

Άρθρο σύνταξης / Editorial

Ο ρόλος της ανοσοθεραπείας για τα αλλεργιογόνα του περιβάλλοντος στη σύγχρονη διαχείριση σκύλων με ατοπική δερματίτιδα

Μέχρι και την τελευταία δεκαετία του προηγούμενου αιώνα, η ατοπική δερματίτιδα (ΑΔ) του σκύλου θεωρούνταν μια αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου I που οφείλεται στην παραγωγή ανοσοσφαιρίνης E (IgE) έναντι των αλλεργιογόνων του περιβάλλοντος. Με εξαίρεση την πρόληψη της παρασίτωσης από ψύλλους και την αντιμετώπιση των βακτηριακών «επιπλοκών» και της δερματίτιδας από *Malassezia* με τη χορήγηση συστηματικών και τοπικών αντιμικροβιακών, η μόνη πραγματικά αποτελεσματική φαρμακευτική αγωγή ήταν η δια βίου χορήγηση γλυκοκορτικοειδών στην ελάχιστη δυνατή δόση που μπορούσε να ελέγξει τα συμπτώματα. Εξαιτίας των συχνών παρενεργειών, καταβάλλονταν προσπάθεια να μειωθεί η δόση τους (ή ακόμα και να διακοπεί η χορήγησή τους) με την προσθήκη H1 αντιϊσταμινικών και ω-3/ω-6 λιπαρών οξέων. Δυστυχώς η προσπάθεια αυτή συνήθως ήταν καταδικασμένη σε αποτυχία λόγω της μικρής αποτελεσματικότητας των παραπάνω ουσιών. Επιπλέον, η αποφυγή των «υπεύθυνων» αλλεργιογόνων που περιβάλλοντος ήταν (και είναι) δυσεφάρμοστη και όχι ιδιαίτερα αποτελεσματική, με αποτέλεσμα η μόνη εναλλακτική λύση στη συνεχή χορήγηση των γλυκοκορτικοειδών να είναι η ανοσοθεραπεία (ΑΣΘ).

Η ΑΣΘ είναι πολύ αποτελεσματική μέθοδος αντιμετώπισης των τυπικών αντιδράσεων υπερευαισθησίας τύπου I, όπως για παράδειγμα η αναφυλαξία ύστερα από ευαισθητοποίηση και στη συνέχεια έκθεση σε αλλεργιογόνα της τροφής στα

The role of environmental allergen immunotherapy in current management of dogs with atopic dermatitis

Until the last decade of the previous century, canine atopic dermatitis (AD) was considered an IgE-mediated, type I hypersensitivity reaction to environmental allergens. In addition to flea prevention and treatment of bacterial and *Malassezia* “complications” with systemic and/or topical antimicrobials, the only highly effective medical treatment available was the lifelong administration of glucocorticoids at the minimum dose that could effectively control clinical signs. Due to the frequent appearance of glucocorticoid side-effects, every effort had to be made to reduce their dose (or even to discontinue their administration) with the addition of H1 antihistamines and/or n-3 and n-6 fatty acid supplements. Unfortunately, due to the low efficacy of these medications, this effort was condemned to failure in most of patients. In addition, avoidance of exposure to the “offending” environmental allergens was laborious and usually minimally helpful and the only vital alternative to glucocorticoids was allergen immunotherapy (AIT).

In principle, AIT is a highly effective therapeutic modality for classical type I hypersensitivity reactions, such as food allergen-induced anaphylaxis in laboratory animals and stinging insect venom allergies in humans. Also, it shows an acceptable efficacy in allergic diseases with a more complicated pathogenesis but still with a clear type I hypersensitivity component, such as human allergic rhinitis and allergic asthma. The efficacy of AIT in dogs with AD was documented in a single study published in 1984 (Willemse et al. 1984). That study was a breakthrough in veterinary medicine because it was designed as a randomized, double-blinded placebo-controlled clinical trial. A total of 51 dogs

ζώα εργαστηρίου, και η αλλεργική αντίδραση στα νύγματα εντόμων, όπως οι μέλισσες στον άνθρωπο. Επιπλέον, έχει ικανοποιητική αποτελεσματικότητα σε αλλεργικές αντιδράσεις με περισσότερο περίπλοκη παθογένεια που όμως περιλαμβάνει και την υπερευαισθησία τύπου I, όπως για παράδειγμα η αλλεργική ρινίτιδα και το αλλεργικό άσθμα του ανθρώπου. Η αποτελεσματικότητα της ΑΣΘ στην ΑΔ του σκύλου αποδείχθηκε με μια μόνο μελέτη που δημοσιεύθηκε το 1984 (Willemse et al. 1984). Η μελέτη αυτή αποτέλεσε ορόσημο για την Κτηνιατρική επιστήμη επειδή σχεδιάστηκε ως τυχαίοποιημένη, διπλά-τυφλή, με εικονικό μάρτυρα (placebo). Συνολικά περιλήφθηκαν 51 σκύλοι με ΑΔ που χωρίστηκαν, κατά τυχαίο τρόπο, στην ομάδα της ΑΣΘ με αλλεργιογόνα καθιζηθέντα σε αργίλιο (27/51) ή στην ομάδα των μαρτύρων όπου γίνονταν εγχύσεις του διαλύτη των αλλεργιογόνων (24/51), για 6-54 μήνες (διάμεσος: 16 μήνες για την ομάδα της ΑΣΘ και 13 μήνες για την ομάδα των μαρτύρων), στην διάρκεια των οποίων δε χορηγήθηκε καμιά άλλη θεραπεία. Επειδή την εποχή εκείνη δεν υπήρχαν αξιολογημένα εργαλεία για τη μέτρηση της βαρύτητας της ΑΔ, η αποτελεσματικότητα της θεραπείας εκτιμήθηκε με ένα «αυθαίρετο» σύστημα υπολογισμού της «συνολικής κλινικής βαρύτητας» της νόσου. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η τελευταία μειώθηκε περισσότερο από 50% στο 59% (16/27) των σκύλων της ομάδας της ΑΣΘ και μόλις στο 21% (5/24) των σκύλων της ομάδας του εικονικού φαρμάκου. Επιπλέον, η ΑΔ στο τέλος της μελέτης ήταν σε πλήρη ύφεση στο 33% (9/27) και το 17% (4/24) των σκύλων της πρώτης και δεύτερης ομάδας, αντίστοιχα.

Αν και η ανταπόκριση της ομάδας του εικονικού φαρμάκου ήταν ασυνήθιστα μεγάλη και στην κλινική πράξη δεν αναμένεται να υπάρξει αυτοπεριορισμός της ΑΔ στο 17% των σκύλων, τα αποτελέσματα της μελέτης καθιέρωσαν την ΑΣΘ ως θεραπεία εκλογής, καθώς είναι ασφαλής και βρέθηκε αρκετά αποτελεσματική ώστε να βοηθήσει τα 3/5 και να οδηγήσει σε πλήρη ύφεση το 1/5 των σκύλων με ΑΔ. Στις τέσσερις δεκαετίες που ακολούθησαν, πραγματοποιήθηκαν πολλές συγκριτικές μελέτες και συστηματικές ανασκοπήσεις, όπου συγκρίθηκαν διαφορετικές οδοί χορήγησης της ΑΣΘ (υποδόρια ή μέσα στα λεμφογάγγλια), (Mueller et al. 2023) διαφορετικοί τύποι (υδατικά, καθιζηθέντα σε αργίλιο, με τυροσίνη, ανασυνδυασμένα ή αλλεργοειδή) (Tham & Olivry 2022) και δοσολογικά σχήματα («κλασσικό», μικρής δόσης, «ταχεία» ΑΣΘ) (Colombo et al. 2005, Mueller et al. 2005, Park

with AD were randomly assigned to be treated with either AIT using alum-precipitated allergens (27/51) or with placebo using the alum-containing diluent of the allergens (24/51), for a period of 6-54 months (median: 16 months for the AIT and 13 months for the placebo group) and without other interventions. Since, by that time, there were no validated instruments to measure the severity of AD, an arbitrary scoring system was applied to measure a “total clinical score” that was used to evaluate the response. At the end of the trial, “total clinical score” had been reduced by more than 50% in 59% (16/27) of the dogs treated with AIT and only in 21% (5/24) dogs in the placebo group, whereas 33% (9/27) and 17% (4/24) dogs, respectively, were in complete remission.

Although the response of the placebo group was surprisingly high and a self-cure of canine AD in 17% of the cases is not common in clinical practice, this study rendered AIT the first-line treatment of canine AD, since it was safe and able to help 3/5 of the patients and to complete control 1/5 of them. In the four decades since that publication, many controlled studies and systematic reviews have been done, comparing different routes of AIT administration (subcutaneous or intralymphatic), (Mueller et al. 2023) different types (aqueous, alum-precipitated, with tyrosine, recombinant, and allergoids) (Tham & Olivry 2022) and dosage regimens (classical, low or “rush”) (Colombo et al. 2005, Mueller et al. 2005, Park et al. 2017) of allergens but none comparing AIT to placebo.

Our current view of canine AD is completely different than some decades ago. The disease is not considered anymore to be a type I hypersensitivity reaction and the production of IgE against environmental allergens is probably an epiphenomenon secondarily to the defective epidermal barrier that allows allergen penetration and the abnormal immunological response that promotes IgE production. Furthermore, it is well known that many dogs with AD are not sensitized to environmental allergens and some of them are not sensitized to any type of allergens. Bacterial overgrowth/infection and *Malassezia* dermatitis are not considered “complications” but an integral part of the disease pathogenesis and the result of bacterial and fungal dysbiosis that occurs on the skin of these dogs. Topical products aiming to restore the defective epidermal barrier are available, and, most importantly, highly effective, and safe drugs with antipruritic (lokivetmab) or both antipruritic and

et al. 2017) των αλλεργιογόνων. Ωστόσο σε καμία από τις μελέτες αυτές δε συγκρίθηκε η ΑΣΘ με το εικονικό φάρμακο.

Η σύγχρονη αντίληψη για την ΑΔ του σκύλου είναι τελείως διαφορετική από ότι στο παρελθόν. Η δερματοπάθεια αυτή δε θεωρείται πλέον αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου I και η παραγωγή της IgE έναντι των αλλεργιογόνων του περιβάλλοντος είναι πιθανότατα απλά ένα δευτερογενές φαινόμενο που οφείλεται στη δυσλειτουργία του επιδερμικού φραγμού (εύκολη διείσδυση των αλλεργιογόνων) και του ανοσοποιητικού συστήματος (τάση για αυξημένη παραγωγή IgE). Επιπλέον, είναι καλά τεκμηριωμένο ότι αρκετοί σκύλοι με ΑΔ δεν είναι ευαισθητοποιημένοι σε αλλεργιογόνα του περιβάλλοντος, και ορισμένοι από αυτούς δεν είναι ευαισθητοποιημένοι σε κανενός είδους αλλεργιογόνα. Η βακτηριακή υπερανάπτυξη/δερματίτιδα και η δερματίτιδα από *Malassezia* δεν θεωρούνται πλέον επιπλοκές αλλά αναπόσπαστο κομμάτι της παθογένειας της ΑΔ και απόρροια της βακτηριακής και μυκητιακής δυσβίωσης στο δέρμα των σκύλων αυτών. Υπάρχουν πολλά προϊόντα που στοχεύουν στην αποκατάσταση του επιδερμικού φραγμού και, το σημαντικότερο, υπάρχουν ασφαλή φάρμακα με αντικνησώδη (lokivetmab) ή αντικνησώδη και αντιφλεγμονώδη (κυκλοσπορίνη, οκλασιτινίβη) δράση. Αυτή η έκρηξη των γνώσεων για την παθογένεια της ΑΔ που οδήγησε στον εμπλουτισμό του θεραπευτικού μας οπλοστασίου, μετέτρεψε την ΑΣΘ σε θεραπεία δεύτερης επιλογής που ενδείκνυται κυρίως σε σκύλους που δεν ανταποκρίνονται στη φαρμακευτική αγωγή ή εμφανίζουν μη αποδεκτές παρενέργειες. Δυστυχώς, δεν υπάρχει καμία μελέτη που να δείχνει την αποτελεσματικότητα της ΑΣΘ υπό τις σύγχρονες συνθήκες-για παράδειγμα, να αποδεικνύει ότι επιτρέπει καλύτερο έλεγχο της ΑΔ χωρίς αλλαγή του φαρμακευτικού πρωτοκόλλου ή ότι επιτυγχάνει εξίσου καλό κλινικό έλεγχο παρά τη μείωση της δόσης των φαρμάκων. Μέχρι να πραγματοποιηθούν οι απαραίτητες μελέτες, συνιστάται να ενημερώνονται οι κηδεμόνες των σκύλων για την έλλειψη επιστημονικών δεδομένων που να υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της ΑΣΘ σε συνδυασμό με τη σύγχρονη θεραπεία της ΑΔ, αλλά ότι, λόγω της ασφάλειάς της, μπορεί να δοκιμαστεί με την ελπίδα ότι θα βοηθήσει στον καλύτερο κλινικό έλεγχο.

Ως τελική παρατήρηση, θέλω να επισημάνω ότι εδώ και περισσότερο από δύο δεκαετίες έχει αποδειχθεί ότι η ΑΔ του σκύλου και η ΑΔ του ανθρώπου μοιάζουν πάρα πολύ μεταξύ τους και εν-

anti-inflammatory activity (cyclosporin, oclacitinib) are available. This explosion of our understanding of the pathogenesis of canine AD and the resultant expansion of the therapeutic armamentarium, made AIT as second-line treatment that is mainly indicated when medical management fails or results in unacceptable side-effects. Unfortunately, there are no studies to prove that, under these conditions, AIT is effective because, for example, it permits better control of the disease with the same consumption of medication, or it permits the same control of the disease with a lower consumption of medication. Until such studies will become available, veterinarians are advised to inform dog guardians on the lack of scientific data supporting current use of AIT in dogs with AD but, due to the high safety margin, AIT may be tried in the hope that a better control of the disease may be achieved.

As a final remark, it has been more than two decades ago when investigations proved that canine and human AD are very similar to each other (if not identical). Yet, all current guidelines for the treatment of human AD, do not recommend AIT as a routine treatment of the disease (Sidbury et al. 2014).

Manolis N. Saridomichelakis, DVM, PhD

Diplomate of the European College of Veterinary Dermatology (ECVD)

Professor of Companion Animal Medicine, University of Thessaly, Greece

δεχομένως είναι πανομοιότυπες δερματοπάθειες. Ωστόσο, όλες οι σύγχρονες οδηγίες για τη διαχείριση της ΑΔ του ανθρώπου, δε συνιστούν την ΑΣΘ ως θεραπεία ρουτίνας (Sidbury et al. 2014).

Μανώλης Ν. Σαριδομιχελάκης, DVM, PhD

*Διπλωματούχος του Ευρωπαϊκού Κολλεγίου Κτηνιατρικής
Δερματολογίας (ECVD)*

*Καθηγητής Παθολογίας Ζώων Συντροφιάς,
Τμήμα Κτηνιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας*

Βιβλιογραφία / References

- Willemse A, Van den Brom WE, Rijnberk A (1984) Effect of hyposensitization on atopic dermatitis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 184,1277-80.
- Mueller RS, Zablotzki Y, Baumann K, Boehm T, Kasper B, Klinger C, Monke M, Udraitė-Vovk L, Weitzer T, Gedon NKY (2023) A randomised, double-blinded comparison between subcutaneous rush and intralymphatic allergen immunotherapy induction in atopic dogs. *Vet Dermatol* 34, 91-98.
- Tham HL, Olivry T (2022) Determination of the efficacy rate and time-to-efficacy of subcutaneous immunotherapy in dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 33, 155-e44.
- Colombo S, Hill PB, Shaw DJ, Thoday KL (2005) Effectiveness of low dose immunotherapy in the treatment of canine atopic dermatitis: a prospective, double-blinded, clinical study. *Vet Dermatol* 16,162-70.
- Mueller RS, Fieseler KV, Zabel S, Rosychuk RAW (2005) Conventional and rush allergen-specific immunotherapy in the treatment of canine atopic dermatitis In: Hillier A, Foster AP, Kwochka KW, eds. *Advances in Veterinary Dermatology. Volume 5 ed.* Oxford, U.K., Blackwell Publishing, pp. 60-69.
- Park JH, Park SJ, Lee WH (2017) Efficacy of half dose house dust mites-specific immunotherapy on canine atopic dermatitis. *J Vet Clin* 34, 18-22.
- Sidbury R, Tom WL, Bergman JN, Cooper KD, Silverman RA, Berger TG, Chamlin SL, Cohen DE, Cordoro KM, Davis DM, Feldman SR, Hanifin JM, Krol A, Margolis DJ, Paller AS, Schwarzenberger K, Simpson EL, Williams HC, Elmets CA, Block J, Harrod CG, Smith Begolka W, Eichenfield LF (2014) Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 4. Prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches. *J Am Acad Dermatol* 71, 1218-33.