# Immunoterapia alergenowa u psów

**Anna Trojakowska**[1], **Aleksandra Piecuch**[2]

z Koła Naukowego Medyków Weterynaryjnych SGGW w Warszawie[1] oraz Katedry Biologii Eksperymentalnej Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu i Międzynarodowego Instytutu Medycyny Translacyjnej[2]

Alergie są jedną z najczęstszych przyczyn konsultacji weterynaryjnych w lecznicach małych zwierząt. Diagnostyka chorób alergicznych bywa trudna, dużym problemem pozostaje również dobranie odpowiedniej terapii, zapewniającej komfort zwierzęcia przy minimalnych efektach niepożądanych.

Swoista immunoterapia alergenowa (allergen immunotherapy – AIT, alergen-specific immunotherapy – ASIT), inaczej immunoterapia swoista lub odczulanie, to sposób leczenia chorób alergicznych znany od ponad 100 lat (1). Poza całkowitym unikaniem kontaktu z alergenem, co często jest niemożliwe lub bardzo uciążliwe, jest to jedyna metoda działająca bezpośrednio na przyczynę choroby, co odróżnia ją od powszechnie stosowanych postępowań terapeutycznych opierających się na leczeniu objawowym. Niektóre leki przynoszące czasem zadowalającą kontrolę objawów u ludzi, jak preparaty antyhistaminowe, mają niską skuteczność u psów (2). Stosując inne leki, takie jak glikokortykosteroidy, należy się liczyć z dużym

**Allergen immunotherapy in dogs**

**Trojakowska A.**[1], **Piecuch A.**[2], Scientific Circle of Veterinary Students, Warsaw University of Life Sciences – SGGW[1], Department of Experimental Biology, Wrocław University of Environmental and Life Sciences and International Institute of Translational Medicine[2]

The article presents current knowledge about allergen immunotherapy (AIT), in dogs, including the mechanism of action, indications, protocols used and efficacy of this treatment option. Currently, the sole indication for AIT in dogs is canine atopic dermatitis. AIT is the only etiological treatment available for this disease and has been proved to be both safe and effective. However, more studies regarding allergen specific immunotherapy are welcome to provide reliable guidance on the optimal dosing of allergens and profoundly evaluate its efficacy.

**Keywords:** alergen, therapy, dogs.

ryzykiem poważnych skutków ubocznych (3). Stosowanie środków działających bezpośrednio na skórę, takich jak wyciągi z oczaru wirginijskiego, rumianku, zawierających mentol czy wyciąg z płatków owsianych, przynosi jedynie krótkotrwałą poprawę lub nie daje żadnych istotnych efektów klinicznych (4).

Immunoterapia swoista, czyli odczulanie, polega na podawaniu pacjentowi coraz wyższych dawek alergenu, aż do osiągnięcia dawki maksymalnej. Pozwala to na stopniowe wyciszenie odpowiedzi immunologicznej na konkretny białkowy komponent alergenu (5). U ludzi immunoterapia swoista wykorzystywana jest w leczeniu wielu chorób, m.in. astmy, sezonowego zapalenia spojówek i nieżytu nosa, atopii czy w alergiach pokarmowych. Dostępnych jest wiele protokołów podania alergenu, które można dostosować do wieku, stanu zdrowia pacjenta, a także nasilenia objawów. Najbardziej popularną drogą podania pozostaje podanie podskórne lub podjęzykowe, ale coraz powszechniejsze stają się inne metody, np. podanie bezpośrednio do węzłów chłonnych (6).

U psów pierwsze badania nad immunoterapią swoistą, które dały obiecujące efekt, prowadzono już w latach 40. XX wieku (7). Powodem podjęcia takich badań był fakt, że pies domowy (*Canis familiaris*) wydawał się dobrym modelem zwierzęcym dla chorób alergicznych występujących u ludzi ze względu na podobieństwo mechanizmu ich powstawania.

## Mechanizmy reakcji alergicznej i immunoterapii swoistej

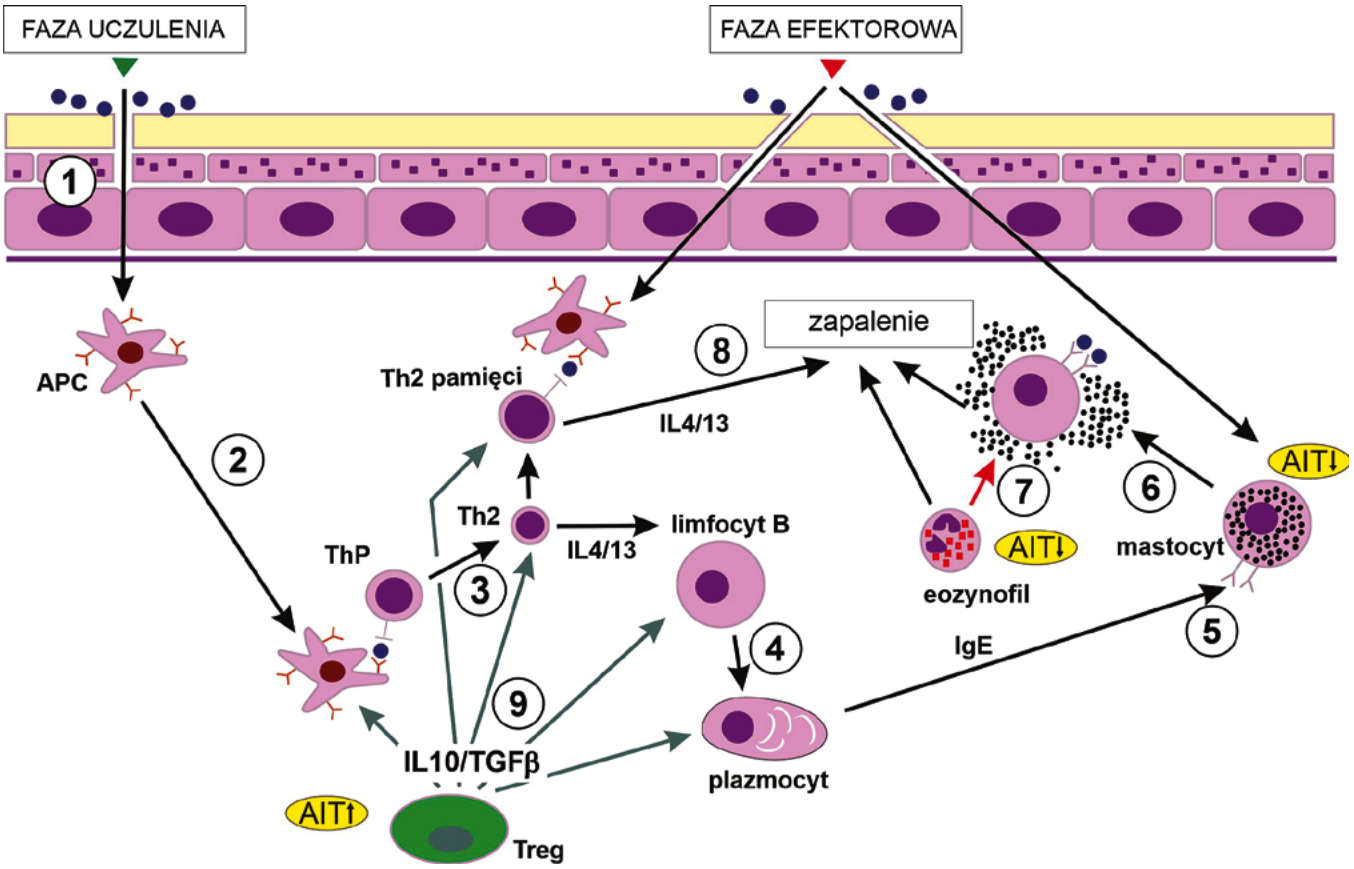
Alergie są postacią nadwrażliwości typu I według klasyfikacji Gella i Coombsa (8). W reakcji tej antygenem są niewielkie, nieszkodliwe cząstki egzogenne, które nie powinny wywoływać reakcji układu immunologicznego, a systemem efektorowym są przeciwciała klasy IgE, komórki tuczne i eozynofile. Antygenem może być każda cząsteczka, która wprowadzona do organizmu indukuje odpowiedź immunologiczną oraz reaguje z produktami tej odpowiedzi, takimi jak uczulone limfocyty i swoiste przeciwciała (9).

W reakcji alergicznej wyróżnia się dwa etapy (ryc. 1): fazę uczulenia i fazę efektorową, w której pojawiają się objawy kliniczne. W fazie uczulenia antygen (alergen) jest prezentowany przez komórki prezentujące antygen (APC – antygen presenting cells) limfocytom Th2, które za pośrednictwem wydzielanych przez siebie cytokin pobudzają limfocyty B do różnicowania się w komórki plazmatyczne wytwarzające antygenowo-swoiste IgE. Przeciwciała te początkowo wiążą się z receptorem FcεR o wysokim powinowactwie na powierzchni lokalnych komórek tucznych, a potem przedostają się z krwią do innych tkanek i opłaszczają komórki tuczne również w tych miejscach. Po pierwszym kontakcie z antygenem powstają i pozostają komórki B pamięci (plazmocyty), produkujące duże ilości swoistych przeciwciał IgE (10). Podczas ponownej ekspozycji na alergen łączy się on z IgE związanymi z powierzchnią komórek tucznych, co powoduje ich degranulację i uwolnienie mediatorów odpowiedzialnych za obraz kliniczny alergii (11).

Do niedawna uważano, że nadwrażliwość typu I wynika ze spolaryzowania odpowiedzi immunologicznej powodowanej pobudzeniem przez alergen limfocytów Th2 w większym stopniu niż Th1. Obecnie większe znaczenie przypisuje się zaburzeniu równowagi między aktywowanymi alergenem limfocytami regulatorowymi Treg CD4+CD25+ a komórkami efektorowymi Th2 (12). Na nasilenie odpowiedzi Th2 wpływają również charakter i dawka antygenu, miejsce narażenia i obecność APC. U większości organizmów w pierwszych etapach życia rozpoznanie alergenów skutkuje przejściowym nieznacznym wzrostem miana IgE w surowicy i stabilizacją na niskim poziomie. Jednak u niektórych osobników miano IgE progresywnie wzrasta, co zazwyczaj wiąże się z ujawnieniem się z czasem objawów alergii. Nie zawsze w alergii miano przeciwciał IgE jest wysokie, ale tylko przypadki alergii IgE – zależnej są wskazaniem do immunoterapii swoistej.

Kluczowym mechanizmem hamowania reakcji nadwrażliwości typu I u pacjentów poddanych immunoterapii alergenowej jest indukcja tolerancji wynikająca z aktywacji limfocytów T regulatorowych (Treg) i wydzielania przez nie cytokin, takich jak IL-10 i TGF-β. W immunoterapii swoistej dąży się zatem do supresji limfocytów Th2 głównie przy pomocy limfocytów regulatorowych (13).

Limfocyty regulatorowe dzielą się na dwie podstawowe populacje: naturalne limfocyty regulatorowe (nTreg) oraz indukowane limfocyty regulatorowe (iTreg). Zarówno limfocyty nTreg, jak i iTreg są limfocytami CD4+, które cechują się wysoką ekspresją cząsteczki CD25+ (podjednostka α receptora dla IL-2), a ich funkcjonalnym markerem jest wewnątrzkomórkowa cząsteczka FOXP3 (forkhead box P3; 14). Naturalne limfocyty Treg (nTreg) powstają w grasicy, a iTreg w tkankach obwodowych. iTreg początkowo nie wykazują ekspresji czynnika FOXP3, ale nabywają go wraz z właściwościami supresyjnymi po pobudzeniu antygenem (15). nTreg wywierają efekt supresyjny przez bezpośrednie oddziaływanie na komórkę docelową bez potrzeby wcześniejszego pobudzenia, więc ich działanie jest błyskawiczne i, co równie ważne, nie




**Ryc. 1.** Mechanizm nadwrażliwości typu I i jej hamowania przez immunoterapię alergenową na przykładzie atopowego zapalenia skóry u psów:
1. Alergen przenika przez uszkodzony naskórek do głębszych warstw skóry, gdzie jest wiązany przez komórki prezentujące antygen (APC)
2. APC migrują do węzłów chłonnych, gdzie prezentują antygen dziewiczym limfocytom TCD4+ (ThP), które ulegają różnicowaniu w limfocyty Th2
3. Limfocyty Th2 wytwarzają IL-4 i IL-13, a część z nich przekształca się w alergenowo-swoiste limfocyty Th2 pamięci
4. Pod wpływem IL-4 i IL-13 limfocyty B przekształcają się w komórki B pamięci (plazmocyty) produkujące duże ilości swoistych przeciwciał IgE
5. Przeciwciała IgE łączą się z receptorami na powierzchni mastocytów
6. Ponowna ekspozycja na alergen i związanie go z opłaszczającymi mastocyty przeciwciałami IgE doprowadza do ich degranulacji i uwolnienia aktywnych mediatorów stymulujących rozwój zapalenia
7. Uwalniane mediatory, działając chemotaktycznie, przyciągają do miejsca zapalenia komórki biorące udział w reakcji nadwrażliwości, m.in. eozynofile
8. Pobudzenie alergenowo-swoistych limfocytów Th2 przez komórki prezentujące antygen powoduje wytwarzanie IL-4 i IL-13, które są odpowiedzialne za inicjację, utrzymanie i wzmocnienie alergicznego stanu zapalnego
9. Limfocyty T regulatorowe (Treg) poprzez wydzielane IL-10 i TGF-β oddziałują hamująco na limfocyty B i T, zarówno efektorowe, jak pamięci, oraz komórki prezentujące antygen

Immunoterapia alergenowa (AIT) hamuje rozwój reakcji alergicznej m.in. poprzez aktywację limfocytów Treg i osłabienie funkcji komórek tucznych i eozynofili przez ich desensytyzację.

wymaga kontaktu z czynnikiem inicjującym. Jest to cecha, która pozwala na przeciwdziałanie autoagresji (16). Limfocyty iTreg pełnią podobną funkcję, oddziałując hamująco na różne populacje limfocytów B i T, zarówno efektorowych, jak pamięci, komórki NK oraz na komórki prezentujące antygen.

Skuteczność immunoterapii swoistej zarówno u ludzi, jak i psów jest związana z hamowaniem czynności limfocytów Th2 oraz osłabieniem funkcji eozynofilów i komórek tucznych (13). Jednocześnie stymulowane jest wytwarzanie przeciwciał podklas IgG4 i IgA2. Mają one działanie hamujące rozwój reakcji alergicznej, w przeciwieństwie do tzw. izotypów prozapalnych IgG1, IgG2, IgG3 (17). Przeciwstawne właściwości poszczególnych izotypów IgG wynikają m.in. z ich odmiennej struktury molekularnej, zdolności do aktywowania komórek żernych oraz układu dopełniacza, czyli zespołu kilkudziesięciu białek, które odgrywają istotną rolę w procesach odpornościowych, np. poprzez udział w usuwaniu kompleksów immunologicznych (antygen – przeciwciało) i pobudzaniu stanu zapalnego (18). Przeciwciała IgG4 wykazują bardzo słabe powinowactwo wobec FcγR – głównych receptorów odpowiedzialnych m.in. za aktywację fagocytozy, a tworzone przez nie kompleksy immunologiczne nie aktywują układu dopełniacza, co wyróżnia je na tle innych izotypów IgG (19). Są to przeciwciała o największym spośród wszystkich izotypów IgG powinowactwie do receptorów FcγRIIB, odgrywających istotną rolę w hamowaniu procesu zapalnego. Jeśli udział IgG4 w tworzeniu kompleksów immunologicznych jest wystarczająco wysoki, dzięki swojemu wysokiemu powinowactwu są one w stanie efektywnie oddziaływać za pośrednictwem receptorów FcγRIIB, hamując stan zapalny (20). Przeciwciała IgA2 tworzą kompleksy, które bardzo słabo aktywują

układ dopełniacza i słabo wpływają na reakcję zapalną. Wysokie miana tych dwóch klas przeciwciał sprawiają, że większość alergenu zostaje związana bez pobudzenia reakcji zapalnej i objawów nadwrażliwości (17). Natomiast IgE związane z receptorami na komórkach tucznych zwiększają gotowość komórek do degranulacji poprzez wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia $Ca^{2+}$ (21). Uwolnione zostają aktywne mediatory: histamina, serotonina, ECF-A (czynnik chemotaktyczny eozynofilów), heparyna, leukotrieny (LTB4, LTC4, LTD4), tromboksan, prostaglandyny, PAF (czynnik aktywujący płytki krwi; 22). Po degranulacji następuje okres refrakcji, w tym czasie komórki tuczne syntetyzują nowe cząsteczki efektorowe i po kilku dniach są gotowe do ponownego ich uwolnienia (23).

## Wskazania do immunoterapii swoistej

U ludzi podjęcie immunoterapii swoistej rozważa się w przypadku, gdy leczenie farmakologiczne choroby o podłożu alergicznym nie zapewnia wystarczającej kontroli objawów klinicznych lub konieczne jest przewlekłe stosowanie leków. Podstawą kwalifikacji do terapii jest potwierdzenie zależnego od IgE podłoża objawów, o czym może świadczyć dodatni wynik testów śródskórnych (IDT – intradermal testing) lub serologicznych (24).

U psów jedynym wskazaniem do swoistej immunoterapii alergenowej jest atopowe zapalenie skóry (CAD – canine atopic dermatitis; 3, 25, 26). Nie zaleca się jej natomiast w leczeniu alergicznego pchlego zapalenia skóry (FAD – flea allergy dermatitis; 3) czy alergii pokarmowej. Skutki stosowania swoistej immunoterapii przy FAD są trudne do przewidzenia, gdyż w patogenezie tej choroby dużą rolę odgrywają czynniki osobnicze i mechanizmy niezwiązane z nadwrażliwością typu I. W części przeprowadzonych otwartych prób klinicznych zastosowanie tej terapii przyniosło wprawdzie oczekiwany efekt terapeutyczny (28), jednak wyniki te nie zostały jednoznacznie potwierdzone w badaniach z próbą podwójnie ślepą. Jedno z takich badań przeprowadzono na psach wykazujących natychmiastową dodatnią reakcję na pchle alergeny w teście śródskórnym, a więc w potwierdzonych przypadkach nadwrażliwości typu I. Raz w tygodniu przez półtora miesiąca psom z jednej grupy podawano podskórnie dostępny komercyjnie ekstrakt pchlich antygenów. Nie zaobserwowano istotnych różnic między efektami stosowania immunoterapii i placebo (27). Kolejne badania, tym razem polegające na 16 cotygodniowych iniekcjach ekstraktu alergenów z dodatkiem adiuwantu – wodorotlenku glinu, również nie potwierdziły korzyści ze swoistego odczulania (28). Przeprowadzono także próbę immunoterapii z zastosowaniem przyspieszonego protokołu RIT (rush immunotherapy) u 22 psów. W tym przypadku odczulanie z wykorzystaniem opatentowanej mieszanki antygenów śliny *Ctenocephalides felis* przyniosło znaczne ograniczenie objawów klinicznych FAD (29).

W małym badaniu pilotażowym z podwójnie ślepą próbą u 13 psów postanowiono sprawdzić skuteczność stosowania immunoterapii swoistej w leczeniu nadwrażliwości pokarmowej. Zastosowano immunoterapię podjęzykową (SLIT – sublingual immunotherapy), którą w medycynie ludzi uznaje się za nowatorską i obiecującą metodę odczulania na alergeny pokarmowe. Badania trwały sześć miesięcy, siedem psów codziennie otrzymywało ekstrakt alergenów pokarmowych, na które były uczulone, ich dawkę zwiększano co dwa tygodnie. Pozostałym psom podawano sól glicerolową. U psów w grupie badanej stwierdzono znaczny spadek nasilenia objawów klinicznych w reakcji na pokarm (30). Jednak nadwrażliwość pokarmowa u psów rzadko ma postać reakcji anafilaktycznej i zazwyczaj jej objawy nie są ciężkie. Mało prawdopodobne jest więc, że immunoterapia znajdzie zastosowanie jako metoda jej leczenia. Może jednak posłużyć jako model dla immunoterapii alergii pokarmowych u ludzi (26). Jedynym wskazaniem do stosowania immunoterapii alergenowej u psów, potwierdzonym zarówno obserwacjami klinicznymi, jak i badaniami naukowymi, pozostaje atopowe zapalenie skóry.

## Atopowe zapalenie skóry u psów

Atopowe zapalenie skóry jest przewlekłą, nawracającą chorobą, na którą cierpi ok. 10% psów na świecie. Do ras genetycznie predysponowanych do jej wystąpienia należą m.in: labrador, maltańczyk, shih tzu, bokser, buldog francuski, wyżeł węgierski krótkowłosy, bulterier, rhodesian ridgeback (31). Atopowe zapalenie skóry objawia się świądem i stanami zapalnymi skóry (32). Przyczyną choroby jest uczulenie (postać nadwrażliwości typu I), które może dotyczyć roztoczy kurzu domowego *Dermatophagoides farinae* oraz *Dermatophagoides pteronissymus*, roztoczy spiżarnianych: *Tyrophagus putrescentiae*, *Lepidoglyphus destructor* i *Acarus siro*, jadu lub śliny owadów, takich jak kuczmany – *Cullicoides* spp., meszkowate – *Simuliidiae*, muchy domowe, mrówki, chrysopsy (owady z rodziny bąkowatych), komary, a także pyłków traw, drzew i bylin, pleśni, sierści oraz złuszczonego naskórka. Konkretne epitopy, odpowiedzialne za wywołanie nadmiernej reakcji immunologicznej manifestującej się objawami ze strony skóry, pozostają często niezidentyfikowane, zwłaszcza w przypadku alergenów pleśni (33).

U psów przeciwciała IgE odgrywają istotną rolę w patogenezie większości przypadków atopowego zapalenia skóry. Rozwój choroby i jej obraz kliniczny są zależne od polaryzacji subpopulacji limfocytów T w kierunku Th2, aktywacji mastocytów, a także innych czynników, takich jak zaburzenia funkcji ochronnych skóry. Choć przeciwciała IgE odpowiadają za skalę i efektywność wiązania alergenu, wynikającą z tego degranulację komórek tucznych i uwolnienie mediatorów zapalenia, w niektórych przypadkach atopowego zapalenia skóry alergenowo-swoiste przeciwciała IgE mogą nie być wykrywane. Ponadto badania wskazują, że główny mediator reakcji alergicznych – histamina u psów nie odgrywa kluczowej roli w wywołaniu świądu w przebiegu atopowego zapalenia skóry. Wobec tego skupianie się wyłącznie na roli reakcji nadwrażliwości typu I wydaje się zbytnim uproszczeniem (36) i atopowe zapalenie skóry u psów

należy traktować jako chorobę o złożonej etiologii, determinowaną przez połączenie czynników genetycznych i środowiskowych, które wpływają zarówno na odpowiedź immunologiczną, jak i na funkcje ochronne skóry (34, 35).

Zaburzenia funkcji ochronnych powodowane są przez nabyte lub wrodzone ubytki w strukturze skóry, błon śluzowych oraz zmiany w składzie ich mikrobioty (36, 37). Zmiany w ultrastrukturze warstwy rogowej naskórka oraz spadek ilości ceramidów stwierdzane są nawet w nieuszkodzonych obszarach skóry psów atopowych. Nie wiadomo, czy jest to wynikiem pierwotnego defektu, czy też podklinicznego zapalenia. Uszkodzenia ulegają pogłębieniu po ekspozycji na alergen i rozwinięciu się zmian skórnych (36). Zmiany w składzie mikrobioty skóry obejmują zmniejszenie jej różnorodności i dominację *Staphylococcus aureus* oraz bakterii z rodzaju *Corynebacterium* (37). Jest to spowodowane szeregiem czynników, takich jak spadek ilości przeciwbakteryjnych białek czy zwiększona adhezja komórek bakteryjnych do powierzchni skóry w związku z nadmiernym wydzielaniem cytokin (IL-4 i IL-13) przez limfocyty Th2. Wzrost stężenia IL-4 pobudza wytwarzanie fibronektyny, co prawdopodobnie przyczynia się do adhezji bakterii do keratynocytów. Produkcja ceramidaz i proteaz przez komórki bakteryjne prowadzi do dalszych uszkodzeń warstwy rogowej naskórka – powstaje samonapędzający się cykl uszkodzeń bariery skórnej i pobudzenia stanu zapalnego (36). Uszkodzenia te ułatwiają przenikanie przez barierę naskórka antygenów, które następnie wiążą się z komórkami prezentującymi antygen, takimi jak komórki dendrytyczne Langerhansa, które są znacznie liczniejsze w skórze psów atopowych (25, 36). Aktywacja tych komórek przyczynia się do powstawania alergenowo-swoistych limfocytów $CD4^+$, głównie Th2, tym samym zwiększając wydzielanie IL-4 i IL-13. Cytokiny te odpowiedzialne są m.in za pobudzenie wytwarzania swoistych IgE przez limfocyty B oraz naciekanie skóry przez eozynofile.

Subpopulacje limfocytów Th1 i Th2 wzajemnie oddziałują i wyznaczają kierunek odpowiedzi immunologicznej. U psów w przebiegu atopowego zapalenia skóry stwierdzono zwiększoną produkcję IL-4 przez limfocyty Th2 w podrażnionej skórze oraz spadek ekspresji mRNA dla IFN-$\gamma$ w monocytach krwi obwodowej, co wskazuje na przewagę limfocytów Th2 w modulacji reakcji immunologicznej (25, 37). Co więcej, wielokrotna ekspozycja uszkodzonej skóry na daną substancję skutkuje IgE-zależną reakcją na tę substancję (36). Interakcje przeciwciał IgE i alergenów, polaryzacja subpopulacji limfocytów T oraz zaburzenia funkcji ochronnych skóry są więc istotnymi, choć różnymi aspektami tej samej choroby (36).

## Immunoterapia swoista u psów z atopowym zapaleniem skóry

Do rozpoczęcia immunoterapii swoistej konieczna jest identyfikacja alergenów będących przyczyną wystąpienia objawów klinicznych. Od lat złotym standardem w diagnostyce alergii są testy śródskórne, polegające na wstrzykiwaniu alergenów bezpośrednio do skóry właściwej i obserwacji miejsca iniekcji pod kątem natychmiastowej lub późnej reakcji (rumień, obrzęk; 32). Do wykonania testów używa się zestawów zawierających grupy alergenów. U psów stosuje się wyciągi alergenowe złożone z roztoczy *Dermatophagoides farinae*, *D. pteronyssinus*, *Acarus siro*, *Tyrophagus putrescentiae*, grzybów *Cladosporium herbarum*, *Alternaria alternaria*, *Apergillus fumigatus*, *Penicillium* spp., pyłków drzew, traw (w tym zbóż) i chwastów (3). W niektórych badaniach (38, 39) podkreśla się jednak znaczną liczbę fałszywie dodatnich wyników tych testów, co podważa ich niezawodność. Inną metodą, również stosowaną w praktyce, jest badanie serologiczne pod kątem obecności we krwi swoistych dla alergenów przeciwciał IgE. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy doborem alergenów na podstawie testów śródskórnych i serologicznych (3, 32) Połączenie wyników obydwu testów może jednak poprawiać trafność wyboru pacjentów do immunoterapii (25). Należy jednocześnie pamiętać, że testy te pozwalają jedynie na stwierdzenie uczulenia zwierzęcia na dany alergen, co nie jest tożsame z potwierdzeniem jego klinicznego znaczenia. Dlatego, aby dobrać alergeny odpowiednie do immunoterapii, należy przeprowadzić dokładny wywiad z właścicielem i dogłębnie przeanalizować dotychczasowy przebieg choroby, szczególną uwagę poświęcając ekspozycji na alergeny, sezonowości występowania oraz czasowi utrzymywania się objawów klinicznych (32).

Odczulanie powinno się rozpocząć w jak najmłodszym wieku, po przeanalizowaniu 1–2 lat choroby, czyli w 2–3 roku życia pacjenta. Immunoterapia jest zalecana w przypadku, gdy objawy są obecne przez 4–6 miesięcy w roku lub przez krótszy czas, a także w ciężkiej postaci, gdy leczenie objawowe jest nieskuteczne, uciążliwe lub ma nieakceptowalne skutki uboczne (3). Niektórzy autorzy zalecają wprowadzenie immunoterapii alergenowej u psów w przypadku atopowego zapalenia skóry przebiegającego z objawami sezonowymi, trwającymi krócej niż 4 miesiące w roku, także dlatego, że zapobiega to nasilaniu się choroby w kolejnych latach (40, 41, 42). W medycynie weterynaryjnej nie są znane żadne kliniczne przeciwwskazania do tej terapii (26).

Zestaw do terapii alergenowej może zawierać pojedynczy alergen, mieszankę kilku alergenów z różnych grup lub mieszankę alergenów z tej samej grupy. Jeśli zalecany jest ekstrakt zawierający mieszankę alergenów z różnych grup, należy użyć, w miarę możliwości, podobnych ilości głównego alergenu z każdej grupy (3). Warunkiem jest niemieszanie alergenów, które mają właściwości enzymatyczne i prowadzą do degradacji alergenów innych grup. Właściwości takie mają alergeny grzybów pleśniowych i niektórych owadów. Można je jednak zneutralizować poprzez dodatek 25–50% gliceryny, która unieszkodliwia proteazy zawarte w tych alergenach (3). Optymalna dawka alergenu do immunoterapii swoistej definiowana jest jako dawka, która powoduje efekt kliniczny i u znacznej większości pacjentów nie wywołuje reakcji niepożądanych. Określana jest w jednostkach biologicznych lub masie głównego alergenu. Stwierdzono, że dawka 5–20 µg alergenu jest optymalna przy

odczulaniu przeciwko roztoczom kurzu domowego, pyłkom chwastów oraz jadom owadów (3).

## Protokoły immunoterapii alergenowej

W przypadku podskórnej immunoterapii alergenowej (subcutaneous immunotherapy – SCIT) istnieją różne protokoły (tab. 1), zależne od producenta szczepionki i zawartych w niej alergenów. Przykładowo, wodne roztwory alergenów wymagają częstszego podawania niż te z dodatkiem siarczanu glinu (w ich przypadku wystarczają iniekcje raz w miesiącu). Zależnie od reakcji organizmu, a także obecności i charakteru skutków ubocznych, protokół leczenia powinien być na bieżąco dostosowywany do danego pacjenta (32). W klasycznym protokole terapii objętość/stężenie ekstraktu alergenów zwiększa się stopniowo w fazie wstępnej (indukcji), która może trwać od czterech tygodni do czterech miesięcy (26). Przerwy pomiędzy dawkami w tej fazie mogą wynosić od dwóch do siedmiu dni. Gdy tzw. dawka podtrzymująca zostanie osiągnięta, podaje się ją zazwyczaj co 3–4 tygodnie. Dawka ta zawiera zwykle 10 000 do 20 000 PNU1 /ml (PNU – protein nitrogen unit – jednostka azotowo-białkowa; 3). Przy leczeniu małych psów sugeruje się stosowanie niższych stężeń (25). Po co najmniej roku stosowania terapii należy ocenić jej dotychczasowe efekty. Zaleca się, aby w czasie trwania terapii stosowanie innych leków ograniczyć do niezbędnego minimum, gdyż maskują objawy i w ten sposób utrudniają ocenę skuteczności leczenia (25). Czas trwania immunoterapii nie jest dokładnie określony. W niektórych przypadkach konieczne może okazać się dożywotnie jej kontynuowanie, ale u innych psów efekt leczenia może utrzymywać się miesiącami lub latami (26). Przerwaną terapię rozpoczyna się całkowicie od nowa, co dotyczy także testów alergicznych, gdyż w czasie przerwy, szczególnie dłuższej, mogło dojść do zmiany spektrum alergenów (25).

W protokole szybkiej immunoterapii (rush immunotherapy – RIT) faza indukcji jest znacznie skrócona. Przykładowo, podaje się 8 dawek alergenu w ciągu 3 dni, dochodząc do 8 dawek podanych w ciągu 24 godzin. Ze względu na możliwość wystąpienia reakcji anafilaktycznej pacjenci powinni być stale monitorowani przez lekarza. Można również rozważyć podanie leków glikokortykosteroidowych lub przeciwhistaminowych (ketotyfen, loratadyna, teofilina) przed odczulaniem (25). Szybka immunoterapia wydaje się dobrą alternatywą, gdy dąży się do skrócenia czasu trwania protokołu, na przykład przy leczeniu nadwrażliwości na jad owadów. Dochodzenie do dawki podtrzymującej w bardzo krótkim czasie zakłada także protokół immunoterapii zgrupowanej (cluster immunotherapy – CSIT), polegający na podaniu 3 dawek na dobę i powtórzeniu procedury po 7 dniach (3,32).

Podjęzykowa droga podawania alergenów w AIT (sublingual immunotherapy-SLIT) polega na umieszczaniu ekstraktu alergenowego pomiędzy wargą i dziąsłem i jest coraz powszechniej wykorzystywana w praktyce ze względu na dobrą tolerancję większości antygenów dostających się do organizmu przez jamę ustną. Jednak aby leczenie przyniosło skutek, przez kilka minut po aplikacji pies nie powinien w ogóle przełykać, co może być uciążliwe (32). W jednym z badań nad SLIT skuteczne okazało się zastosowanie protokołu RIT, z 48-godzinną fazą indukcji i 6-miesięczną fazą podtrzymującą, podczas której ekstrakt alergenowy był podawany co 3–4 tygodnie (49).

Pierwszy przypadek podania szczepionki alergenowej do węzłów chłonnych (intralymphatic immunotherapy-ILIT) u psów został opisany ponad 30 lat temu. Metodę tę zastosowano u psów, które nie reagowały na konwencjonalną immunoterapię, ale ich stan kliniczny poprawił się po zastosowaniu ILIT (26). Zazwyczaj niewielką ilość alergenów w roztworze siarczanu glinu (0,1–0,2 ml) wstrzykuje się bezpośrednio do węzłów chłonnych, najczęściej podkolanowych, ze względu na ich łatwą wyczuwalność. Pożądany efekt powinien być widoczny już po czterech iniekcjach, czyli trzech miesiącach terapii. Jednak po zakończeniu leczenia w większości przypadków objawy nawracają po kilku tygodniach lub miesiącach, dlatego, aby zapobiec remisji, zaleca się kontynuowanie AIT w formie terapii podjęzykowej (SCIT) raz w miesiącu, co może być wykonywane przez właściciela samodzielnie w domu (32).

Nowością na rynku jest produkt Allermune (Zeonoaq, Japonia) łączący rekombinowane białko Derf2 (epitop alergenu roztoczy kurzu domowego *Dermatophagoides farinae*) z adiuwantem pullulanem. Jest to polimer glukozy blokujący produkcję przeciwciał IgE, a jednocześnie pobudzający powstawanie IgG, dzięki czemu hamuje reakcję alergiczną (32). Allermune to pierwsza licencjonowana weterynaryjna szczepionka zawierająca standaryzowany rekombinowany alergen. Protokół leczenia w jej przypadku różni się od opisanych powyżej; po sześciu iniekcjach cotygodniowych następują trzy podawane w odstępie miesiąca. Według producenta po zakończeniu terapii w takim schemacie powinna nastąpić długoterminowa poprawa stanu pacjenta, jednak z doświadczenia stosujących go klinicystów wynika, że po 2–3 miesiącach od zakończenia leczenia objawy nawracają (32). Dlatego proponuje się, aby kontynuować podawanie Allermune w odstępach 4–6-tygodniowych lub przestawić pacjenta na comiesięczne SCIT przez dłuższy czas. Dużą przewagą Allermune nad ILIT, SCIT oraz SLIT wydaje się bardzo krótki czas, po którym następuje poprawa (2–6 tygodni). Obecny stan wiedzy nie pozwala stwierdzić, z czego wynika tak szybka reakcja (32).

## Skuteczność immunoterapii alergenowej

Skuteczność immunoterapii swoistej zależy od prawidłowej kwalifikacji pacjenta. Diagnostykę komplikuje brak precyzyjnych narzędzi badawczych, które charakteryzowałyby się 100% czułością i swoistością. Każda ze stosowanych metod ma swoje ograniczenia, a ujemny wynik nie jest podstawą do wykluczenia alergii (50). Za sporą częścią nieskutecznych terapii mogą stać wyniki fałszywie dodatnie. Przyczynami takich reakcji może być na przykład dermografizm (objaw Dariera), zwłaszcza u psów ras nagich bądź słabo owłosionych. Na skórze takich zwierząt

**Tabela 1.** Najczęściej stosowane protokoły immunoterapii swoistej u psów

| Protokół | Dawki | | Częstość podawania | | Czas trwania leczenia | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | faza indukcji | faza podtrzymująca | faza indukcji | faza podtrzymująca | faza indukcji | faza podtrzymująca |
| AIT | 20, 40, 80, 160, 2 x 200, 400, 800, 1600, 2 x 2000, 4000, 8000, 16 000 PNU alergenu (43) | 20 000 PNU alergenu (26) | co 2–7 dni[1] (25) | co 5–20 dni/ 3–20 tygodni/ 1–12 miesięcy[1] (25) | 1–4 miesiące (26) | zazwyczaj dożywotnio (43) |
| | 0,1–0,2 ml roztworu alergenu (25)<br>**pyłki**: 10% podtrzymującego stężenia alergenu<br>**roztocza**: stężenie alergenu 1/100 w/v (34) | 2000 PNU alergenu (26) | raz w miesiącu (44) | 1–3 razy w roku (44) | | |
| | 2 x 0,05 ml roztworu alergenu[2] | 2 x 0,05 ml roztworu alergenu[2] | dwa razy dziennie | | 4 miesiące | 2 miesiące |
| RIT | 40, 80, 160, 200, 400, 800, 1600, 2000, 4000, 8000, 16 000, 20 000 PNU alergenu[2] (43) | 0,5 ml roztworu alergenu o stężeniu 1:100 w/v (46) | co 0,5 godziny[3] (42) | raz w tygodniu (46) | 5,5 godziny[3] (43) | rok (42) |
| | dzień 1: 10, 20, 40, 80, 100, 200, 400, 800 PNU alergenu | różne dawki w zależności od pacjenta, najczęściej 4000 PNU alergenu | co godzinę[4] | co 3–4 tygodnie | 27 godzin | 6 miesięcy |
| | dzień 2: 1000, 2000, 4000 PNU | | | | | |
| CSIT[5] | tydzień 1: 4 iniekcje, w sumie 0,08 µg alergenu | 3,2 µg | co 0,5 godziny | 2 dawki w odstępie 3 tygodni, kolejne co 4 tygodnie[6] | 7 tygodni | rok |
| | tydzień 2: 3 iniekcje, w sumie 0,28 µg alergenu | | | | | |
| | tygodnie 3–7: 2 iniekcje, w sumie 0,56; 1,2; 2,0; 2,8; 3,2 µg | | | | | |

Objaśnienia:
AIT – klasyczny protokół immunoterapii swoistej; RIT – protokół szybkiej immunoterapii swoistej; CSIT – protokół zgrupowanej immunoterapii swoistej; PNU – protein nitrogen unit – jednostka azotowo-białkowa; w/v – weight/volume – stosunek masowo-objętościowy
[1] optymalne interwały pomiędzy poszczególnymi iniekcjami nie zostały opracowane i mogą być różne w zależności od pacjenta
[2] trzy stężenia: przez pierwsze 2 miesiące najniższe, następnie wyższe, w fazie podtrzymującej najwyższe
[3] dziesięć iniekcji zostało podanych śródskórnie, aby zmaksymalizować ekspozycję limfocytów T na antygeny
[4] 17 godzin przerwy między ostatnią dawką pierwszego dnia a pierwszą dawką drugiego dnia
[5] protokół CSIT znajduje zastosowanie w medycynie ludzkiej dzięki wykorzystaniu polimeryzowanych alergoidów, zwiększających bezpieczeństwo terapii. Brak jest danych na temat prób jego stosowania u zwierząt, jednak badania wskazują, że alergoidy uzyskane przez połączenie alergenów pyłku traw z nieutlenionym mannanem pozyskiwanym od *Saccharomyces cerevisiae* wywierają pożądany, stymulujący wpływ na psie komórki dendrytyczne (47). Konieczne są dalsze badania, aby ustalić czy wykorzystanie alergoidów pozwoli na wprowadzenie protokołu CSIT do immunoterapii u psów
[6] 11 tygodni przerwy między zakończeniem fazy indukcji a rozpoczęciem fazy podtrzymującej

kilka sekund po zadziałaniu bodźca pojawia się zaczerwienienie oraz bąble, a także – w konsekwencji drapania się – obrzęk (51). Inne powody fałszywego wyniku testu to zbyt drażniący lub nadmiernie skoncentrowany wyciąg testowy, traumatyczna technika wykonania testu i uwalnianie histaminy na drodze nieimmunologicznej (52). Fałszywie ujemne reakcje mogą wynikać z interferencji z lekami, anergii (uniemożliwienie limfocytom pobudzenia reakcji immunologicznej przeciwko antygenom), wykonywania testów poza sezonem alergicznym, chorób ogólnoustrojowych (testy można wdrożyć dopiero 2–3 tygodnie po przebytym zakażeniu), złego doboru lub złej jakości (przestarzałych) alergenów i niewłaściwej techniki iniekcji (51).

Ogólna skuteczność terapii jest dość wysoka. Badania uwzględniające podobne kryteria oceny, takie jak całkowita remisja, redukcja objawów klinicznych i zmniejszenie dawki leków o ponad połowę, wykazały skuteczność w granicach 52–100% (42, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59). Oznacza to, że u 52–100% pacjentów spełnione było co najmniej jedno z przyjętych kryteriów oceny. Niestety, niekompletne dane w odniesieniu do kryteriów włączenia, gromadzenia danych i niewystarczająco przeanalizowany protokół leczenia komplikują ocenę tych wyników (25). W jednym z badań stwierdzono, że u 59% psów leczonych i 21% psów, którym podawano placebo, zaobserwowano poprawę kliniczną i ustępowanie objawów (3). Niestety, według najnowszych badań nawet 60% psów może otrzymywać niekompletną lub zbyt niską dawkę alergenu (52). Z drugiej strony, w przypadku niektórych alergenów, np. roztoczy kurzu domowego, wskazane jest raczej używanie pojedynczych alergenów niż ich mieszanek, więc do każdego przypadku należy podejść indywidualnie.

Ustalenie optymalnego stężenia testowego dla każdego alergenu jest trudne i czasochłonne, ale obecnie wiadomo, jak istotne może ono być dla wyniku leczenia. Biorąc pod uwagę długą historię testów śródskórnych u psów jest jasne, że należy wykonywać znacznie więcej badań mających określić optymalne stężenia

testowe ekstraktu alergenu. Ulepszenie testów powinno poprawić swoistość immunoterapii alergenowej i zwiększyć prawdopodobieństwo oczekiwanej odpowiedzi na leczenie. Konieczne jest także dokładne przebadanie, które alergeny wykorzystywane w odczulaniu ludzi mogą być użyte u psów. W przypadku alergenów roztoczy kurzu domowego dostępne ludzkie rekombinowane lub oczyszczone antygeny roztoczy nie są uważane za odpowiednie dla psów. Większość psów z atopowym zapaleniem skóry wykazuje reakcje na alergeny o wyższej masie cząsteczkowej (odpowiednio 68 i 90 kDa; 33,60).

U psów częstość występowania reakcji niepożądanych w wyniku zastosowania właściwie dobranego protokołu immunoterapii alergenowej szacuje się na 5 do 50% leczonych zwierząt. Zwykle są to reakcje miejscowe, które nie wymagają zmiany schematu leczenia. Reakcje uogólnione występują u około 1% psów i są to: zaburzenia aktywności psychomotorycznej, biegunka, wymioty i reakcje anafilaktyczne, głównie obrzęk naczynioruchowy (3). Przy próbach stosowania skróconego odczulania w 23% przypadków występowała konieczność przerwania leczenia ze względu na pojawienie się pokrzywki i silnego świądu (43, 61).

## Podsumowanie

Celem immunoterapii alergenowej jest wywołanie zmian w czynności układu immunologicznego, skutkujących spadkiem miana IgE specyficznych dla alergenu i wzrostem blokujących przeciwciał IgG4, supresją wydzielania cytokin Th2 ze wzrostem stężeń cytokin Th1 oraz wzrostem liczby komórek T regulatorowych.

Badania naukowe i obserwacje kliniczne potwierdzają, że immunoterapia swoista stanowi skuteczny sposób leczenia alergii środowiskowych u ludzi. W medycynie weterynaryjnej zastosowanie immunoterapii alergenowej jest znacznie mniej zbadane, trudniej zatem określić prawdziwą skuteczność tej metody, optymalne dawki alergenu i częstotliwość ich podawania. Na podstawie dotychczasowych badań i obserwacji klinicznych odczulanie zostało jednak uznane w praktyce weterynaryjnej i jest stosowane nie tylko u psów, ale również u kotów czy koni, a rozwój tej metody stwarza szanse na opracowanie skuteczniejszych metod postępowania w chorobach o podłożu alergicznym.

## Piśmiennictwo


1. Kowalski M.L., Rogala B. (red.).: *Immunoterapia alergenowa.* Mediton Oficyna Wydawnicza 2012.
2. Carlotti D.N., Jacobs D.E.: Therapy, control and prevention of flea allergy dermatitis in dogs and cats. *Vet. Dermatol.* 2000, **11**, 83–98.
3. Wilkołek P., Szczepanik M. Zastosowanie immunoterapii swoistej w leczeniu zwierząt z alergią. *Życie Wet*. 2010, **85**, 215–219.
4. Paterson S.: *Manual of skin diseases of the dog and cat.* John Wiley & Sons 2009.
5. Kowal A., Barg W.: Pacjent atopowy–dlaczego i kiedy odczulać? *Family Medicine & Primary Care Review* 2009, **11**, 923–929.
6. Senti G., Vavricka B.M.P., Erdmann I., Diaz M.I., Markus R., McCormack, S.J., Johansen P.: Intralymphatic allergen administration renders specific immunotherapy faster and safer: a randomized controlled trial. *Proc. Nat. Acad. Sci*. 2008, **105**, 17908–17912.
7. Hou C.C., Griffin C.E., Hill P.B.: Dermatophagoides farinae-specific IgG responses in atopic dogs undergoing allergen-specific immunotherapy with aqueous vaccines. *Vet. Dermatol*., 2008, **19**, 215–220.
8. Dadas-Stasiak E., Kalicki B., Jung A.: Najczęściej występujące przyczyny i rodzaje alergii u dzieci w świetle aktualnej epidemiologii. *Pediatria i Medycyna Rodzinna*, 2010, **6**, 92–99.
9. Holec L.: *Antygeny rekombinantowe Toxoplasma gondii jako narzędzie w diagnostyce toksoplazmozy.* Rozprawa doktorska, Gdańsk 2007.
10. Fillatreau S.: Regulatory functions of B cells and regulatory plasma cells. *Biomed. J.* 2019, **42**, 233–242.
11. Polak D., Hafner C., Briza P., Kitzmüller C., Elbe-Bürger A., Samadi N., Bohle B.: A novel role for neutrophils in IgE-mediated allergy: Evidence for antigen presentation in late-phase reactions. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2019, **143**, 1143–1152.
12. Krogulska A.: Limfocyty T regulacyjne i ich znaczenie w alergii pokarmowej u dzieci. *Alergia Astma Immunologia*, 2010, **15**, 180–188.
13. Lasek W.: Immunoterapia alergenowa – mechanizmy indukcji tolerancji na alergen. *Alergia*, 2013, **1**, 31–34.
14. Zhang B., Zhang X., Tang F., Zhu L., Liu Y.: Reduction of forkhead box P3 levels in CD4+ CD25high T cells in patients with new-onset systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Immunol*., 2008, **153**, 182–187.
15. Abbas A. K., Benoist C., Bluestone J., Campbell D.J., Ghosh S., Hori S.: Regulatory T cells: recommendations to simplify the nomenclature. *Nat Immunol*. 2013, **14**, 307–308.
16. Seddon B., Mason D.: Regulatory T cells in the control of autoimmunity: the essential role of transforming growth factor β and interleukin 4 in the prevention of autoimmune thyroiditis in rats by peripheral CD4+ CD45RC- cells and CD4+ CD8- thymocytes. *J. Exp. Med*., 1999, **189**, 279–288.
17. Collins A.M., Jackson K.J.: A Temporal Model of Human IgE and IgG Antibody Function. *Front. Immunol*. 2013, **9**, 235.
18. Paul W.E.: *Fundamental immunology.* 6th ed., Wolters Kluwer/ Lippincott Williams & Wilkin, Philadelphia 2008.
19. Bruhns P.: Properties of mouse and human IgG receptors and their contribution to disease models. *Blood*, 2012, **119**, 5640–5649.
20. Bruhns P., Frémont S., Daëron M.: Regulation of allergy by Fc receptors. *Curr. Opinion Immunol*., 2005, **17**, 662–669.
21. McCoy J.H., Kenney M.A.: Magnesium and immune function: recent findings. *Magnes. Res.*, 1992, **5**, 281–293
22. Błach J., Nowacki W., Mazur A.: Wpływ magnezu na reakcje alergiczne skóry.[Magnesium in skin allergy]. *Post. Hig. Med. Dosw*, 2007, **61**, 548–557.
23. Petri K.T.: Rola komórek tucznych w powstawaniu zmian miażdżycowych: działania i przeciwdziałania, Kardiologia po dyplomie, 2009
24. Jutel M., Agache I., Bonini S.: International Consensus on Allergen Immunotherapy II: Mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics. *J. Allergy Clin. Immunol*., 2016, **137**, 358–368
25. Loewenstein C., Mueller R.S.: A review of allergen-specific immunotherapy in human and veterinary medicine. *Vet. Dermatol*. 2009, **20**, 84–98.
26. Mueller R.S., Jensen-Jarolim E., Roth-Walter F.: Allergen immunotherapy in people, dogs, cats and horses—differences, similarities and research needs. *Allergy* 2018, **73**, 1989–1999.
27. Halliwell R.E.W.: Hyposensitization in the treatment of flea bite hypersensitivity: results of a double-blinded study. *J. Am. Vet. Hosp. Assoc*., 1981, **17**, 249–53
28. Halliwell R.E.W.: Clinical and immunological response to alum-precipitated flea antigen in immunotherapy of flea-allergic dogs: results of a double-blind study. *Adv. Vet. Dermatol*., 1993, **2.** 41–50
29. Kwochka K.A., McCall C.A., Hillier A.: A new approach to immunotherapy for flea allergy dermatitis in dogs: flea salivary antigen RUSH immunotherapy. *Proc. Brit. Dermatol.* Study Group Spring Meeting, 1998, 12–3
30. Maina E., Cox E.: A double blind, randomized, placebo controlled trial of the efficacy, quality of life and safety of food allergen -specific sublingual immunotherapy in client owned dogs with adverse food reactions: a small pilot study. *Vet. Dermat*., 2016, **27**, 361–369.
31. Jensen-Jarolim E., Einhorn L., Herrmann I., Thalhammer J.G., Panakova L.: Pollen Allergies in Humans and their Dogs, Cats and Horses: Differences and Similarities. *Clin. Transl. Allergy* 2015, **5**, 15.
32. Mueller R.S., Fischer N.M.: Allergen Specific Immunotherapy in Canine Atopic Dermatitis: an Update. *Vet Dermatol*. Opublikowano online 2019.
33. Mueller R.S., Janda J., Jensen-Jarolim E., Rhyner C., Marti E.: Allergens in veterinary medicine. *Allergy* 2016, **71**, 27–35.
34. Nimmo Wilke J.S., Yager J.A., Eyre P.: Morphometric analyses of the skin of dogs with atopic dermatitis and correlations with cutaneous and plasma histamine and total serum IgE. *Vet. Pathol*., 1990, **27**, 179–186.
35. Carr M.N., Torres S.M.F., Koch S.N.: Investigation of the pruritogenic effects of histamine, serotonin, tryptase, substance P and interleukin-2 in healthy dogs. *Vet. Dermatol*., 2009, **20**, 105–110.
36. Marsella R., Sousa C.A., Gonzales A.J., Fadok V.A.: Current understanding of thepathophysiologic mechanisms of canine atopic dermatitis. *J. Am. Vet. Med. Assoc*., 2012, **241**, 194–207.
37. Jensen-Jarolim E., Pali-Schöll I., Roth-Walter F.: Outstanding animal studies in allergy II. From atopic barrier and microbiome to

# AminAvast™

(RenAvast)

## Preparat dla psów i kotów

Suplement diety

## Preparat wspomagający dla psów i kotów z objawami przewlekłej niewydolności nerek

**AminAvast®** to autorskie połączenie aminokwasów i peptydów, które wpływają pozytywnie na funkcjonowanie nerek

**1 kapsułka preparatu AminAvast® zawiera:**

**AminAvast® 300 mg** Avastaminy*, koty i małe psy

**AminAvast® 1000 mg** Avastaminy*, średnie i duże psy

* Autorskie połączenie aminokwasów i peptydów

**Wyłącznie dla zwierząt.**

Więcej informacji o preparacie znajduje się w materiałach informacyjnych dołączonych do produktu.

Mieszanka paszowa uzupełniająca.

**Producent**

biohealth | SOLUTIONS |

Reno, NV 89501 U.S.A.

**Dystrybutor:**

**MGS Hurtownia Leków Weterynaryjnych**, ul. Wrocławska 34, 55-080 Gniechowice
tel.: (71) 31 69 858 do 860, tel./fax: (71) 31 68 766, e-mail: mgs@mgs-vet.pl

**www.mgs-vet.pl**

allergen-specific immunotherapy. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2017, **17**, 180–187.
38. Lian T.M.H.R.: Allergen-specific IgE and IgG antibodies in atopic and normal dogs. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 1998, **66**, 203–223.
39. Mueller R.S., Fieseler K.V., Rosychuk R.A., Greenwalt T.: Intradermal testing with the storage mite Tyrophagus putrescentiae in normal dogs and dogs with atopic dermatitis in Colorado. *Vet. Dermatol.*, 2005, **16**, 27–31.
40. Willemse A.: Hyposensitization of dogs with atopic dermatitis based on the results of in vivo and in vitro (IgGd ELISA) diagnostic tests. *Proceedings of the Annual Meeting of the American Academy of Veterinary Dermatology and the American College of Veterinary Dermatology.* Charlston SC 1994, s. 61.
41. Mastrandrea F.: Immunotherapy in atopic dermatitis. *Expert Opinion Investigational Drugs* 2001, **10**, 49–63.
42. Mueller R.S., Fieseler K.V., Zabel S., Rosychuk R.A.: Conventional and rush allergen immunotherapy in the treatment of canine atopic dermatitis. *Advances in Veterinary Dermatology* 2005, s. 60–69.
43. Mueller R.S., Bettenay S.V.: Evaluation of the safety of an abbreviated course of injections of allergen extracts (rush immunotherapy) for the treatment of dogs with atopic dermatitis. *Am. J. Vet. Res.*, 2001, **62**, 307–310.
44. Timm K., Mueller R.S., Nett-Mettler C.S.: Long-term effects of intralymphatic immunotherapy (ILIT) on canine atopic dermatitis. *Vet. Dermatol.*, 2018, **29**, 123-e49.
45. DeBoer D.J., Verbrugge M., Morris M.: Clinical and immunological responses of dust mite sensitive, atopic dogs to treatment with sublingual immunotherapy (SLIT). *Vet. Dermatol.*, 2016, **27**, 82–87.e23.
46. Tabar A.I., Echechipia S., Garcia B.E.: Double-blind comparative study of cluster and conventional immunotherapy schedules with Dermatophagoides pteronyssinus. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2005, **116**, 109–118.
47. Soria I., Alvarez J., Manzano A.I.: Mite allergoids coupled to nonoxidized mannan from Saccharomyces cerevisae efficiently target canine dendritic cells for novel allergy immunotherapy in veterinary medicine. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2017, **190**, 65–72.
48. Arseneau A.M., Nesselroad T.D., Dietrich J.J., Moore L.M., Nguyen S., Hagan L.L., Tankersley M.S.: A 1-day imported fire ant rush immunotherapy schedule with and without premedication. *Annals Allergy Asthma Immunol.*, 2013, **111**, 562–566.
49. Fujimura M., Ishimaru H.: Rush sublingual immunotherapy in canine atopic dermatitis: a prospective pilot study. *Pol. J. Vet. Sci.*, 2016, **19**, 3–6.
50. Napiórkowska-Baran K., Tykwińska M., Kołodziejczyk-Pyrzyk J., Bąkowska-Kocik N., Zacniewski R., Bartuzi Z.: Trudności diagnostyczne w rozpoznawaniu chorób alergicznych. *Alergia Astma Immunologia-przegląd kliniczny*, 2018, **23**, 79–85.
51. Willemse T.: Atopic skin disease: a review and a reconsideration of diagnostic criteria. *J. Small Anim. Pract.*, 1986, **27**, 771–778.
52. Layne E.A.: Intradermal reactivity to two concentrations of pollen extracts in atopic dogs. *Vet. Dermatol.*, 2019, **30**, 503-e151
53. Willemse A, Van den Brom WE, Rijnberk A. Effect of hyposensitization on atopic dermatitis in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1984, **184**, 1277–1280.
54. Halliwell R.E.W.: Hyposensitization in the treatment of atopic disease. *Curr. Vet. Ther.*, 1977, 537–541.
55. Nesbitt G.H.: Canine allergic inhalant dermatitis: a review of 230 cases. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1978, **172,** 55–60.
56. Rosser E.J.: Advances in the diagnosis and treatment of atopy. *Vet. Clin. Small Anim. Pract.*, 1999, **29**, 1437–1447.
57. Scott D.W.: Observations on canine atopy. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 1981, **15**, 91–100.
58. DeBoer D.J.: Survey of intradermal skin testing practices in North America. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1989, **195**, 1357–1363.
59. Mueller R.S.: Update on allergen immunotherapy. *Vet. Clin. Small Anim. Pract.*, 2019, **49**, 1–7.
60. Noli C., Bernadina W.E., Willemse T.: The significance of reactions to purified fractions of Dermatophagoides pteronyssinus and Dermatophagoides farinae in canine atopic dermatitis. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 1996, **52**, 147–157.
61. MacDonald J.M.: Rush hyposensitization in the treatment of canine atopy. W: *Proceedings of the Annual Meeting of the American Academy of Veterinary Dermatology and the American College of Veterinary Dermatology*, Maui, HI, 1999. s. 95–97.

Anna Trojakowska