

# Applicazione topica di adelmidrol (2%) per la gestione del prurito associato a dermatite atopica del cane: studio osservazionale

## RIASSUNTO

Il prurito accompagna numerosi disordini, rappresentando una sfida diagnostica e terapeutica per il veterinario. I mastociti cutanei giocano un ruolo chiave nella fisiopatologia del prurito. Le alihamidi sono acil-etanolamidi, capaci di controllare la degranolazione mastocitaria. Scopo del presente studio osservazionale era valutare gli effetti di una formulazione topica contenente l'aliamide adelmidrol (2%) sul prurito allergico nel cane. Cani di proprietà, con diagnosi di dermatite atopica e prurito da oltre 4 settimane, venivano inclusi nello studio e trattati 2 volte al giorno per 30 giorni con il prodotto topico in esame. Le valutazioni avvenivano a tempo iniziale (T0), intermedio (T15) e finale (T30). Durante ciascuna visita, il veterinario valutava, su scala ordinale 0-3, le seguenti lesioni dermatologiche: eritema, lichenificazione ed escoriazione. Il proprietario, invece, rispondeva su scala VAS (*Visual Analogue Scale*) ad un questionario di 7 domande, relative a: intensità ed estensione del prurito, arrossamento cutaneo, qualità di vita e del mantello, seborrea, cattivo odore cutaneo. Variabile principale era il prurito. L'analisi statistica si avvaleva del test di Friedman e del t di Student, a seconda della distribuzione dei dati. Nei 13 cani che terminavano lo studio, si verificava una riduzione statisticamente significativa dell'intensità del prurito ( $P=0,008$ ). Anche l'eritema si riduceva significativamente, sia a giudizio del veterinario ( $P=0,0008$ ), che del proprietario ( $P=0,020$ ). Il cattivo odore cutaneo e la qualità di vita risultavano, infine, significativamente migliorati dal trattamento ( $P=0,029$  e  $P=0,042$ , rispettivamente). I risultati suggeriscono che l'applicazione topica di adelmidrol (2%) potrebbe utilmente coadiuvare la terapia di cani affetti da prurito allergico.

## INTRODUZIONE

Il prurito nel cane non è una diagnosi, ma un segno clinico in grado di compromettere la qualità della vita dell'animale e del suo proprietario<sup>1</sup> e rappresenta il motivo più comune che spinge il proprietario alla visita veterinaria.<sup>2</sup> Si associa a numerose malattie dermatologiche allergiche,<sup>3</sup> prima fra tutte la dermatite atopica,<sup>4</sup> ed evoca una serie di reazioni comportamentali (grattamento, mordicchiamento, leccamento, ecc.), che causano a loro volta sensitizzazione delle fibre nervose e, in ultima analisi, l'avvio di un *loop* di auto-amplificazione del prurito.<sup>5</sup> L'auto-traumatismo altera l'integrità cutanea, ne danneggia la funzione di barriera ed apre la strada a sovrainfezioni, ampliando lesioni e prurito.<sup>4,5</sup> Perché un trattamento antiprurito abbia successo, è necessario che sia in grado di interrompere questo circolo vizioso. Crescente è la mole di evidenze secondo cui i mastociti giocano un ruolo cruciale nella fisiopatologia del prurito,<sup>5,6</sup> tanto che queste cellule sono oggi considerate un promettente *target* per il trattamento del prurito cronico.<sup>7</sup> L'aumento del numero e l'iper-reattività dei mastociti cutanei accompagnano varie malattie dermatologiche pruriginose, come la dermatite atopica canina (DAC).<sup>8,9</sup> I mastociti cutanei sono di norma residenti nel derma papillare (in prossimità di vasi sanguigni, terminazioni nervose e follicoli piliferi)<sup>10</sup>, ma migrano verso l'epidermide durante condizioni allergico-infiammatorie, come la dermatite atopica, sia nell'uomo,<sup>11</sup> che nel cane.<sup>12</sup> Tale "superficializzazione", insieme all'espressione di uno specifico corredo recettoriale di tipo cannabinoidale, che risulta sovrappreso durante la DAC,<sup>13</sup> rappresentano i presupposti biologici per regolare la funzionalità di queste cellule mediante l'uso topico di agonisti di questi recettori. Adelmidrol è la denominazione comune internazionale di un derivato semisintetico dell'acido azelaico, sostanza naturalmente presente in prodotti vegetali e animali<sup>14</sup> e usata con successo, in medicina umana, per il trattamento di malattie dermatologiche infiammatorie (es. rosacea).<sup>15,16</sup> Per struttura e meccanismo d'azione, adelmidrol appartiene alla famiglia delle alihamidi, una classe di n-acil-lipidi ad effetto anti-infiammatorio ed anti-nocicettivo,<sup>17</sup> che agiscono tramite il controllo della degranolazione mastocitaria (meccanismo ALIA),<sup>18</sup> attraverso un meccanismo recettoriale di natura cannabimimetica.<sup>17,19</sup> In particolare, adelmidrol si è dimostrato attivo non solo nel ridurre la degranolazione,<sup>20</sup> ma anche nel prevenire l'aumento numerico dei mastociti cutanei sia in condizioni allergiche<sup>21</sup> che infiammatorie.<sup>22</sup> In medicina umana, l'uso topico di adelmidrol ha migliora-

F. Fabbrini<sup>a</sup>, F. Leone<sup>b</sup>

<sup>a</sup> DVM, Dipl CES Dermatologia, Clinica Veterinaria Papiniano, Viale Papiniano 50, 20123 Milano, Italy

<sup>b</sup> DVM, Clinica Veterinaria Adriatica, S.S. Adriatica Nord 50/1-2, 60019 Senigallia (AN), Italy

"Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione l'11/01/13 ed accettato per la pubblicazione dopo revisione l'08/04/13".

Gli Autori dichiarano di non aver alcun conflitto di interessi.

to sensibilmente segni e sintomi di dermatite atopica in età pediatrica.<sup>23</sup> In medicina veterinaria, è stato finora utilizzato con successo nel cane per ridurre l'infiammazione gengivale,<sup>24</sup> accelerare la cicatrizzazione di ferite aperte<sup>25</sup> e ridurre significativamente il pomfo allergico.<sup>21</sup> A differenza del capostipite delle aliamidi (palmitoiletanolamide),<sup>18,19</sup> adelmidrol possiede caratteristiche anfipatiche: è solubile sia in solventi acquosi che in solventi lipidici, cosa che lo rende particolarmente adatto all'uso topico.<sup>21</sup> In base a questi presupposti, il presente studio osservazionale si prefigge di valutare una formulazione ad uso topico, a base di adelmidrol (2%), nel controllo del prurito e lesioni correlate, in cani affetti da dermatite atopica.

## MATERIALI E METODI

### Disegno dello studio e animali

Lo studio è stato condotto con disegno osservazionale in aperto. Sono stati inclusi cani atopici con prurito persistente, riferiti nel corso del 2009 presso due cliniche veterinarie private, di referenza per la dermatologia. Non venivano posti limiti di età, razza, o sesso. Le condizioni da rispettare erano: (i) diagnosi di dermatite atopica,<sup>26</sup> (ii) presenza di prurito da almeno 4 settimane, (iii) assenza di ectoparassitosi, sovrainfezioni batteriche o fungine; (iv) buono stato di salute all'esame obiettivo generale. La diagnosi di DAC era formulata in base ad anamnesi, visita clinica, sintomatologia riferita dal proprietario, aderenza a criteri diagnostici *standard* ed esclusione di ectoparassitosi ed infezioni opportuniste concomitanti (tramite l'esecuzione di raschiati, esami citologici cutanei, auricolari e podali, oppure, tramite adeguati *trial* farmacologici anti-parassitari/antimicrobici). La presenza di malattie allergiche concomitanti (es. dermatite allergica alle pulci, DAP e reazione avversa al cibo, RAC) era definita dalla presenza di quadri clinici compatibili, dalla risposta alla profilassi antipulci continua e mantenuta ogni 3 settimane; a *trial* dietetici di eli-

minazione seguiti da recrudescenza della sintomatologia dopo reintroduzione delle diete di mantenimento. Se presenti, tali malattie erano tenute sotto controllo tramite l'uso di diete ipoallergeniche o costante profilassi antipulci ogni 3 settimane; pertanto la sintomatologia presente era da ritenersi ascrivibile alla sola DAC. Ciascun caso veniva incluso solo dopo aver ottenuto il consenso informato da parte del proprietario.

### Trattamento

I soggetti inclusi venivano trattati dal proprietario due volte al giorno per 30 giorni con una formulazione topica contenente adelmidrol (2%) (Retopix®, Innovet Italia), applicata sulle aree interessate da prurito, in ragione di una goccia di fluido per cm<sup>2</sup> di cute da trattare. Nessun'altra terapia era consentita per l'intera durata dello studio, eccezion fatta per i seguenti trattamenti: shampooterapia, profilassi antipulci e supplementi vitaminici, ammessi solo a patto che fossero in uso da almeno tre mesi precedenti l'inclusione e non venissero modificati durante lo studio.

### Valutazione del prurito, della qualità di vita e della condizione di cute e mantello da parte del proprietario

Ciascun soggetto veniva valutato dal proprietario al momento dell'inclusione (visita iniziale, T0) e al termine del periodo di studio (visita finale, T30). Durante ciascuna visita, il proprietario compilava un semplice questionario di 7 domande, riguardante il prurito, le condizioni di cute e mantello (seborrea, cattivo odore e alopecia), e la qualità di vita del proprio cane (*Quality of Life, QoL*). La risposta a ciascuna domanda era basata sulla scala analogica visuale VAS (*Visual Analogue Scale*). Brevemente, il proprietario, dopo aver letto la domanda, apponeva una croce su un segmento lungo 10 cm, nella posizione che riteneva più appropriata per indicare il proprio giudizio. Agli estremi di ciascun segmento da 10 cm venivano indicati due "descrittori" (Tab. 1).

TABELLA I  
Questionario a 7 domande con risposta VAS per il proprietario

Domanda		"Descrittori" riportati all'estremità del segmento di 10 cm		
A	Come giudica il prurito del suo animale? (considerando l'intensità e/o la frequenza con cui si lecca, si mordicchia, e si gratta)	Assente	-	Molto intenso
B	A suo avviso, qual è la percentuale del corpo del suo cane colpita dal prurito?	0%	-	100%
C	Come giudica la qualità di vita del suo animale?	Molto buona	-	Molto scarsa
D	Secondo lei, com'è il colore della pelle del suo cane?	Normale	-	Molto arrossato
E	La cute del suo cane si presenta grassa/oleosa (seborrea)?	Normale	-	Molto oleosa
F	Che odore emana la cute del suo cane?	Normale	-	Molto cattivo
G	Come giudica il mantello del suo cane?	Fitto	-	Rado, alopecico

### Valutazione dei segni clinici da parte del veterinario

Alla visita iniziale (T0), intermedia (T15, cioè dopo 15 giorni di trattamento) e finale (T30), il veterinario valutava la gravità di tre segni cutanei: (a) eritema, (b) lichenificazione, (c) escoriazione, attribuendo a ciascun segno un punteggio compreso tra 0 e 3, in base alla seguente scala ordinale: 0 = nessun segno; 1 = segno di entità lieve; 2 = segno di entità moderata; 3 = segno di entità grave.

Nel corso della prima visita, il veterinario registrava anche la distribuzione delle lesioni cutanee, classificandole come (a) localizzate, (b) generalizzate, in base ad un criterio precedentemente descritto.<sup>27</sup> In breve, si definivano localizzate le lesioni di pododermatite con o senza dermatite facciale, e quelle limitate alla parte ventrale dell'addome. Tutte le altre distribuzioni venivano considerate generalizzate.

### Analisi statistica

La variabile primaria era il miglioramento del prurito in funzione del trattamento. Tale modifica veniva espressa sia come riduzione percentuale rispetto al valore basale, che come miglioramento minimo del 50% (rapporto tra il numero di casi in cui il prurito migliorava di oltre il 50% rispetto al numero totale dei casi), coerentemente con precedenti studi.<sup>28</sup> I dati relativi al grado di eritema, escoriazione e lichenificazione, essendo rilevati mediante scale ordinali non continue e presentando una distribuzione non normale, sono stati analizzati mediante test statistici non parametrici (test di Friedman per l'analisi longitudinale gene-

rale, con correzione del Bonferroni per l'analisi post-hoc). Per i dati relativi ai parametri rilevati dal proprietario su scala VAS, ci si è avvalsi del test t di Student per dati appaiati (inizio e fine trattamento). Tutte le analisi venivano condotte usando il software "SAS 9.2 per Windows" (SAS Institute Inc., North Carolina USA). I dati sono forniti come media  $\pm$  ES (errore standard) e  $\Delta$ , cioè differenza media dei valori prima-dopo nei singoli soggetti. Il valore di significatività statistica viene fissato a  $P < 0,05$ , l'intervallo di confidenza (IC) al 95%. Per i parametri rilevati su scala ordinale e analizzati con test non parametrico, è riportata anche la mediana.

## RISULTATI

### Animali

Dei 19 casi di prurito inizialmente inclusi, 6 vengono esclusi per ectoparassitosi o sospette complicanze infettive. Dei 13 cani rimanenti, 9 sono maschi (8 interi e 1 castrato) e 4 femmine (3 intere e 1 sterilizzata). L'età è compresa tra 1 anno e 9 anni (media: 3 anni e 4 mesi) e il peso medio è di 12,5 kg (range: 5 - 40 Kg). In tre soggetti, la diagnosi di DAC risulta concomitante a RAC e, in uno di questi, anche a DAP. Secondo il veterinario, il coinvolgimento cutaneo risulta generalizzato nell'85% del campione (11/13) e localizzato nel restante 15% (2/13). Ciò è in accordo con il giudizio del proprietario, secondo cui la percentuale di superficie corporea interessata dal prurito è, rispettivamente, del 9 e 19% nei due

TABELLA 2  
Principali caratteristiche dei soggetti in studio

Razza	Età (aa, mm)	Peso (Kg)	Stato riproduttivo	Diagnosi	Distribuzione prurito (veterinario)	% superf. corp. con prurito (proprietario)
West Highland White Terrier	3	6	Fs	DAC+RAC	G	30
Bulldog Inglese	3	30	M	DAC+RAC	G	50
Meticcio Jack Russell Terrier	3,5	6	Mc	DAC stagionale (*)	G	60
Labrador	9	40	M	DAC+RAC+DAP	G	91
Meticcio	7	5	F	DAC	G	48
Meticcio	2,6	6	M	DAC	G	31
Bulldog Francese	2	9	M	DAC	G	51
Jack Russell Terrier	1	8	M	DAC	G	68
Pincher	2	5	M	DAC	L	19
Meticcio	3	7	F	DAC	L	9
Meticcio	2	5	M	DAC	G	33
West Highland White Terrier	3	10	M	DAC	G	72
Boxer	2	25	F	DAC	G	35

DAC=Dermatite Atopica Canina; RAC=Reazione Avversa al Cibo; DAP=Dermatite Allergica al morso di Pulce; L=localizzata; G=generalizzata.

(\*) Lo studio è stato eseguito in primavera, in piena stagione allergenica per il paziente.

casi considerati a distribuzione localizzata dal veterinario, mentre supera il 30% in tutti gli altri casi in studio. In particolare, l'estensione del prurito così come valutata dal proprietario, risulta inferiore al 50% della superficie corporea in 7 casi su 13 (54%) e superiore al 50% nei restanti 6 casi (46%). Le principali caratteristiche dei soggetti in studio sono riportate in tabella 2. In nessuno dei casi si registra alcun effetto avverso durante tutto il periodo di trattamento.

**Valutazione del proprietario**

**A) Effetto dell'adelmidrol sul prurito**

Al termine dello studio, l'intensità media del prurito si riduce del 30% ( $8,2 \pm 0,6$  a T0 vs  $5,7 \pm 1,1$  a T30.  $\Delta=2,5$ ; IC=0,9-4,0; P=0,008; Fig. 1). In 3 casi su 13 (23%) il punteggio assegnato al prurito al

termine dello studio cade all'interno del cosiddetto "range di normalità" per il prurito (0-1,9), cioè il livello al quale la maggior parte dei proprietari considera che il prurito non rappresenti un problema per il proprio cane.<sup>29</sup> Inoltre, nel 34% dei casi (5/13), il valore registrato a fine studio è inferiore di oltre il 50% rispetto a quello di inizio studio.

Nessuna differenza significativa nella riduzione dell'intensità del prurito viene evidenziata analizzando i due gruppi con estensione del sintomo su una superficie rispettivamente maggiore o minore del 50% del corpo. L'estensione del prurito (intesa come percentuale della superficie corporea interessata) risulta ridursi del 24% in seguito al trattamento, ma la differenza non raggiunge la significatività statistica (P=0,21).

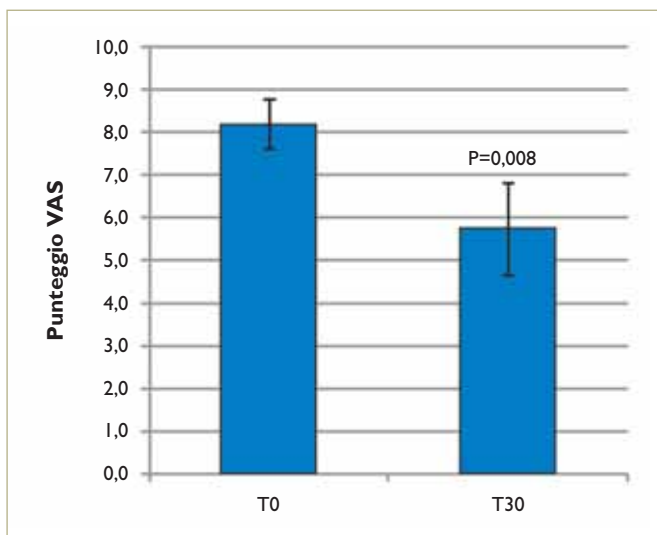


FIGURA 1 - Riduzione dell'intensità del prurito in seguito all'applicazione di adelmidrol. Il valore di P si riferisce alla significatività della riduzione rispetto al valore basale (T0).

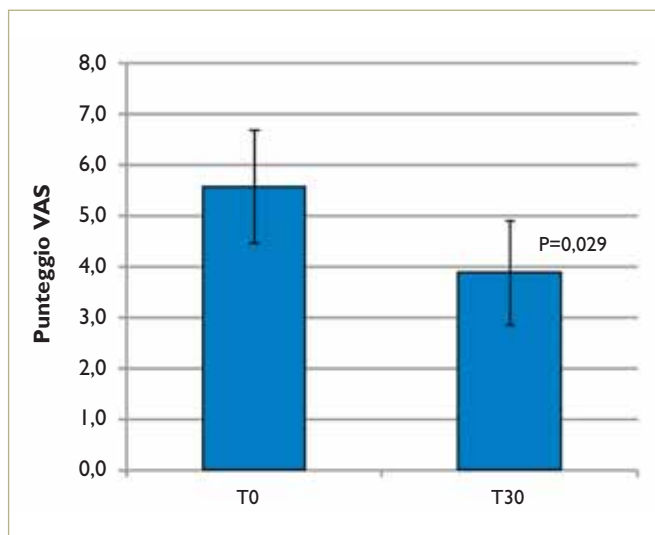


FIGURA 3 - Effetto dell'applicazione di adelmidrol sul cattivo odore cutaneo, come percepito dal proprietario. Il valore di P si riferisce alla significatività della riduzione rispetto al valore basale (T0).

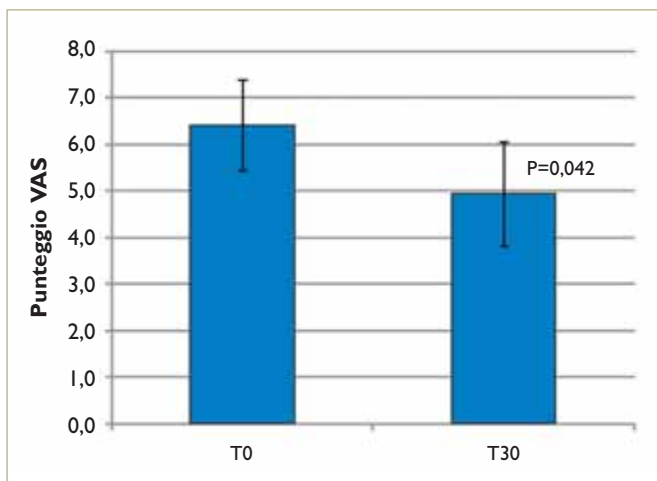


FIGURA 2 - Effetto dell'applicazione di adelmidrol sulla qualità di vita (Quality of Life, QoL), come percepita dal proprietario. Il valore di P si riferisce alla significatività della riduzione rispetto al valore basale (T0).

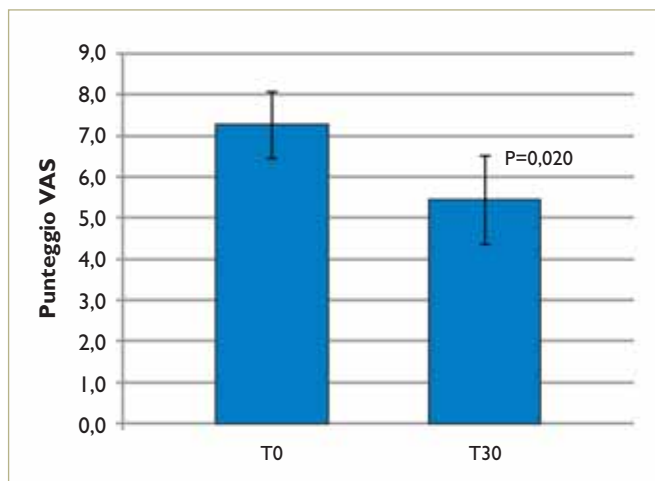


FIGURA 4 - Effetto dell'applicazione di adelmidrol sull'eritema, come percepito dal proprietario (arrossamento cutaneo). Il valore di P si riferisce alla significatività della riduzione rispetto al valore basale (T0).



FIGURA 5 - Cane meticcio femmina di 7 anni, con diagnosi di DAC. **A)** Regione ventrale dell'addome, così come si presentava a T0. Evidente eritema. **B)** Dopo 30 giorni di trattamento topico (T30), è visibile un marcato miglioramento dell'eritema.

**B) Effetto dell'adelmidrol sulla QoL e lo stato di cute e mantello**

Al termine dello studio, la QoL migliora del 23% ( $6,4 \pm 1,0$  a T0 vs  $4,9 \pm 1,1$  a T30.  $\Delta=1,5$ ; IC=0,2-2,7;  $P=0,042$ ) (Fig. 2) e il cattivo odore della cute diminuisce del 30% ( $5,6 \pm 1,1$  a T0 vs  $3,9 \pm 1,0$  a T30.  $\Delta=1,7$ ; IC=0,4-3,0;  $P=0,029$ ) (Fig. 3).

La riduzione del grado di alopecia e seborrea in seguito al trattamento, pur attestandosi intorno al 20%, non raggiunge la significatività statistica.

L'andamento dell'eritema così come valutato dal proprietario (arrossamento cutaneo) presenta una riduzione media del 25% al termine dello studio ( $7,3 \pm 0,8$  a T0 vs  $5,4 \pm 1,1$  a T30;  $\Delta=1,8$ ; IC=0,5-3,2;  $P=0,020$ ) (Fig. 4).

La Figura 5 illustra un caso esemplificativo di riduzione dell'eritema in seguito al trattamento in studio.

**Valutazione del veterinario**

**Effetto dell'adelmidrol sui segni clinici**

A differenza delle lesioni secondarie (escoriazione e lichenificazione), la cui riduzione non raggiunge la significatività statistica, l'eritema si riduce del 22% già dopo i primi 15 giorni di trattamento (Fig. 6), con un valore di mediana che passa da 3 a 2 punti sulla scala 0-3 (media  $2,8 \pm 0,1$  a T0 vs  $2,2 \pm 0,2$  a T15.  $\Delta=0,6$ ; IC=0,3-1,0;  $P=0,031$ ).

La riduzione raggiunge il 35% al termine dello studio (media  $2,8 \pm 0,1$  a T0 vs  $1,8 \pm 0,3$  a T30.  $\Delta=1,0$ ; IC=0,5-1,5) con una significatività globale di  $P=0,0008$ ) (Fig. 7).



FIGURA 6 - Boxer femmina di 2 anni con diagnosi di DAC. **A)** Regione ventrale del collo a T0. Si notino le lesioni dermatologiche, eritema in particolare. **B)** Dopo 15 giorni di trattamento topico (T15) si osserva evidente remissione delle lesioni dermatologiche. **C)** Spazi interdigitali dorsali della zampa anteriore dello stesso soggetto, come si presentavano a T0. Grave eritema. **D)** Stesse lesioni a T15. Si noti la riduzione dell'eritema.

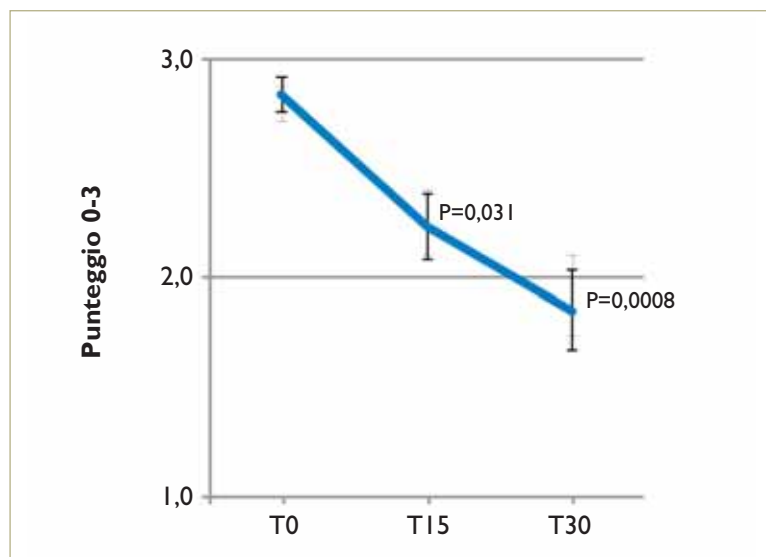


FIGURA 7 - Riduzione dell'eritema in seguito all'applicazione di adelmidrol, così come determinata dal veterinario su scala ordinale 0-3. I valori di P si riferiscono alla significatività della riduzione rispetto al valore basale (T0).

## DISCUSSIONE

Nel presente studio osservazionale, il trattamento topico per 30 giorni (4 settimane circa) con un preparato topico contenente adelmidrol al 2% ha migliorato la condizione clinica di 13 cani di proprietà affetti da prurito associato a DAC. Il disegno osservazionale è stato preferito al fine di adattarsi il più possibile alle condizioni cliniche normalmente incontrate dal veterinario nella pratica quotidiana. A differenza dello studio controllato randomizzato, estremamente rigoroso sul piano della correttezza "interna", lo studio osservazionale, infatti, massimizza la validità "esterna", ovvero l'applicabilità dei risultati alla realtà clinica. Ciò deriva dalle caratteristiche stesse dello studio osservazionale: (a) il prodotto in studio viene utilizzato secondo le indicazioni d'uso del produttore ed è parte della normale pratica clinica; (b) la decisione di raccomandare il prodotto al singolo soggetto è del tutto indipendente da quella di includere il soggetto stesso nello studio; i soggetti non sono, perciò, selezionati, ma provengono dalla pratica clinica quotidiana; (c) le procedure diagnostiche e valutative corrispondono alla pratica clinica corrente.

Il presente studio osservazionale ha consentito di dimostrare che l'applicazione topica di adelmidrol riduce in modo statisticamente significativo il prurito associato a DAC, consentendo a quasi un quarto del campione di rientrare nel cosiddetto "range di normalità" per il prurito (punteggio 0-1,9), cioè l'intervallo in cui si trovano i cani non affetti da malattie pruriginose.<sup>29</sup> Nei trial finora pubblicati non è facile trovare la percentuale dei casi il cui prurito, al termine della terapia, rientri nei cosiddetti "valori normali", ma una recente review sistematica riporta risultati compresi tra il 10% e il 40% per i cortiso-

nici topici,<sup>30</sup> paragonabili, dunque, a quanto qui ottenuto con l'applicazione di adelmidrol (23%).

L'entità della riduzione media osservata nel presente studio (2,5 punti) risulta inferiore a quanto riportato in una precedente indagine (4,4 punti).<sup>29</sup> Ci sono, però, alcune importanti considerazioni da fare: la prima riguarda la numerosità (nettamente minore nel presente studio); la seconda, la diagnosi (solo DAC nel nostro studio, malattie dermatologiche sia allergiche che parassitarie/batteriche in quello di confronto); la terza, il punteggio medio del prurito ad inizio studio, che era sensibilmente più alto nel nostro caso (9,3 punti) rispetto al valore riportato nello studio di confronto (6,4 punti nei soggetti con DAC).<sup>29</sup>

È dunque possibile ipotizzare che la scarsa numerosità del campione e la gravità del prurito all'inclusione siano responsabili, almeno in parte, dell'apparente minor efficacia dell'adelmidrol nel ridurre la sintomatologia pruriginosa. È in ogni caso interessante notare che la riduzione percentuale del prurito in seguito al trattamento (-34% rispetto al valore basale) è paragonabile a quanto riportato in letteratura in seguito a diversi altri trattamenti topici (Tab. 3).<sup>31-36</sup> In particolare, l'effetto sul prurito esercitato dall'adelmidrol è dello stesso ordine di grandezza di quello osservato in recenti indagini con idrocortisone aceponato (30-39% di riduzione dopo 4 settimane)<sup>31,32</sup>, e di poco inferiore a quanto emerso in un paio di precedenti studi che usavano preparati cortisonici,<sup>33,34</sup> uno dei quali, però, privo di significatività statistica.<sup>33</sup>

Nella presente indagine, il 34% dei soggetti ha risposto al trattamento a base di adelmidrol, con una riduzione del prurito  $\geq 50\%$ . Come si vede confrontando i dati provenienti da precedenti studi (Tab. 3), tale percentuale è paragonabile a quanto finora ottenuto dopo trattamento per 4 settimane con tacrolimus<sup>27</sup> o idrocortisone aceponato.<sup>31</sup> In particolare, quest'ultimo studio registrava un marcato aumento della percentuale di pazienti con miglioramento superiore al 50% in seguito al prolungamento della terapia da 4 a 12 settimane.<sup>31</sup> È, pertanto, ipotizzabile che l'uso di adelmidrol per periodi superiori alle 4 settimane porti ad analoghi potenziamenti dell'effetto antiprurito. Ulteriori studi sono necessari per verificare l'ipotesi.

In virtù della natura osservazionale, il presente studio manca di un gruppo di controllo. Ciononostante, è interessante osservare che in studi condotti con disegno controllato, la percentuale di cani trattati con placebo che registra miglioramenti  $\geq 50\%$  si aggira intorno a valori più bassi rispetto a quelli osservati nella nostra indagine.<sup>32-34,37</sup>

Come riportato nelle Figure 4 e 7, il trattamento topico con adelmidrol ha anche ridotto significativamente l'eritema. Secondo il giudizio del veterinario, tale riduzione si manifesta dopo soli 15 giorni di trattamento. L'eritema è una lesione dermatologica primaria, che dipende dalla vasodilatazio-

**TABELLA 3**  
**Riduzione del prurito associato a DAC, così come valutato dal proprietario in precedenti studi: principali risultati, in ordine cronologico, ottenuti in seguito all'uso di trattamenti topici**

Diagnosi	Trattamento (N trattati)	Posologia	Durata terapia in sett.	Misura del prurito	Riduzione % rispetto al basale	Pazienti (%) con riduzione $\geq 50\%$	Rif
Dermatite pruriginosa infiammatoria di nota o sospetta origine allergica	Triamcinolone 0,015% Spray (N=103 di cui N=83 DAC)	Nebulizzazioni: 2v/di 1 <sup>a</sup> sett 1v/di 2 <sup>a</sup> sett gg alterni 3 <sup>a</sup> e 4 <sup>a</sup> sett	4	Scala a 6 punti (0-5)	~63% (NS)	ND	DeBoer et al., 2002 <sup>33</sup>
DAC	Tacrolimus 0,3% (N=8)	1 v/di, 0,1 ml/kg (dose max)	4	Scala a 6 punti (0-5)	0%	ND	Marsella et al., 2002 <sup>35</sup>
DAC	Tacrolimus 0,1% (N=12)	1 v/di, 0,1 ml/kg (dose max)	4	CADESI modificata	ND	41%	Marsella et al., 2004 <sup>27</sup>
Prurito allergico o idiopatico	Shampoo antiprurito in vasca idromassaggio (N=22)	1 v/sett	8	VAS da 10 cm	ND	38,7% (25% solo shampoo) <sup>§</sup>	Löflath et al., 2007 <sup>36</sup>
DAC	Idrocortisone aceponato 0,0584% (N=10)	1 spray/di x 7 gg, poi 1 spray gg alterni x altri 7 gg	2	Scala a 6 punti (0-5)	49,2%	ND	Bryden et al., 2008 <sup>34</sup>
DAC	Idrocortisone aceponato 0,0584% (N=16)	1v/di; 2 spray/100 cm <sup>2</sup> cute	4	VAS da 14 cm	38,8%	46,7%	Nuttall et al., 2009 <sup>33</sup>
DAC	Idrocortisone aceponato 0,0584% (N=24)	1v/di; 2 spray/100 cm <sup>2</sup> cute	4 8 12	VAS da 10 cm	~30% ~33% ~35%	33,3% 62,5% 66,6%	Nuttall et al., 2012 <sup>31</sup>

CADESI = indice di estensione e gravità della dermatite atopica del cane (*Canine Atopic Dermatitis Extension and Severity Index*); ND = dato non disponibile; NS = dato non significativo; sett = settimana; v = volta; VAS = visual analogue scale (scala analogica visiva); ~ = dato non riportato nell'articolo, calcolato in base a grafico; § = misura registrata 24 h dopo la shampooterapia.

ne dei capillari e rappresenta uno dei segni principali della DAC.<sup>38</sup> I mastociti cutanei, una volta attivati, sono noti liberare numerosi mediatori (es istamina, triptasi, *vascular endothelial growth factor* VEGF),<sup>39,40</sup> capaci non solo di aumentare la permeabilità vascolare, ma anche di attivare il cosiddetto "riflesso assonico periferico": una sorta di circolo vizioso alla base del binomio prurito-eritema, in cui la liberazione antidromica di neuropeptidi (es. sostanza P) dalle fibre nervose attiva i mastociti locali, ne induce il rilascio di sostanze ad effetto sia vasodilatatorio (eritema) che neurosensitizzante (prurito), che a loro volta stimolano ulteriormente il rilascio antidromico di neuromediatori.<sup>41</sup> Non sorprende, dunque, che l'applicazione di adelmidrol, modulando il comportamento dei mastociti cutanei,<sup>18-20</sup> abbia consentito di ridurre anche l'eritema, oltre al prurito.

L'osservazione circa la minore intensità del cattivo odore cutaneo, può essere anch'essa interpretata servendosi della medesima chiave di lettura: il circolo vizioso prurito-infiammazione-grattamento provoca alterazioni della barriera epidermica,<sup>42</sup> cui il tessuto risponde con una serie di modifiche quali-quantitative del metabolismo lipidico, al fine di preservare/ripristinare la funzionalità di barriera.<sup>43</sup> È presumibile che l'interruzione di tale circolo da parte dell'adelmidrol, verosimilmente attuata tramite la modulazione mastocitaria, abbia normalizzato

il metabolismo lipidico epidermico e, con esso, la produzione di acidi grassi volatili, notoriamente responsabili dell'odore sgradevole della cute.<sup>44</sup> Il miglioramento della QoL rilevato dal proprietario, non fa che rispecchiare la riduzione degli altri segni sopra discussi. È verosimile che la riduzione del prurito concorra in misura maggiore alla percezione di una migliore QoL, rispetto al miglioramento degli altri parametri. È, infatti, noto che la gravità del prurito è inversamente correlata alla QoL<sup>1</sup> ed è uno dei sintomi che più negativamente incide sul benessere dell'animale e del suo proprietario.<sup>45</sup>

Un precedente studio dimostra che anche l'uso di cortisonici topici migliora la QoL dei cani affetti da DAC,<sup>46</sup> ma il dato viene espresso come differenza rispetto al gruppo placebo, e non è, dunque, possibile effettuare paragoni con quanto rilevato nella nostra indagine.

L'impatto del prurito sulla QoL del paziente e del suo proprietario è spesso tale da richiedere interventi sintomatici immediati. Oggi, tali interventi si identificano per la massima parte nell'uso dei cortisonici. Pur agendo con elevata efficienza e rapidità,<sup>47</sup> spesso questi farmaci comportano effetti collaterali (dose e tempo-dipendenti) che, sebbene con frequenza e gravità inferiore, possono presentarsi anche in seguito ad uso topico. Ad esempio, l'applicazione locale di cortisonici può provocare atrofia e fragilità cutanea,<sup>33</sup> formazione di come-

doni e cisti follicolari superficiali,<sup>47</sup> temporanea soppressione dell'asse ipofisi-surrenale,<sup>48,49</sup> ed iperadrenocorticismo iatrogeno,<sup>50</sup> oltre ad essere controindicata nel caso di concomitanti infezioni cutanee (es. piodermiti).<sup>47</sup> Per questo, le più moderne linee guida per la gestione della DAC raccomandano, oggi, di riservare l'uso dei cortisonici orali alle fasi di grave riacutizzazione con prurito generalizzato e, quelli topici, alle forme localizzate (sia in fase acuta che cronica), adattando frequenza e durata delle applicazioni alla gravità dei segni clinici.<sup>47,51</sup> Nell'ambito di questo panorama, disporre di uno strumento aggiuntivo, da usare per via topica, in associazione alle terapie tradizionali, o anche in loro sostituzione durante le fasi meno gravi della malattia, può rappresentare un importante vantaggio nella gestione del paziente DAC. Anche in considerazione dell'assenza di effetti collaterali, osservata in pazienti pediatrici con dermatite atopica, dopo applicazione di adelmidrol (2%) per 4 settimane.<sup>23</sup> In conclusione, il presente studio osservazionale, pur con tutti i limiti intrinseci (es. disegno in aperto), suggerisce che il trattamento topico con adelmidrol possa rappresentare un promettente ausilio nella gestione del cane con prurito associato a DAC, anche a localizzazione generalizzata (in quasi metà del campione si registrava la presenza di prurito in oltre il 50% della superficie corporea). Studi controllati sono auspicabili per confermare i dati di efficacia e sicurezza raccolti nella presente indagine osservazionale.

### RINGRAZIAMENTI

Gli autori desiderano ringraziare Innovet Italia srl per aver fornito il prodotto utilizzato nel presente studio. Un particolare ringraziamento al Prof. Carlo Schievano (Università di Padova) per la preziosa assistenza statistica.

### Parole chiave

*Cane, prurito, dermatite atopica, adelmidrol, aliamidi.*

## ■ Topical adelmidrol (2%) in the management of pruritus associated with atopic dermatitis in dogs - An observational study

### Summary

Pruritus is associated with several disorders and its diagnosis and management present a challenge for the veterinarian. Cutaneous mast cells play a key role in the pathophysiology of pruritus. Aliamides are a class of acylethanolamides able to down-modulate mast cell degranulation. The aim of the present observational study was to evaluate the efficacy of a topical formulation containing the aliamide adelmidrol (2%) against allergic pruritus in dogs. Privately-owned dogs with atopic dermatitis and pruritus lasting longer than 4 weeks were included and treated twice daily for 30 days with the studied formulation. Three visits were performed at day 0, 15 and 30. During each visit, the veterinarian evaluated the dermatological signs (erythema, excoriation and lichenification) scored on a 0-3 scale. The owner was asked to answer a 7-item questionnaire on a VAS scale on the following items: severity and extension of pruritus, skin redness, hair coat quality and its greasiness, body odor and quality of life. The main variable was pruritus. Statistical analysis was performed using the Friedman's and Student's t test, depending on the distribution of data. In dogs completing the study (n=13) there was a statistically significant decrease in pruritus severity (P=0.008). Erythema also significantly decreased, both on owner (P=0.020) and veterinarian assessment (P=0.0008). Finally, body odor and quality of life were both significantly improved at the end of the treatment (P=0.029 and P=0.042, respectively). The results suggest that topically applied adelmidrol (2%) may be a useful therapeutic adjunct in the management of allergic pruritus in dogs.

### Key words

*Dogs, pruritus, atopic dermatitis, adelmidrol, aliamides.*

### BIBLIOGRAFIA

1. Noli C, Minafò G, Galzerano M. Quality of life of dogs with skin diseases and their owners. Part 1: development and validation of a questionnaire. *Veterinary Dermatology* 22:335-343, 2011.
2. Hill PB, Lo A, Eden CA, et al. Survey of the prevalence, diagnosis and treatment of dermatological conditions in small animals in general practice. *Veterinary Record* 158:533-539, 2006.
3. Bruet V, Bourdeau PJ, Roussel A, et al. Characterization of pruritus in canine atopic dermatitis, flea bite hypersensitivity and flea infestation and its role in diagnosis. *Veterinary Dermatology* 23:487-493, 2012.
4. Miller WH, Griffin CE, Campbell KL. Hypersensitivity Disorders. In: *Muller & Kirk's Small Animal Dermatology*. 7th edn. Philadelphia:W.B. Saunders, 2013, pp. 363-431.
5. Metz M, Grundmann S, Stander S. Pruritus: an overview of current concepts. *Veterinary Dermatology* 22:121-131, 2011.
6. Arck P, Paus R. From the brain-skin connection: the neuroendocrine-immune misalliance of stress and itch. *Neuroimmunomodulation* 13:347-356, 2006.
7. Brown JM, Wilson TM, Metcalfe DD. The mast cell and allergic diseases: role in pathogenesis and implications for therapy. *Clinical and Experimental Allergy* 38:4-18, 2008.
8. de Mora F, Puigdemont A, Torres R. The role of mast cells in atopy: what can we learn from canine models? A thorough review of the biology of mast cells in canine and human systems. *British Journal of Dermatology* 155:1109-1123, 2006.
9. Abramo F, Albanese F, Miragliotta V, et al. Skin mast cells and endogenous fatty acid amides in canine atopic dermatitis: a pilot study. 26th Annual Meeting of the European Society of Veterinary Pathology, Dubrovnik, 2008, p.45.



10. Maurer M, Theoharides T, Granstein RD, et al. What is the physiological function of mast cells? *Experimental Dermatology* 12:886-910, 2003.
11. Groneberg DA, Bester C, Grutzkau A, et al. Mast cells and vasculature in atopic dermatitis – potential stimulus of neoangiogenesis. *Allergy* 60:90-97, 2005.
12. Beningo KE, Scott DW, Erb HN. Subepidermal linear alignment of mast cells in inflammatory dermatoses of the dog. *Veterinary Dermatology* 11:13-16, 2000.
13. Campora L, Miragliotta V, Ricci E, et al., Cannabinoid receptor type 1 and 2 expression in the skin of healthy dogs and dogs with atopic dermatitis. *American Journal of Veterinary Research* 73:988-995, 2012.
14. Bonner MW, Benson P, James W. Topical antibiotics in dermatology. In: Freedberg IM, Elsen AZ, Wolf FK et al, editors. *Dermatology in general medicine*. 5th edn. New York: McGraw-Hill, 1999, pp. 2733-2734.
15. Irajji F, Sadeghinia A, Shahmoradi Z, et al. Efficacy of topical azelaic acid gel in the treatment of mild-moderate acne vulgaris, *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology* 73:94-96, 2007.
16. Del Rosso JQ, Bruce S, Jarratt M, et al. Efficacy of topical azelaic acid (AzA) gel 15% plus oral doxycycline 40 mg versus metronidazole gel 1% plus oral doxycycline 40 mg in mild-to-moderate papulopustular rosacea. *The Journal of Drugs in Dermatology* 9:607-613, 2010.
17. Noli C, Miolo A. Aliamidi in *Dermatologia Veterinaria*. Review delle evidenze pre-cliniche e cliniche. *Veterinaria* 26:9-19, 2012.
18. Cerrato S, Brazis P, Miolo A, et al. Effects of palmitoylethanolamide on immunological induced histamine, PGD2 and TNF $\alpha$  release from canine skin mast cells. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 133:9-15, 2010.
19. Re G, Barbero R, Miolo A, et al. Palmitoylethanolamide, endocannabinoids and related cannabimimetic compounds in protection against tissue inflammation and pain: potential use in companion animals. *The Veterinary Journal* 173:23-32, 2007.
20. Abramo F, Salluzzi D, Leotta R, et al. Mast cell morphometry and densitometry in experimental skin wounds treated with a gel containing adelmidrol: a placebo controlled study. *Wounds* 20:149-157, 2008.
21. Cerrato S, Brazis P, della Valle MF, et al. Inhibitory effect of topical Adelmidrol on antigen-induced skin wheal and mast cell behavior in a canine model of allergic dermatitis. *BMC Veterinary Research* 8:230, 2012.
22. De Filippis D, D'Amico A, Cinelli MP, et al. Adelmidrol, a palmitoylethanolamide analog, reduces chronic inflammation in a carrageenin-granuloma model in rats. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 13: 1086-1095, 2009.
23. Pulvirenti N, Nasca MR, Micali G. Topical adelmidrol 2% emulsion, a novel aliamide, in the treatment of mild atopic dermatitis in pediatric subjects: a pilot study. *Acta Dermatovenerologica Croatica* 15:80-83, 2007.
24. Bonello D, Squarzone P. Effect of a mucoadhesive gel and dental scaling on gingivitis in dogs. *Journal of Veterinary Dentistry* 25:28-32, 2008.
25. Mantis P, Lloyd DH, Pfeiffer D, et al. Assessment of the effect of an aliamide-containing topical gel by evaluation of the reduction of wound volume measured by High Resolution Ultrasound Biomicroscopy. *Wounds* 19:113-119, 2007.
26. Prélaud P, Guaguère E, Alhaidari Z, et al. Re-evaluation of diagnostic criteria of canine atopic dermatitis. *Revue de Médecine Vétérinaire* 149:1057-1064, 1998.
27. 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. *Veterinary Dermatology* 15:294-303, 2004.
28. Olivry T, Rivierre C, Jackson HA, et al. Cyclosporine decreases skin lesions and pruritus in dogs with atopic dermatitis: a blinded randomized prednisolone-controlled trial. *Veterinary Dermatology* 13:77-87, 2002.
29. Rybnicek J, Lau-Gillard PJ, Harvey R, et al. Further validation of a pruritus severity scale for use in dogs. *Veterinary Dermatology* 20:115-22, 2009.
30. Olivry T, Bizikova P. A systematic review of randomized controlled trials for prevention or treatment of atopic dermatitis in dogs: 2008-2011 update. *Veterinary Dermatology* 24:97-e26, 2013.
31. Nuttall TJ, McEwan NA, Bensignor E, et al. Comparable efficacy of a topical 0.0584% hydrocortisone aceponate spray and oral ciclosporin in treating canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 23:4-10, e1-2, 2012.
32. Nuttall T, Mueller R, Bensignor E, et al. Efficacy of a 0.0584% hydrocortisone aceponate spray in the management of canine atopic dermatitis: a randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Veterinary Dermatology* 20:191-198, 2009.
33. DeBoer DJ, Schafer JH, Salsbury CS et al. Multiple-center study of reduced-concentration triamcinolone topical solution for the treatment of dogs with known or suspected allergic pruritus. *American Journal of Veterinary Research* 63:408-413, 2002.
34. Bryden SL, Burrows AK, Reme AC et al. Efficacy of a 0.0584% hydrocortisone aceponate spray (Cortavance) for the management of pedal pruritus in atopic dogs: a pilot study. *Veterinary Dermatology* 19(Suppl. 1):40-41, 2008.
35. Marsella R, Nicklin CF. Investigation on the use of 0.3% tacrolimus lotion for canine atopic dermatitis: a pilot study. *Veterinary Dermatology* 13:203-210, 2002.
36. Löfth A, von Voigts-Rhetz A, Jaeger K, et al. The efficacy of a commercial shampoo and whirlpooling in the treatment of canine pruritus - a double-blinded, randomized, placebo-controlled study. *Veterinary Dermatology* 18:427-431, 2007.
37. 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. *Veterinary Dermatology* 13:131-139, 2002.
38. Griffin CE, DeBoer DJ. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIV): clinical manifestations of canine atopic dermatitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 81:255-269, 2001.
39. Steinhoff M, Steinhoff A, Homey B, et al. Role of vasculature in atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 118:190-197, 2006.
40. Kunder CA, St John AL, Abraham SN. Mast cell modulation of the vascular and lymphatic endothelium. *Blood* 118:5383-5393, 2011.
41. Jarvikallio A, Harvima IT, Naukkarinen A. Mast cells, nerves and neuropeptides in atopic dermatitis and nummular eczema. *Archives of Dermatological Research* 295:2-7, 2003.
42. Marsella R, Samuelson D. Unravelling the skin barrier: a new paradigm for atopic dermatitis and house dust mites. *Veterinary Dermatology* 20:533-540, 2009.
43. Feingold KR. Thematic review series: skin lipids. The role of epidermal lipids in cutaneous permeability barrier homeostasis. *Journal of Lipid Research* 48:2531-2546, 2007.
44. Zouboulis CC, Baron JM, Böhm M, et al. Frontiers in sebaceous gland biology and pathology. *Experimental Dermatology* 17:542-551, 2008.
45. Noli C, Colombo S, Cornegiani 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. *Veterinary Dermatology* 22:344-351, 2011.
46. Ahlstrom LA, Mason KV, Mills PC. Barazone decreases skin lesions and pruritus and increases quality of life in dogs with atopic dermatitis: a randomized, blinded, placebo-controlled trial. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 33:573-82, 2010.
47. Olivry T, Foster AP, Mueller RS, et al. Interventions for atopic dermatitis in dogs: a systematic review of randomized controlled trials. *Veterinary Dermatology* 21: 4-22, 2010.
48. Zenoble RD, Kempainen RJ. Adrenocortical suppression by topically applied corticosteroids in healthy dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 191:685-688, 1987.
49. Moriello KA, Fehrer-Sawyer SL, et al. Adrenocortical suppression associated with topical otic administration of glucocorticoids in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 193:329-331, 1988.
50. Ridgway HB, Moriello KA. Iatrogenic Cushing's syndrome in a dog from owner's topical corticosteroid. *Archives of Dermatology* 129: 379, 1993.
51. Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, et al. Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. *Veterinary Dermatology* 21:233-248, 2010.