes. *Vet Dermatol* 2007; 18: 107–114.
18. Olivry T, Mueller RS. Evidence-based veterinary dermatology: a systematic review of the pharmacotherapy of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2003; 14: 121–146.
19. Olivry T, Foster AP, Mueller RS et al. Interventions for atopic dermatitis in dogs: a systematic review of randomized controlled trials. *Vet Dermatol* 2010; 21: 4–22.
20. Marsella R, Nicklin CF, Saglio S et al. Investigation on the clinical efficacy and safety of 0.1% tacrolimus ointment (protopic) in canine atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, cross-over study. *Vet Dermatol* 2004; 15: 294–303.
21. Favrot C, Reichmuth P, Olivry T. Treatment of canine atopic dermatitis with azathioprine: a pilot study. *Vet Rec* 2007; 160: 520–521.
22. Pin D, Fourel I, Lussiez C et al. Pharmacokinetic and toxicity of methotrexate in the dog and its efficacy in canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2012; 23 (Suppl 1): 45–46.
23. Olivry T, Paps JS, Bizikova P et al. A pilot open trial evaluating the efficacy of low-dose aminopterin in the canine homologue of human atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2007; 157: 1040–1041.
24. Zebala JA, Mundell A, Messinger L et al. LD-aminopterin in the canine homologue of human atopic dermatitis: a randomized, controlled trial reveals dosing factors affecting optimal therapy. *PLoS One* 2014; 9: e108303.
25. Samrao A, Berry TM, Goreshi R et al. A pilot study of an oral phosphodiesterase inhibitor (apremilast) for atopic dermatitis in adults. *Arch Dermatol* 2012; 148: 890–897.
26. Furue M, Kitahara Y, Akama H et al. Safety and efficacy of topical E6005, a phosphodiesterase 4 inhibitor, in Japanese adult patients with atopic dermatitis: results of a randomized, vehicle-controlled, multicenter clinical trial. *J Dermatol* 2014; 41: 577–585.

27. Nemoto O, Hayashi N, Kitahara Y et al. Effect of topical phosphodiesterase 4 inhibitor E6005 on Japanese children with atopic dermatitis: results from a randomized, vehicle-controlled exploratory trial. *J Dermatol* 2016; 43: 881–887.
28. Paller AS, Tom WL, Lebwohl MG et al. Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75: 494–503.
29. Wakita H, Ohkuro M, Ishii N et al. A putative antipruritic mechanism of the phosphodiesterase-4 inhibitor E6005 by attenuating capsaicin-induced depolarization of C-fibre nerves. *Exp Dermatol* 2015; 24: 215–216.
30. Ferrer L, Alberola J, Queralt M et al. Clinical anti-inflammatory efficacy of arofylline, a new selective phosphodiesterase-4 inhibitor, in dogs with atopic dermatitis. *Vet Rec* 1999; 145: 191–194.
31. Ambrosino P, Soldovieri MV, Russo C et al. Activation and desensitization of TRPV1 channels in sensory neurons by the PPARalpha agonist palmitoylethanolamide. *Br J Pharmacol* 2013; 168: 1430–1444.
32. Cerrato S, Brazis P, della Valle MF et al. Effects of palmitoylethanolamide on immunologically induced histamine, PGD2 and TNFalpha release from canine skin mast cells. *Vet Immunol Immunopathol* 2010; 133: 9–15.
33. Cerrato S, Brazis P, Della Valle MF et al. Effects of palmitoylethanolamide on the cutaneous allergic inflammatory response in *Ascaris* hypersensitive beagle dogs. *Vet J* 2012; 191: 377–382.
34. Marsella R, Joyce J, Nicklin C et al. Evaluation of the effects of palmitoylethanolamide on clinical signs in house dust mite allergic high IgE beagle dogs using a randomized, double blinded, placebo controlled design. *Vet Dermatol* 2002; 16: 202.
35. Noli C, Della Valle MF, Miolo A et al. Efficacy of ultra-micronized palmitoylethanolamide in canine atopic dermatitis: an open-label multi-centre study. *Vet Dermatol* 2015; 26: 432–440.
36. Michels GM, Ramsey DS, Mahabir S et al. Proof-of-concept efficacy and safety study of an anti-interleukin-31 monoclonal antibody for the treatment of atopic dermatitis in client-owned dogs. *Vet Dermatol* 2015; 26: 138.
37. Michels GM, Ramsey D, Walsh K et al. A blinded, randomized, placebo-controlled trial investigating three dose levels of lokivetmab (ZTS-00103289), a caninized anti-canine IL-31 monoclonal antibody, for the reduction of pruritus and associated skin lesions in dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2016; 27 (Suppl 1): FC73.
38. Michels GM, Walsh K, Kryda K et al. A minimally restricted blinded, randomized, placebo-controlled trial of the safety of lokivetmab (ZTS-00103289), a caninized anti-canine IL-31 monoclonal antibody, in client owned dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2016; 27 (Suppl 1): FC74.

39. Olivry T, Bizikova P. Investigations on the role of nerve growth factor in dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2016; 27 (Suppl 1): FC54.
40. Olivry T, Mayhew D, Paps JS et al. Early activation of Th2/Th22 inflammatory and pruritogenic pathways in acute canine atopic dermatitis skin lesions. *J Invest Dermatol* 2016; 136: 1961–1969.
41. Gonzales AJ, Bowman JW, Fici GJ et al. Oclacitinib (Apoquel (R)) is a novel janus kinase inhibitor with activity against cytokines involved in allergy. *J Vet Pharmacol Ther* 2014; 37: 317–324.
42. Gadeyne C, Little P, King VL et al. Efficacy of 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: 512–518.
43. Little PR, King VL, Davis KR et al. A blinded, randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of oclacitinib and ciclosporin for the control of atopic dermatitis in client-owned dogs. *Vet Dermatol* 2015; 26: 23–30.
44. Simons FE, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 1139–1150.
45. Zampeli E, Tiligada E. The role of histamine H4 receptor in immune and inflammatory disorders. *Br J Pharmacol* 2009; 157: 24–33.
46. Rossbach K, Nassenstein C, Gschwandtner M et al. Histamine H1, H3 and H4 receptors are involved in pruritus. *Neuroscience* 2011; 190: 89–102.
47. Lim HD, van Rijn RM, Ling P et al. Evaluation of histamine H1-, H2-, and H3-receptor ligands at the human histamine H4 receptor: identification of 4-methylhistamine as the first potent and selective H4 receptor agonist. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 314: 1310–1321.
48. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 327–349.
49. Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W et al. S2k guideline on diagnosis and treatment of atopic dermatitis - short version. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016; 14: 92–105.
50. 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: 423–426.
51. Dell DL, Griffin CE, Thompson LA et al. Owner assessment of therapeutic interventions for canine atopic dermatitis: a long-term retrospective analysis. *Vet Dermatol* 2012; 23: 228-e47.
52. Burness CB, McCormack PL. Capsaicin 8% patch: a review in peripheral neuropathic pain. *Drugs* 2016; 76: 123–134.

53. Fattori V, Hohmann MS, Rossaneis AC et al. Capsaicin: current understanding of its mechanisms and therapy of pain and other pre-clinical and clinical uses. *Molecules* 2016; 21: E844.
54. Steinke S, Gutknecht M, Zeidler C et al. Cost-effectiveness of an 8% capsaicin patch in the treatment of brachioradial pruritus and notalgia paraesthetica, two forms of neuropathic pruritus. *Acta Derm Venereol* 2016;.
55. Marsella R, Nicklin CF, Melloy C. The effects of capsaicin topical therapy in dogs with atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, cross-over clinical trial. *Vet Dermatol* 2002; 13: 131–139.
56. Yosipovitch G, Maibach HI. Effect of topical pramoxine on experimentally induced pruritus in humans. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 278–280.
57. Young TA, Patel TS, Camacho F et al. A pramoxine-based anti-itch lotion is more effective than a control lotion for the treatment of uremic pruritus in adult hemodialysis patients. *J Dermatolog Treat* 2009; 20: 76–81.
58. Scott DW, Rothstein E, Miller WH. A clinical study on the efficacy of two commercial veterinary pramoxine cream rinses in the management of pruritus in atopic dogs. *Canine Pract* 2000; 25: 15–17.
59. Ko MC. Neuraxial opioid-induced itch and its pharmacological antagonism. *Handb Exp Pharmacol* 2015; 226: 315–335.
60. Phan NQ, Bernhard JD, Luger TA et al. Antipruritic treatment with systemic mu-opioid receptor antagonists: a review. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 680–688.
61. Inui S. Nalfura fine hydrochloride for the treatment of pruritus. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13: 1507–1513.
62. Cowan A, Kehner GB, Inan S. Targeting itch with ligands selective for kappa opioid receptors. *Handb Exp Pharmacol* 2015; 226: 291–314.
63. Dodman NH, Shuster L, White SD et al. Use of narcotic antagonists to modify stereotypic self-licking, self-chewing, and scratching behavior in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1988; 193: 815–819.
64. White SD. Naltrexone for treatment of acral lick dermatitis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1990; 196: 1073–1076.
65. Shumway NK, Cole E, Fernandez KH. Neurocutaneous disease: neurocutaneous dysesthesias. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74: 215–228.
66. Plessas IN, Rusbridge C, Driver CJ et al. Long-term outcome of cavalier king charles spaniel dogs with clinical signs associated with chiari-like malformation and syringomyelia. *Vet Rec* 2012; 171: 501.
67. Stander S, Bockenholt B, Schurmeyer-Horst F et al. Treatment of chronic pruritus with the selective serotonin re-uptake inhibitors paroxetine and fluvoxamine: results of an open-labelled, two-arm proof-of-concept study. *Acta Derm Venereol* 2009; 89: 45–51.

68. Pongcharoen P, Fleischer AB Jr. An evidence-based review of systemic treatments for itch. *Eur J Pain* 2016; 20: 24–31.
69. Drake LA, Millikan LE, Breneman DL et al. The antipruritic effect of 5% doxepin cream in patients with eczematous dermatitis. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1403–1408.
70. Smith PF, Corelli RL. Doxepin in the management of pruritus associated with allergic cutaneous reactions. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 633–635.
71. Paradis M, Scott DW, Giroux D. Further investigations on the use of nonsteroidal and steroidal antiinflammatory agents in the management of canine pruritus. *J Am Anim Hosp Assoc* 1991; 27: 44–48.
72. Goldberger E, Rapoport JL. Canine acral lick dermatitis -response to the antiobsessional drug clomipramine. *J Am Anim Hosp Assoc* 1991; 27: 179–182.
73. Miller WH, Scott DW, Wellington JR. Nonsteroidal management of canine pruritus with amitriptyline. *Cornell Vet* 1992; 82: 53–57.
74. Stein DJ, Shoulberg N, Helton K et al. The neuroethological approach to obsessive-compulsive disorder. *Compr Psychiatry* 1992; 33: 274–281.
75. Rapoport JL, Ryland DH, Kriete M. Drug treatment of canine acral lick. An animal model of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 517–521.
76. Wynchank D, Berk M. Fluoxetine treatment of acral lick dermatitis in dogs: a placebo-controlled randomized double blind trial. *Depress Anxiety* 1998; 8: 21–23.
77. Hewson CJ, Luescher UA, Parent JM et al. Efficacy of clomipramine in the treatment of canine compulsive disorder. *J Am Vet Med Assoc* 1998; 213: 1760–1766.
78. Irimajiri M, Luescher AU, Douglass G et al. Randomized, controlled clinical trial of the efficacy offluoxetine for treatment of compulsive disorders in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2009; 235: 705–709.
79. 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: 371–373.
80. Stein DJ, Mendelsohn I, Potocnik F et al. Use of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram in a possible animal analogue of obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety* 1998; 8: 39–42.



innovet
Veterinary Innovation