

Allergeen specifieke immunotherapie ASIT

Vandenabeele Sophie 2023

INLEIDING

Inleiding

- Grote toename aan allergieën in meerdere species
 - 40% van de kinderen in westerse landen vertonen eczema
 - 30% van de honden krijgt diagnose van allergische dermatitis
- Nood aan veilige lange termijn oplossingen
- Re-educatie van het immuun systeem

- Progressie van de aandoening met tijd
- Toename van het aantal en de ernst van de sensitisaties
- Nood aan 'heropvoeding' van het immuunstelsel ondanks goede medicatie ('depannage')



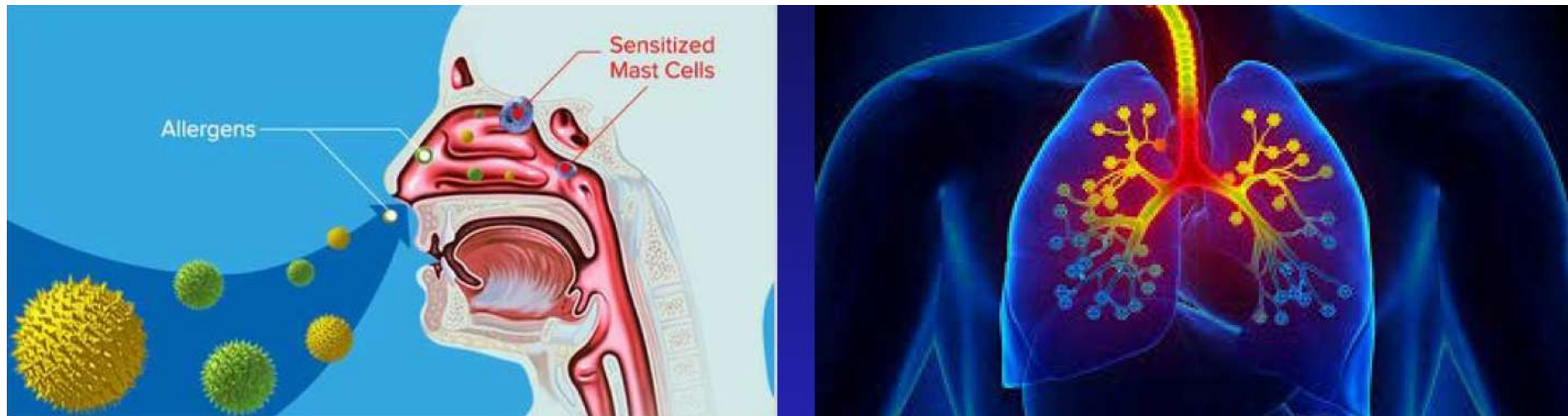
Immunotherapie = allergie vaccin = hyposensitisatie

toediening van stijgende dosis allergenen aan een allergie patiënt teneinde tolerantie en vermindering van de hypersensitiviteit te bekomen

Lange termijn behandeling van atopische dermatitis

Preventieve behandeling om progressie van de allergie te verhinderen

ASIT in de humane geneeskunde



- Start in 1911 bij rhinoconjunctivitis tgo gras pollen
- Vnl bij asthma
- Nut bij cutane allergie ?

ASIT in de diergeneeskunde

- Start in 1941 bij honden met CAD
- Aanvaarde lange termijn behandeling voor dieren met urticaria en atopische dermatitis
- Goed succes bij respiratoire aandoeningen (COPD, feliene asthma)



- Humaan
 - Asthma
 - Rhinitis
 - Insect gif

- Honden
 - Atopische dermatitis

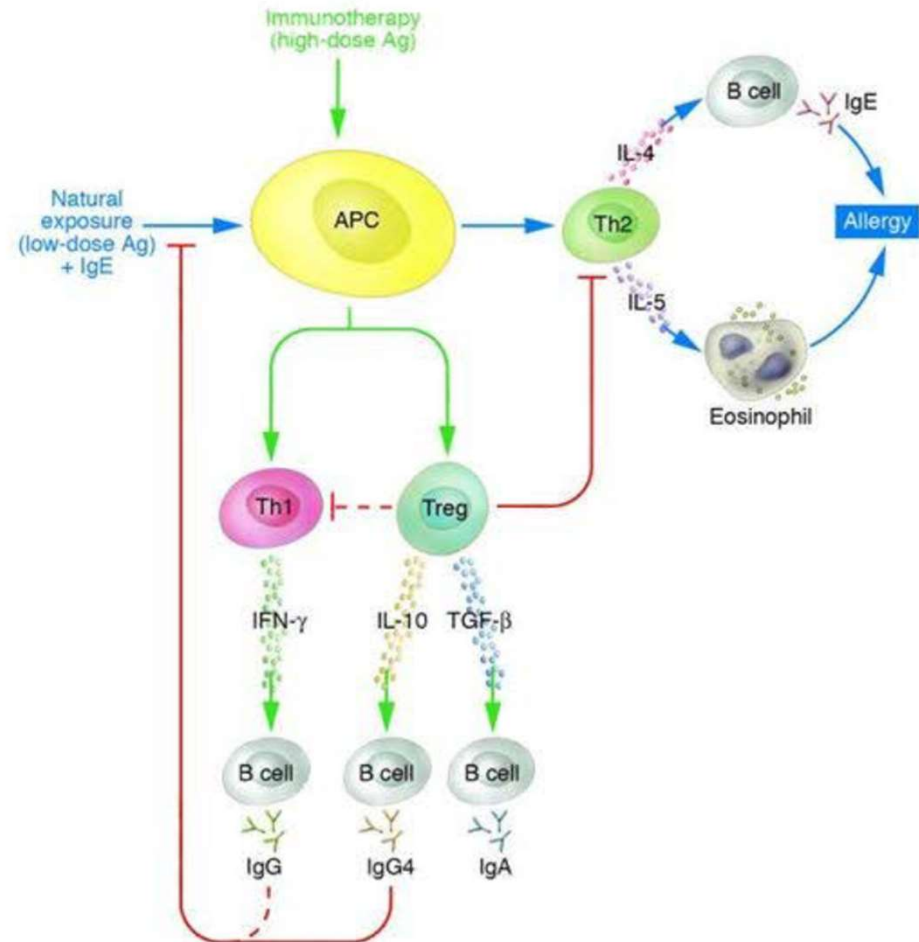
- Paarden
 - Atopische dermatitis
 - Urticaria
 - COPD

- Katten
 - FASS
 - Feliene asthma

WERKINGSMECHANISME

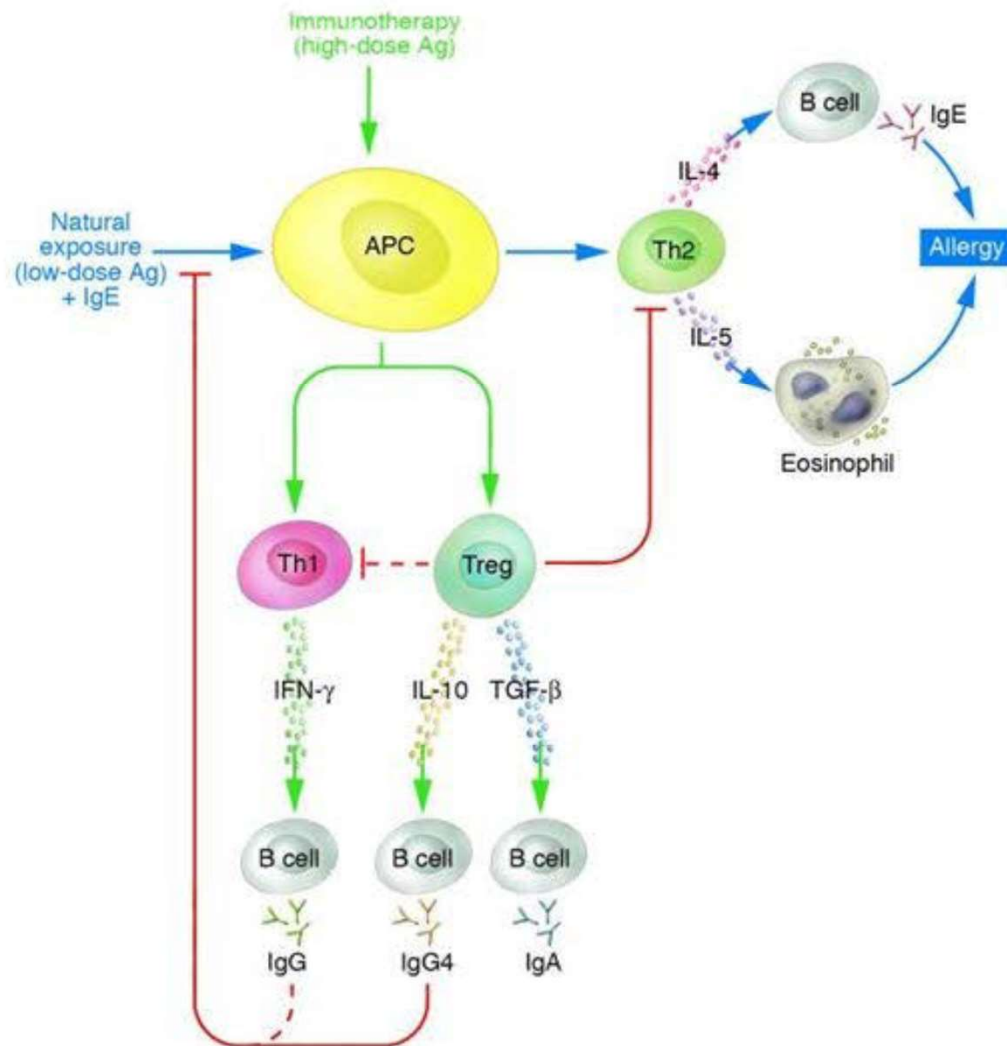
Mechanisme van ASIT

- IgG (blocking antibody) productie
- Cytokine secretie
 - Switch van Th-2 naar Th-1 respons
 - Stijging van de ratio Th-1/Th-2 cytokines
- Daling Mast cel degranulatie en eosinofielen
- Gestegen T-reg respons
 - Inductie van T-reg cellen
 - Secretie van TGF- β en IL-10
 - Regulatie van antistof isotypes (onderdrukking van IgE)



Allergen-specific immunotherapy : mechanism

12



Altered T-cell cytokine balance
(shift to Th1)

Induction of regulatory T-cells

Reduction in specific IgE levels
(long term)

Induction of IgG blocking
antibodies

Reduced recruitment of effector
cells (eosinophils, mast cells)



Mechanisms of allergen-specific immunotherapy

Down-regulation

Th2

Reduces mRNA
for Th2 cytokines
(**IL-4**)

Up-regulation

Th1

Increases mRNA
for Th1 cytokines
(IFN-gamma, **IL-2**,
IL-12)

Up-regulation

T regs

(CD25, FOXP3)

Tr1 produce **IL-10**
and Th3 produce
TGF- β

Mechanismen van ASIT in dieren

- OZ in honden
- Stijging T-reg en IL-10 bij succesvolle ASIT
- Stijging in totaal en allergeen specifiek IgG
- Daling in allergeen specifiek IgE
- Geen specifieke biomarker om succesvolle respons op ASIT te voorspellen

SELECTIE VAN ALLERGENEN

Selectie van allergenen

- Detectie van klinisch relevante allergenen
- Via huidtest en/of serum test
- Correlatie testresultaten en jeukprofiel
- Vals positieven bij IDT en IgE serologie voor huisstofmijt en voorraadmijten

Selectie van allergenen

- Allergenen via 'postcode'
- 'regionale ASIT



Allergietesten

- Interferentie van medicatie met IDT of serumtest
 - Geen antihistaminica tot 7 dgn voor de test
 - Orale GCS tot 14dgn
 - Inj GCS tot 28 dgn
 - < 6wkn ciclosporine is ok
 - Wacht tot 3 maanden na de loopsheid

Variabiliteit van serumtesten voor allergen specifieke immunotherapie

Baumann et al. Vet Derm 2021

- 33 honden
 - IgE serologie 2x op dezelfde dag of herhaald na 1 dag
 - Overeenkomsten in testen hoog voor labo A en bijna perfect labo B en C
- ⇒ Testresultaten interpreteren volgens patiënt
- ⇒ IgE testresultaten blijven stabiel wanneer de analyse 24u wordt uitgesteld
- ⇒ Rekening houden met temperatuurschommelingen

Veterinary Dermatology

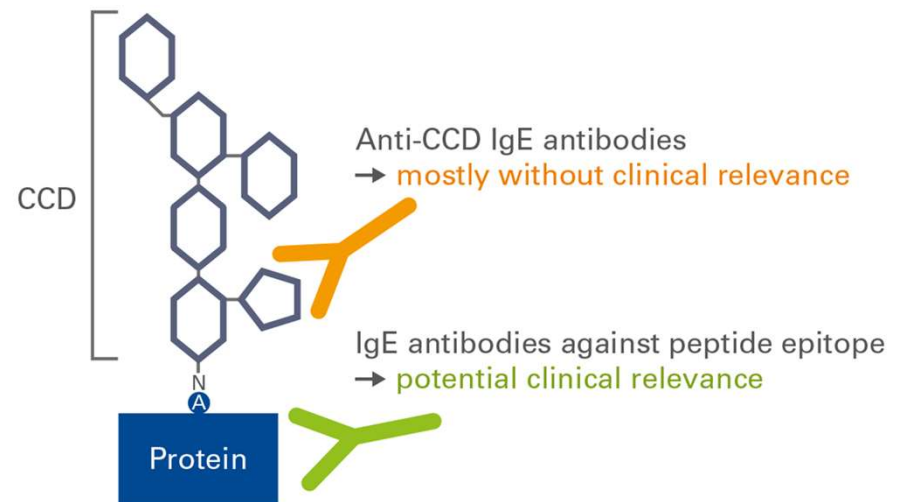
Vet Dermatol 2021; **32**: 251–e67

DOI: 10.1111/vde.12942

Reproducibility of serum testing for environmental allergen-specific IgE in dogs in Europe

Katja N. Baumann* , Natalie K.Y. Gedon† , Teresa M.S.A. Boehm* , Laura Udraitė-Vovk* and Ralf S. Mueller* 

- Antilichamen tegen kruisreactieve koolhydraatdeterminanten (anti-CCD IgE) in serummonsters van atopische honden.
- Humaan : bekende oorzaak van klinisch irrelevante polysensibilisatie voor plantenallergenen.
- Doelstellingen - Het vergelijken van de resultaten van een intradermale test (IDT) en een serumtest voor allergeenspecifiek IgE, met en zonder blokkering van anti-CCD IgE. en zonder blokkering van anti-CCD IgE, voor het testen bij honden.



Veterinary Dermatology

Vet Dermatol 2019

DOI: 10.1111/vde.12742

Agreement of serum allergen test results with unblocked and blocked IgE against cross-reactive carbohydrate determinants (CCD) and intradermal test results in atopic dogs

Natalie K. Y. Gedon , Teresa M. S. A. Boehm , Christoph J. Klinger¹ , Laura Udraite and Ralf S. Mueller 

- Bij honden met negatieve anti-CCD IgE-monsters was de overeenstemming tussen de resultaten van de serumtesten de IDT aanzienlijk ($j = 0,71$).
- Bij honden met positieve anti-CCD IgE-monsters (38,7%) was er geen overeenkomst tussen serum- en huidtests ($j = 0,35$) <> het blokkeren van anti-CCD IgE in die monsters resulteerde in een redelijke overeenkomst ($j = 0.43$).
- Anti-CCD IgE-positieve sera hadden meerdere positieve resultaten voor gras- en onkruidallergenen, en blokkeren verminderde deze duidelijk.
- Conclusie en klinisch belang - Intradermale testen kwamen het best overeen met serumtesten bij honden zonder detecteerbare anti-CCD IgE.
- Sera met anti-CCD IgE kwamen niet overeen met IDT. De testovereenkomst werd verbeterd door het anti-CCD IgE te blokkeren. Schijnbare serumtest polysensibilisatie voor plantenallergenen was geassocieerd met anti-CCD IgE.

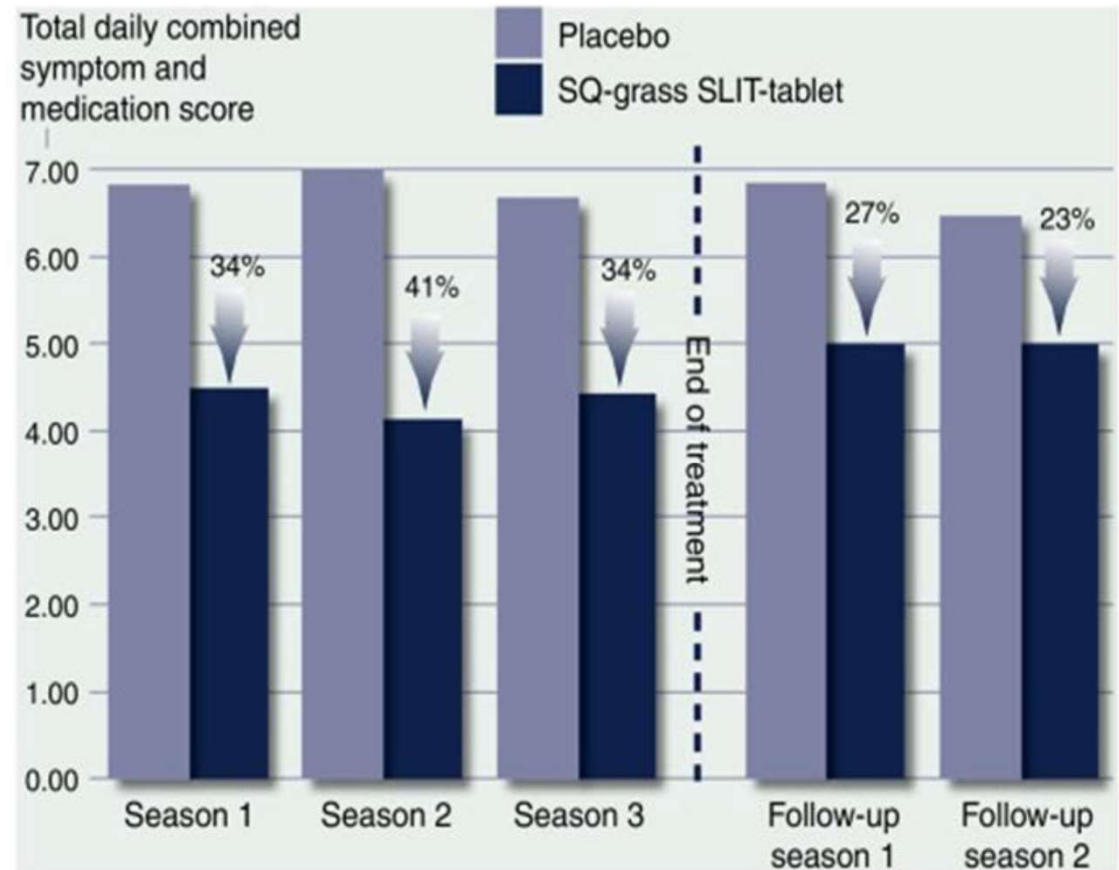
- Jeukscore 6/10
- Steroidresponsief
- Voorgeschiedenis van malassezia otitis
- Distributie snoet, perioculair, interdigitaal, oksels en liezen
- Seizoensgebonden herfst en winter

- Allergie test toont reactie op berkenpollen

EFFECTEN VAN ASIT

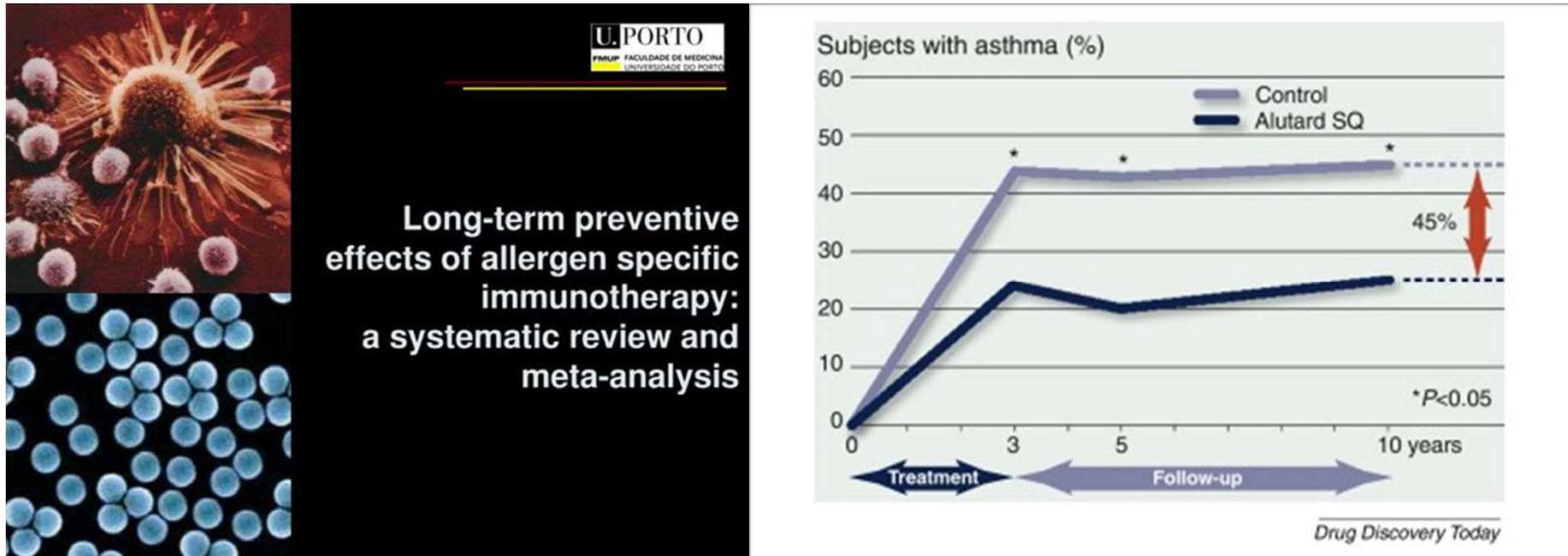
Is ASIT effectief voor humane respiratoire allergie

- Verschillende meta-analyses
- Positief effect in verminderde nood aan medicaties
- Meest effectief voor seizoensgebonden rhinitis



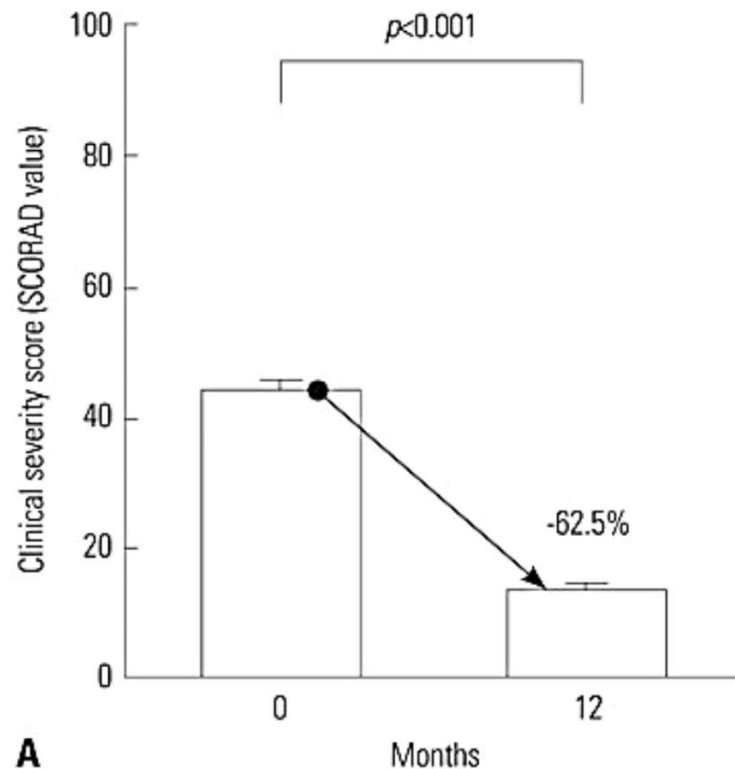
ASIT als preventie voor nieuwe respiratoire allergieën

- Vroege ASIT in kinderen met seizoensgebonden allergische rhinitis verhindert asthma ontwikkeling
- Daling in sensitisatie tgo nieuwe pollen
- Minder effect op voorkomen van mijten sensitisatie



Klinische efficaciteit van SCIT in patiënten met atopische dermatitis

- SCIT met mijten extract
- Scores D0 en na 12 mnd
- Recente AD patiënten reageren beter dan chronische AD patiënten
- 76% reageert positief



A

Dong-Ho Nahm, et al.
YonseiMed J 2016

Is ASIT effectief voor AD in dieren

- Beste lange termijn behandeling
- 60-80% effectief
- Geen goede studies om verhindering van nieuwe sensitisaties aan te tonen
- Beter respons in jonge dieren, recent allergie verhaal en weinig chronische reacties
- Respons tgo pollen beter dan mijten

Succespercentage

- > 50% verbetering in 59% <> 21% in placebo
- Gemiddeld 60% succes (50%-80%)
- Soms >90% succes bij aangepaste ASIT protocollen

- 20% excellent, 40-50% voldoende respons, 30-40% slechte respons

Toedieningsmogelijkheden

- SC
 - Standaard
 - Neveneffecten humaan
- Sublinguaal
 - Humaan beter getolereerd dan SCIT
- Oraal
- Intralymfatisch
- Epicutaan

Subcutane ASIT - SCIT

humaan

- Nuttig bij polysensitisatie
- Inductie dan onderhoud 3-5 jaar
- Risico op erge reacties
- Doktersbezoeken
- Insect gif desensitisatie
- Niet voor voedselallergie

diergeneeskundig

- Nuttig bij polysensitisatie bij cutane en respiratoire allergie
- Goed getolereerd
- Weinig neveneffecten
- Reacties bijsturen door schema aan te passen en premedicatie
- Zelden erge reacties (1%)
- Door eigenaars

SCIT: doeltreffendheid en respons

- Gerapporteerde doeltreffendheid van SCIT en snelheid van respons
- Retrospectief
- 51 honden met waterige oplossing
- 82 honden met allergenen en alumiumhydroxide (AH SCIT)
- 17 honden allergenen met tyrosine (TA-SCIT)
- 28 honden met Der f 2-pullulan (Der f 2-P-SCIT)
- 16 honden allergoiden gekoppeld aan mannan (PAM-SCIT)

SCIT: doeltreffendheid en respons

- Gerapporteerde doeltreffendheid van SCIT en snelheid van respons

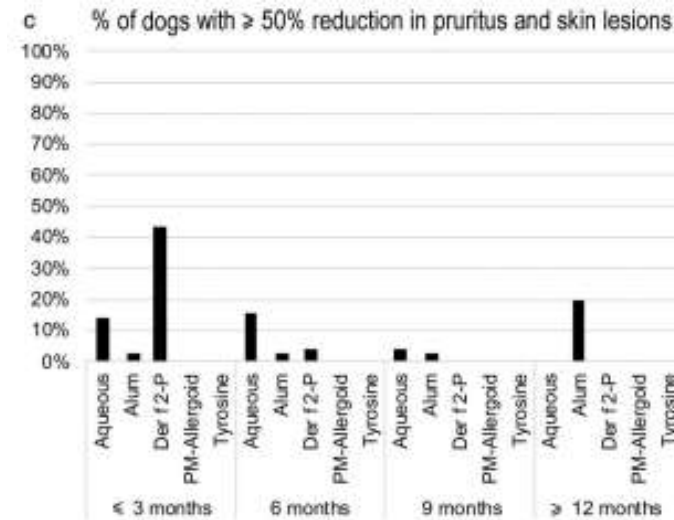
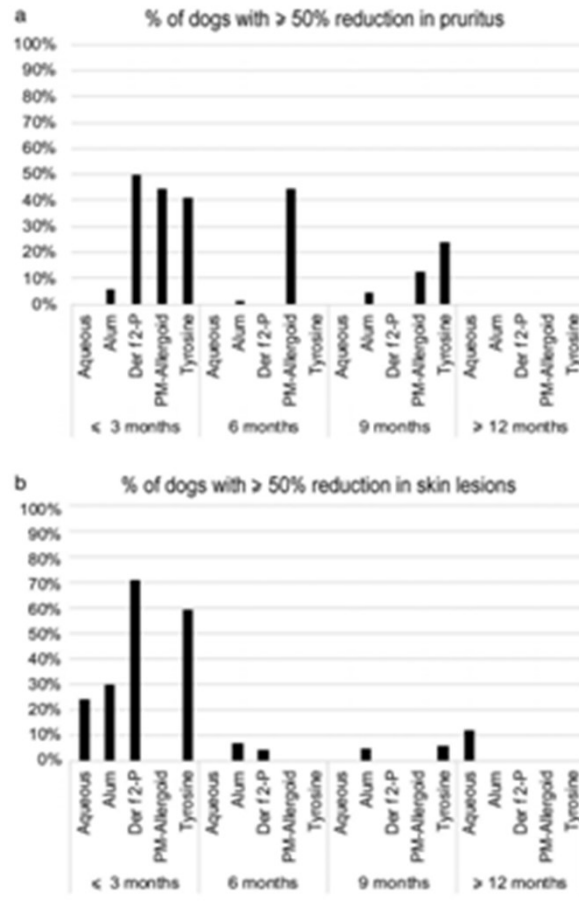


Figure 1. Percentage of dogs with a $\geq 50\%$ reduction in pruritus (a), skin lesions (b) or both (c).

© 2021 ESVD and ACVD, *Veterinary Dermatology*, **33**, 155–e44.

SCIT diergeneeskundig

- Verschillende protocols
- Inductie van 2 maanden <> rush protocol
- Onderhoud maandelijks
- Weinig studies over succes van de verschillende protocols
- Meest effectieve dosis? Beste frequentie?
- Waarschijnlijk individueel verschillend

SCIT in honden

- Succes percentage 60-80%
 - Definitie van succes????
- Mijten <> schimmels <> pollen
- Tijd
 - 3-9 mnd
 - Probeer 1 jaar
- Levenslang
- Selectie van allergenen?
- Maximaal aantal allergenen?

Efficacy of subcutaneous allergen immunotherapy in atopic dogs: A retrospective study of 664 cases

Evelien E. M. Fennis^{1,2}  | Catharina M. M. van Damme¹  | Yvette M. Schlotter¹ |
Jacqueline D. Sinke³ | Mieke H. G. Leistra³ | Richard T. Bartels⁴  |
Femke Broere^{1,2}

- Uitstekend 31,5% (ASIT alleen beheerste klinische symptomen),
 - Goed 28,5% ($\geq 50\%$ vermindering van klinische symptomen)
 - Slecht 40,1% ($< 50\%$ verbetering)
 - Geen significante verschillen in ras, geslacht, leeftijd bij aanvang van ASIT, type allergenen in ASIT
 - significant beter resultaat bij meer hercontroles
 - Honden behandeld met ASIT en gelijktijdige systemische glucocorticoiden vertoonden een significant slechtere respons (succespercentage van $> 50\%$ verbetering van 38,5%).
- => Bij 59,9% van de atopische honden kan SCIT de klinische symptomen met $\geq 50\%$ verbeteren.

Allergenen interferenties

- Mold allergens
- Mold proteasen degraderen pollen allergenen
- 1 studie toonde lagere succes percentage wanneer mold allergenen en pollen allergenen gemixt werden
- Mold allergenen afzonderlijk => betere resultaten
- Opgelet! Studie uitgevoerd in waterige allergenen

ASIT

- Splits allergenen op: pollen niet bij mijten en schimmels
- Individuele aanpassing van het schema
- Gelijktijdige therapie in vroege fase van ASIT?

Allergenen

- Waterige extracten in de USA
- Alum extract in Europa
- Geen standardisatie
 - Allergenen sterkte varieert per batch
- Hoofdallergenen bij dieren?
 - Andere hoofdallergenen in de mijten voor honden

SLIT immunotherapie

- Speciaal immunologisch netwerk in de orale mucosa
- Wordt frequenter toegediend (dagelijks)
- 10 huisstofmijt allergische honden
- 8/10 72% beter na 6 maanden
- Daling in IgE huisstofmijt specifieke antistoffen
- Orale jeuk kan voorkomen

Sublinguale ASIT - SLIT



humaan

- Monosensitisatie
- Vloeistof of tablet
- Veiliger dan SCIT
- Rhinitis en asthma
- Voedselallergie
- Langdurige toediening nodig

dieren

- Polysensitizatie
- Hond, paard
- Goed getolereerd
- Grotere volumes allergenen => prijziger
- Verschillende schema's
 - SID, BID

ILIT immunotherapie

- Muizenmodel toont gestegen IgG en T-cell respons
- 14 honden met onsuccesvolle SCIT => 8/14 complete remissie na ILIT
- 0,08ml echobegeleid in de submandibulaire Inn
- 4x in 8wkn
- Lagere jeukscore en letsel score dan SCIT

Intralymfatic ASIT - ILIT

humaan

- 3x q4wkn
- Inguinale Inn
 - Lagere dosis dan SC
 - Allergische rhinitis en langdurige desensitisatie
 - Anaphylaxis beschreven


diergeneeskunde

- hond, paard
- Politeus Inn
- Aluminum extracts
1x/m 3 keer

ILIT

- Minder injecties
- Vergelijking ILIT en SCIT
 - Gelijkaardige respons, herval in ILIT groep na injectie stop
- Alum- extracts met follow up (Fisher et al, 2016)
 - 20 CAD, 1x/maand 3-7 x
 - Goede respons in 60%

Long-term effects of intralymphatic immunotherapy (ILIT) on canine atopic dermatitis

Katrin Timm*, Ralf S. Mueller† and Claudia S. Nett-Mettler* 

- 51 CAD honden
- Open niet gecontroleerde studie, 1j follow up
- 0,2ml alum extract in knie Inn 1x/m 3-5 keer
- Vergelijken van dermatitis, jeuk en medicatie gebruik op D0 en D90, D360

- 21 honden <> 29 honden dropped out
 - 14/29 weinig beterschap
 - Injectie zonder sedatie
 - 5 honden met zwelling en jeuk thv injectieplaats
 - Geen beterschap 31%
 - Remissie – veel beter 40%

Follow up

- Relaps na stop injecties => 3-4/ jaar
- 3-5 ILIT injecties induceren geen permanente tolerantie

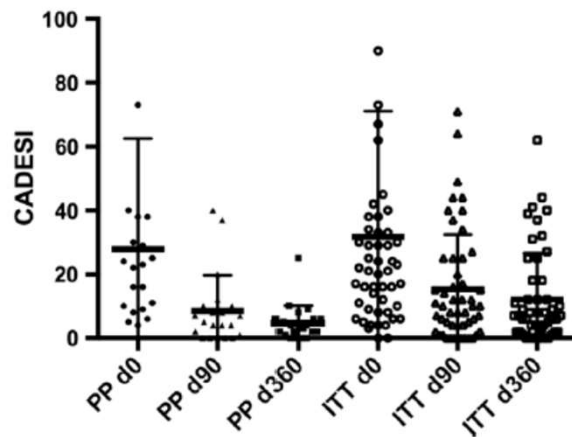


Figure 2. Scatter plot of Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index (CADESI) scores of atopic dogs treated with intralymphatic immunotherapy (mean \pm standard deviation). PP, Per protocol analysis; ITT, intention to treat analysis; d0, day zero; d90, day 90; d360, day 360.

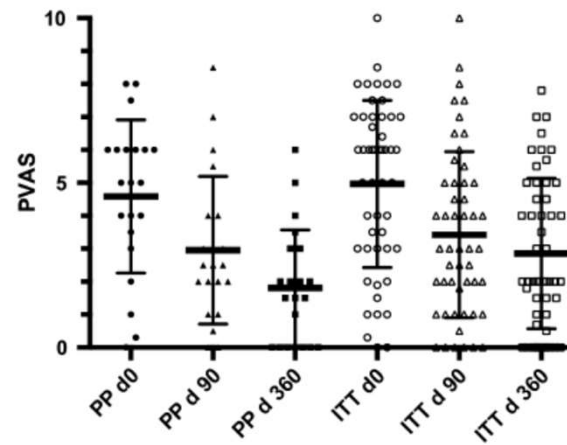


Figure 1. Scatter plot of pruritus scores of atopic dogs treated with intralymphatic immunotherapy as determined with a pruritus Visual Analog Scale (pVAS)(mean \pm standard deviation). PP, Per protocol analysis; ITT, intention to treat analysis; d0, day zero; d90, day 90; d360, day 360.

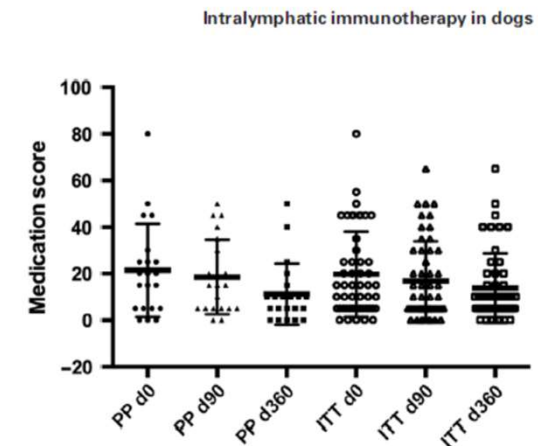


Figure 3. Scatter plot of the medication scores of atopic dogs treated with intralymphatic immunotherapy (mean \pm standard deviation). PP, Per protocol analysis; ITT, intention to treat analysis; d0, day zero; d90, day 90; d360, day 360.

Subcutane, intralymfatische of sublinguale immunotherapie: wat werkt best bij de atopische hond?

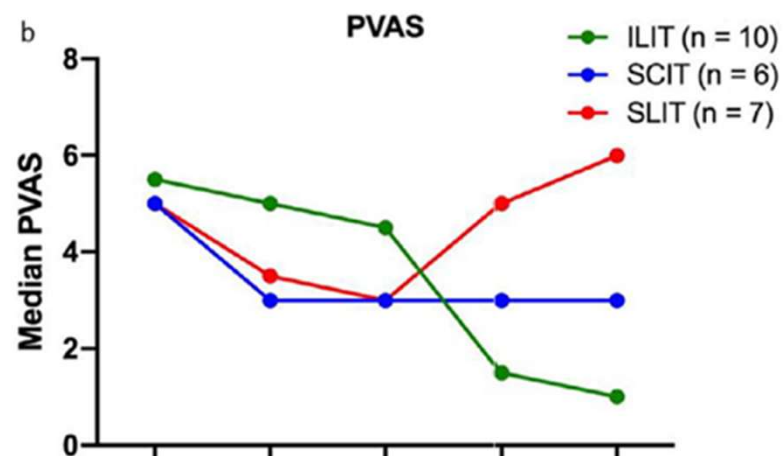
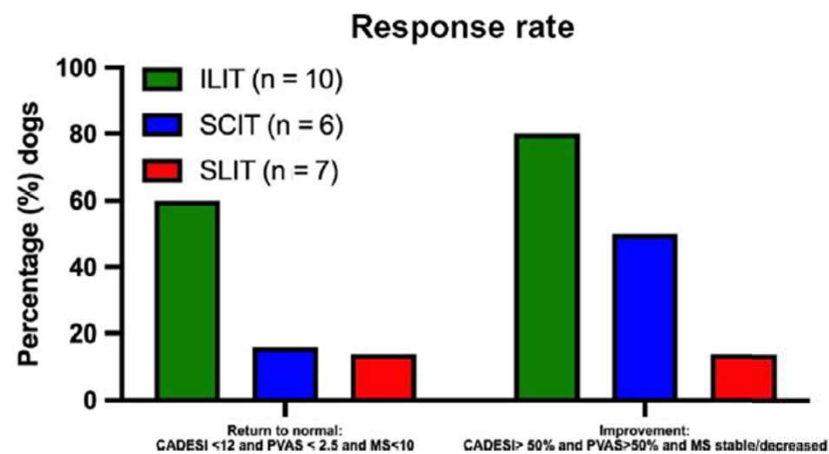
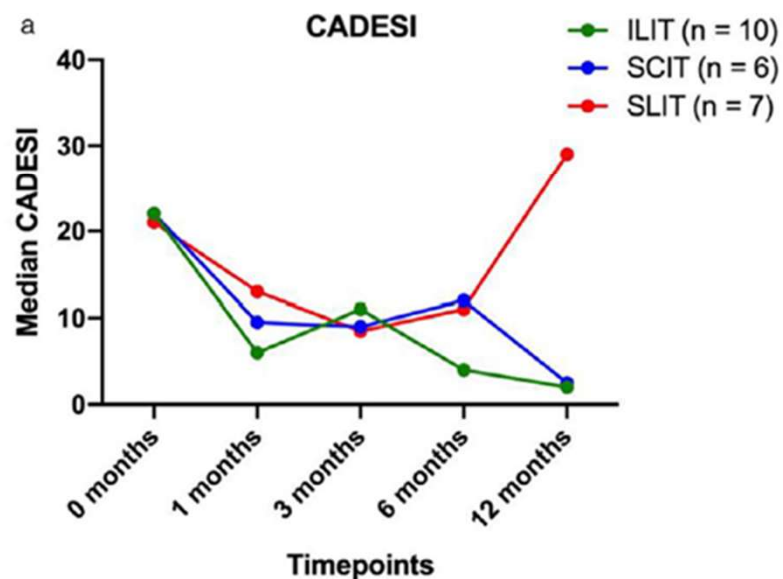


Figure 2. Response to treatment (percentage of dogs in each group) in three groups of dogs receiving immunotherapy administered subcutaneously (SCIT), intralymphatically (ILIT) and sublingually (SLIT) using two different outcome measures. CADESI, Canine atopic dermatitis extent and severity index, 4th iteration; PVAS, pruritus Visual Analog Scale; MS, medication score

Subcutane, intralymfatische of sublinguale immunotherapie: wat werkt best bij de atopische hond?

Drop-outs werden gelijkmatig verdeeld

Na 12 maanden ASIT waren de CADESI en PVAS afgenomen met een stabiele medicatiescore in de ILIT- en SCIT-groepen <> SLIT-groep.

Terugkeer naar de normale toestand:

- 17% SCIT honden
- 60% ILIT honden
- 14% SLIT honden

Conclusies en klinisch belang

met ILIT een veel grotere terugkeer naar normaal had.

RUSH

RUSH immunotherapie

- Rush protocol verkort de inductie fase
- Sneller respons <> 50% neveneffecten
- Patienten hospitaliseren

- Protocol
 - Hospitaliseren, premedicatie met antihistaminicum
 - Per 30 minuten injecteren
 - Naar huis op onderhoudsdosis

RUSH immunotherapie

- Snellere respons 6,8 <> 9,2 maanden
- Niet statistisch significant
- Meer jeuk op het einde van de dag
- Geen verwarring over injectie volumes bij de eigenaars

RUSH protocol

Humaan

- Insect ASIT in 3dgn
 - 42% locale reacties
 - 10% systemische reacties
- Bij asthma om minder inhalatie GCS te gebruiken
 - Locale reacties in 40%

Honden

- Niet standaard
- Geen verschil in resultaat
- Inductie in 6h
 - 22/30 geen probleem
 - 7/30 te veel jeuk – drop out
 - 1/30 urticaria

Zijn er meer neveneffecten bij een rush ASIT ?

- Fast SCIT (4wkn) <> standaard SCIT (20wkn)
- Neveneffecten 22% <> 2%
- 55% toename aan jeuk met of zonder erytheem
- NIET als terzelfdertijd GCS werden toegediend
- 10/12 honden met vertraagde stijging van dosis
- Preventief antihistaminica

Veterinary Dermatology

Vet Dermatol 2020; 31: 454–e120

DOI: 10.1111/vde.12892

Shortened immunotherapy dose-escalation saves time, but is it safe? A case-control study comparing the rates of adverse reactions between conventional and fast-escalation subcutaneous immunotherapy protocols during the induction phase

Ina Herrmann* , Klaus E. Loft† and Thierry Olivry* 

Table 1. Comparison between the ALK (ALK-Abello; Round Rock, TX, USA) fast-escalation subcutaneous immunotherapy (f-SCIT) and ALK conventional (c-SCIT) protocols

	Fast-escalation SCIT		Conventional SCIT					
	Vial 3		Vial 1		Vial 2		Vial 3	
	Day	mL	Day	mL	Day	mL	Day	mL
Induction	0	0.10	3–4	0.10	25–35	0.05	60–92	0.05
	7	0.20	6–8	0.20	29–42	0.10	67–100	0.10
	14	0.40	9–12	0.30	33–49	0.20	74–108	0.20
	21	0.80	12–16	0.40	37–56	0.35	81–116	0.35
	28	1.00	15–20	0.55	41–63	0.50	88–124	0.50
			18–24	0.70	45–70	0.60	95–132	0.60
			21–28	0.85	49–77	0.70	102–140	0.70
					53–84	0.85		
Maintenance vial 3	q 14d	1.00					q 14–21d	0.75
Maintenance reached (day)		28						102–140

ALK SCIT is an aqueous solution with 0.4% phenol. Vial 1: 100–200 PNU, 1:20,000 w/v; Vial 2: 1,000–2,000 PNU, 1:2,000 w/v; Vial 3: 10,000–20,000 PNU, 1:200 w/v.

d days, q every, w/v weight per volume.

Table 2. Grading scale for allergen immunotherapy (AIT)-induced local and systemic adverse events (AEs) in animals

Local adverse event (LR)	Systemic adverse event (SR)			
	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV
Localized cutaneous reaction	One organ system affected	More than one organ system affected OR any of the signs listed below	Anaphylaxis Any of the signs listed below, concurrent signs of grade I and II are possible	Death
localized pruritus at injection site or swelling of injection site or infection/abscess at injection site	Cutaneous generalized pruritus or Upper respiratory rhinitis or cough or Conjunctival erythema, pruritus, tearing or Other lethargy, anorexia, nausea	Cutaneous urticaria, flushing, angioedema (not oral) or Lower respiratory cough, wheezing or Gastrointestinal vomiting, diarrhoea	Upper respiratory laryngeal, tongue oedema or Lower or Upper respiratory respiratory failure or Cardiovascular hypotension, hypertension	

Table 4. Number of dogs, percentages and types of adverse events (AEs) reported during subcutaneous immunotherapy (SCIT) induction for each treatment protocol (f-SCIT, fast-escalation; c-SCIT, conventional)

	Total #	Total AEs # (%)	LR # (%)	Total SR # (%)	SR grade I # (%)	SR grade II # (%)	SR grade III-IV # (%)
f-SCIT	50	11 (22) a	1 (2)	10 (20) b	9 (18) c	1 (2)	0 (0)
c-SCIT	50	1 (2) a	0 (0)	1 (2) b	0 (0) c	1 (2)	0 (0)
Total	100	12 (12)	1 (1)	11 (11)	9 (9)	2 (2)	0 (0)

Significance level (*P*-values): a, 0.0038; b, 0.0078; c, 0.0026.

LR local reactions, SR systemic reactions.

ASIT bij atopische honden: rush versus intra lymfatische inductie

Received: 18 February 2022

Accepted: 18 September 2022

DOI: 10.1111/vde.13138

Veterinary Dermatology

ORIGINAL ARTICLE

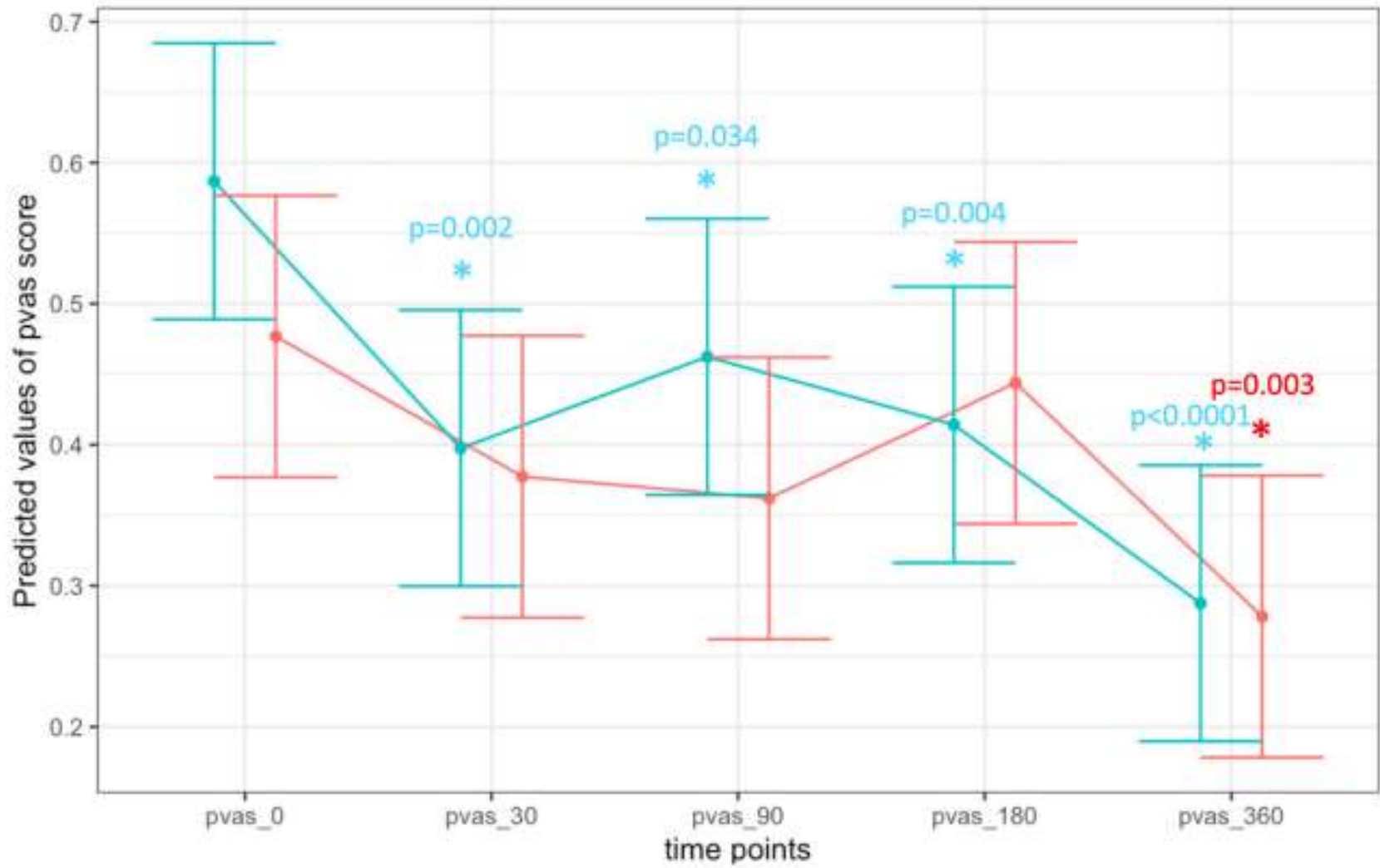
A randomised, double-blinded comparison between subcutaneous rush and intralymphatic allergen immunotherapy induction in atopic dogs

Ralf S. Mueller¹  | Yuri Zablotski¹ | Katja Baumann¹  | Teresa Boehm¹  |
Bettina Kasper¹ | Christoph Klinger²  | Maarten Monke¹ |
Laura Udraitė-Vovk¹ | Tamara Weitzer¹  | Natalie K. Y. Gedon¹ 

ASIT bij atopische honden: rush versus intralymfatische inductie

- 24 honden ILIT – 25 honden RIT – placebo injecties in de Inn of SC
- RIT om het uur ASIT injecties over 1 dag (5 injecties)
- ILIT maandelijks intralymfatisch
- Na 3 maanden beide groepen SC
- Totaalscores (combinatie van pVAS, CADLI en Medscore) en jeukcores verbeterden
- Doeltreffendheid uitstekend of goed 10/25 RIT en 10/24 ILIT

group ● ILIT ● RIT



Allergenen interferenties

- Mold allergens
- Mold proteasen degraderen pollen allergenen
- 1 studie toonde lagere succes percentage wanneer mold allergenen en pollen allergenen gemixt werden
- Mold allergenen afzonderlijk => betere resultaten
- Mold allergenen afzonderlijk =>
 $\frac{1}{2}$ dosis fles 1 + $\frac{1}{2}$ dosis fles 2 injecteren

- Opgelet! Studie uitgevoerd in waterige allergenen

Allergenen dosis

- 20 000 PNU/ml 68% <> 40 000 PNU/ml 86%
- Geen indicaties om steeds 40 000 PNU/ml te gebruiken
- protein nitrogen units (PNU), molecular weight (M/V)
- Verschillende eenheden niet te vergelijken
- Vergelijkbare resultaten in grote cohort studies

Respons tijd

- Algemeen 1 jaar proberen
- Positieve respons ten vroegste na 4 maanden

Table 2. Grading scale for allergen immunotherapy (AIT)-induced local and systemic adverse events (AEs) in animals

Local adverse event (LR)	Systemic adverse event (SR)			
	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV
Localized cutaneous reaction	One organ system affected	More than one organ system affected OR any of the signs listed below	Anaphylaxis Any of the signs listed below, concurrent signs of grade I and II are possible	Death
localized pruritus at injection site or swelling of injection site or infection/abcess at injection site	Cutaneous generalized pruritus or Upper respiratory rhinitis or cough or Conjunctival erythema, pruritus, tearing or Other lethargy, anorexia, nausea	Cutaneous urticaria, flushing, angioedema (not oral) or Lower respiratory cough, wheezing or Gastrointestinal vomiting, diarrhoea	Upper respiratory laryngeal, tongue oedema or Lower or Upper respiratory respiratory failure or Cardiovascular hypotension, hypertension	

Neveneffecten

- Frequent (50%)
 - Jeuk na injectie
 - Premediceer met antihistaminicum
 - Verminder volume van ASIT
- Locale reactie
 - Kleine nodule op injectieplaats
 - Geen behandeling nodig
 - Varieer injectieplaats
- Systemische reactie

Neveneffecten

- Systemische reactie 1%
- Frequenter in toy breeds
- Braken, diarree, zwakte, apathie, slaperig, angstig
- Hijgen, hyperactiviteit, borborygmen, excessief slikken
- Urticaria, angioedeem, anaphylaxis
- Meestal snel na injectie, veranderingen in activiteit na 1-2dgn

Neveneffecten

- Systemische reactie 1%
 - Ernst bepaalt de behandeling
 - Dosisreductie in volgende injectie
 - Premedicatie met antihistaminica, lage dosis cortisone
- Anaphylaxie
 - Start met een adrenaline injectie, antihistaminica +/- cortisone
 - Volgende injecties onder supervisie
 - Soms maar 1 malig

Neveneffecten

- Dosis reductie +/- antihistaminica 30-60 minuten voor injectie
- Braken 1u na injectie = reactie
- Verminderde eetlust 2-3 dgn na injectie

Hints voor dosis aanpassingen

- schema's baseren op individuele respons
- Erge jeuk op injectie dag = post injection flare
 - Dosis aanpassen
- Erge jeuk naarmate volgende injectie nadert = pre injection flare
 - Frequentie aanpassen mogelijks met kleinere volumes

- ASIT studie 48% drop-out
 - 2% door adverse reaction
 - Honden met ASIT > 6mnd => 50% met aangepast protocol
 - 96% succes bij aangepast schema
 - 77% succes bij standaard schema

Aanpassingen schema

- Geen respons na 4 maanden
 - Injecties naar q14 dgn
 - Geen respons na 6 mnd dan dosis naar 0,7ml
 - Geen respons q7dgn
 - Geen respons: nieuwe formulatie of combinatie van formulaties
- Respons maar herval van jeuk voor volgende injectie
 - Verlaag interval tussen injecties
- Slechter na injectie, dan beter en terug slechter
 - Verlaag interval tussen injecties en verlaag het volume

Gelijktijdige medicatie

- Geen studies in huisdieren
- Immunomodulerende medicaties kunnen interfereren met de T-cel respons tgo ASIT
- Orale prednisolone gaf een verminderde ASIT respons in asthmatische kinderen
- Geen invloed van antihistaminica in de mens, wel bij de muis

Aantal allergenen

- Traditioneel < 10
- Succesvolle ASIT met tot 30 allergenen
- Geen bewijs voor lager succes bij laag gedoseerde ASIT
- Onsuccesvolle ASIT=> herformuleren van de ASIT
- Allergenen selecteren op basis van anamnese, aanwezigheid van allergenen in de omgeving en duur van de allergenen aanwezigheid

Allergeen kruisreactiviteit

- Grassen meest kruisreactief
- 3 belangrijkste gras families zijn onderling niet kruisreactief (festudoideae, eragrostoidae, panicoideae)
- Bermuda gras (eragrostoidae)
- Johnson gras en Bahia gras (panicoideae) kruisreageren met de anderen

Allergeen kruisreactiviteit

- Kruiden zijn minder kruisreactief dan grassen
 - Bomen minst kruisreactiviteit
 - Reactie op 1 allergeen maar niet tgo ander
- => Asit moet gebaseerd worden op afzonderlijke allergenen

Duur van de therapie

- Levenslang
- Leeftijd waarop ASIT start is belangrijk
 - Belangrijk in immunologische reacties
 - Correlatie met de duur van de CAD
 - Chronisch aanwezig letsels (lichenificatie) reageren minder
 - Humane patienten met asthma en rhinitis reageren minder als aandoening > 5j aanwezig is en patienten > 5jaar

- Low reactors < 8 allergenen reageren beter dan high reactors maar minder excellente respons
- Respons is allergeen specifiek betere respons op individuele allergietest 78% dan op regionaal gebaseerde allergenen 18%
- Pollen allergische honden reageren beter
- Mold allergische honden reageren slecht
- Honden allergisch aan huisstofmijt en voorraadmijt reageren niet goed als enkel huisstofmijt wordt toegediend
- => INDIVIDUELE REACTIVITEIT RESPECTEREN

- Follow up en medewerking van de eigenaar zijn belangrijk
- CLIENT EDUCATION
- ASIT neveneffecten zijn mild en zeldzaam

- Bij de uitgesproken CAD patienten kan extra behandeling nodig zijn
 - Pyodermie
 - Malassezia dermatitis
 - Otitis externa
-
- Cortisone en ciclosporine therapie op laagst mogelijke dosis combineren met ASIT

BEPERKINGEN

ASIT beperkingen

Niet nuttig bij type IV (cel
gemedieerde)
overgevoeligheden

- Contactdermatitis tgv gras
- Contact allergie in honden
- Insect allergy (vlooien,
Culicoides)



Contactallergie voor gras bij de hond

Received: 30 November 2021 | Accepted: 29 August 2022

DOI: 10.1111/vde.13143

ORIGINAL ARTICLE

Veterinary Dermatology

Canine dermatitis on contacting grass leaf: A case series

Kenneth Mason^{1,2}  | **Merja Ruutu^{1,2}**

- Contactallergie = celgemedieerd type IV proces waarbij haptenen moeten binden aan huidproteïnen alvorens reactie te kunnen uitlokken
- Eiwit contactdermatitis = IgE productie tgo bepaalde eiwitten

6 inclusiecriteria

1. Inflammatoire en jeukende huidandoening
2. Klinische tekenen van atopische dermatitis met zwakke of negatieve intradermale test
3. Geen overgroei van pathogenen
4. >70% verbetering na wassen met niet-medicinale shampoo
5. Beter binnen de 48u na vermijden van gras en erger binnen de 24u na contact met gras
6. Onmiddellijke positieve reactie bij priktest

- Ventraal georiënteerde dermatitis
- Honden vermeden (delen van) het gazon, zeker als dit vochtig was
- Erytheem, erythemateuze maculae en papels, alopecie en hyperpigmentatie (bij chroniciteit)





FIGURE 3 Ventral paw interdigital skin fold touching grass is affected, and groove protected from grass shows no lesions or erythema (a). Classical posterior carpus (b) and tarsus (d) lesions are shown in areas contacting grass. Lateral distal hind limb (c) also is affected.

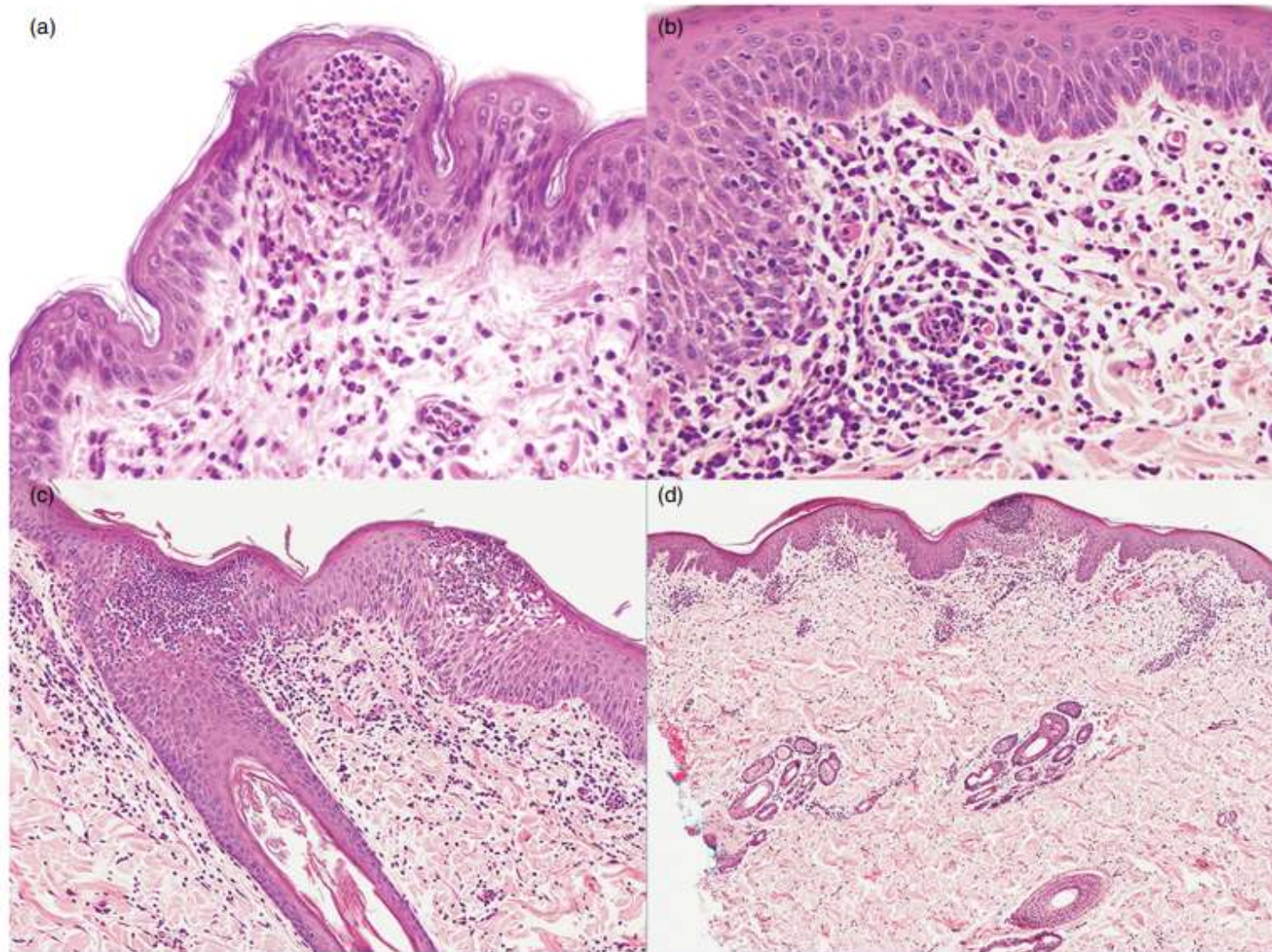


FIGURE 5 Histopathology of a skin biopsy specimen (Case 7, American bull terrier) shows large intraepidermal pustules with eosinophils in a spongiotic epidermal hyperplasia and lymphocyte exocytosis. The superficial dermis diffusely infiltrated with a mixture of eosinophils and lymphocytes that also centre around vessels. The superficial vessels are mildly dilated with eosinophil margination and in the vessel wall.

TOEKOMST

Toekomst

- Humaan: verbetering veiligheid en therapietrouw
 - Allergoids
 - Adjuvants => kortere behandeling
 - SLIT
 - Heterogene samenstelling van de allergenen extracten
 - Standardisatie nodig

Toekomst diergeneeskundig

- Standardisatie van de protocollen
- Major epitopen van de allergenen in dieren zijn niet gekend en mogelijks anders dan humaan
 - Onderzoek naar major allergenen is nodig

Toekomst

- Gebruik van recombinante major allergenen
- Gepolymerizeerde allergoiden en niet geoxideerde mannan
 - Effect op dendritische cellen, verhogen allergenen uptake en IL-10 productie (humaan)
 - Peptide immunotherapie
 - Korte AZ keten bindt de T cellen
 - Keten is te kort om anaphylaxis te kunnen veroorzaken

Toekomst

Veterinary Dermatology

Vet Dermatol 2017; **28**: 183–e40

DOI: 10.1111/vde.12395

Proof of concept of the preventive efficacy of high-dose recombinant mono-allergen immunotherapy in atopic dogs sensitized to the *Dermatophagoides farinae* allergen Der f 2

Thierry Olivry*†, Judy S. Paps* and Stanley M. Dunston*

8 gesensitiseerde Maltezer-Beagles

- Tgo Derf2 (6)
- Placebo (2)

Toekomst

Wekelijks stijgende dosissen daarna onderhoud

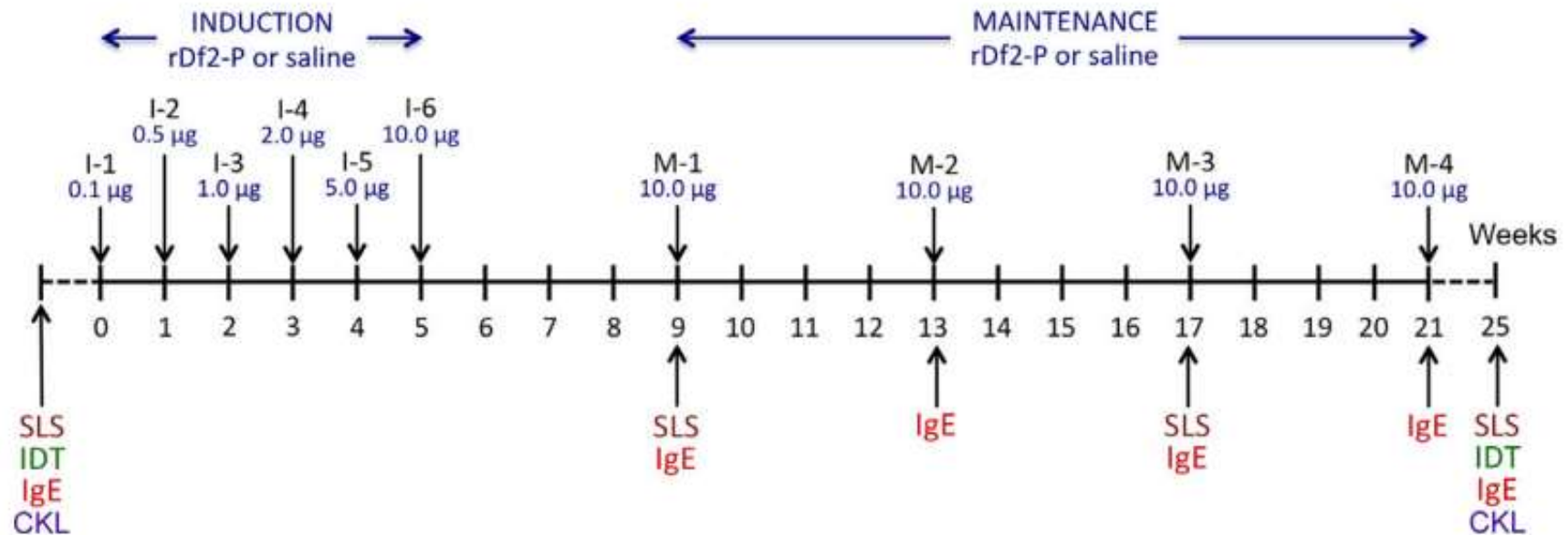


Figure 1. Interventions timeline. CKL serum cytokine levels, I-x induction injection number, IDT intradermal testing, IgE rDf2-specific IgE serology, M-x maintenance injection number, SLS skin lesion score; wks weeks.

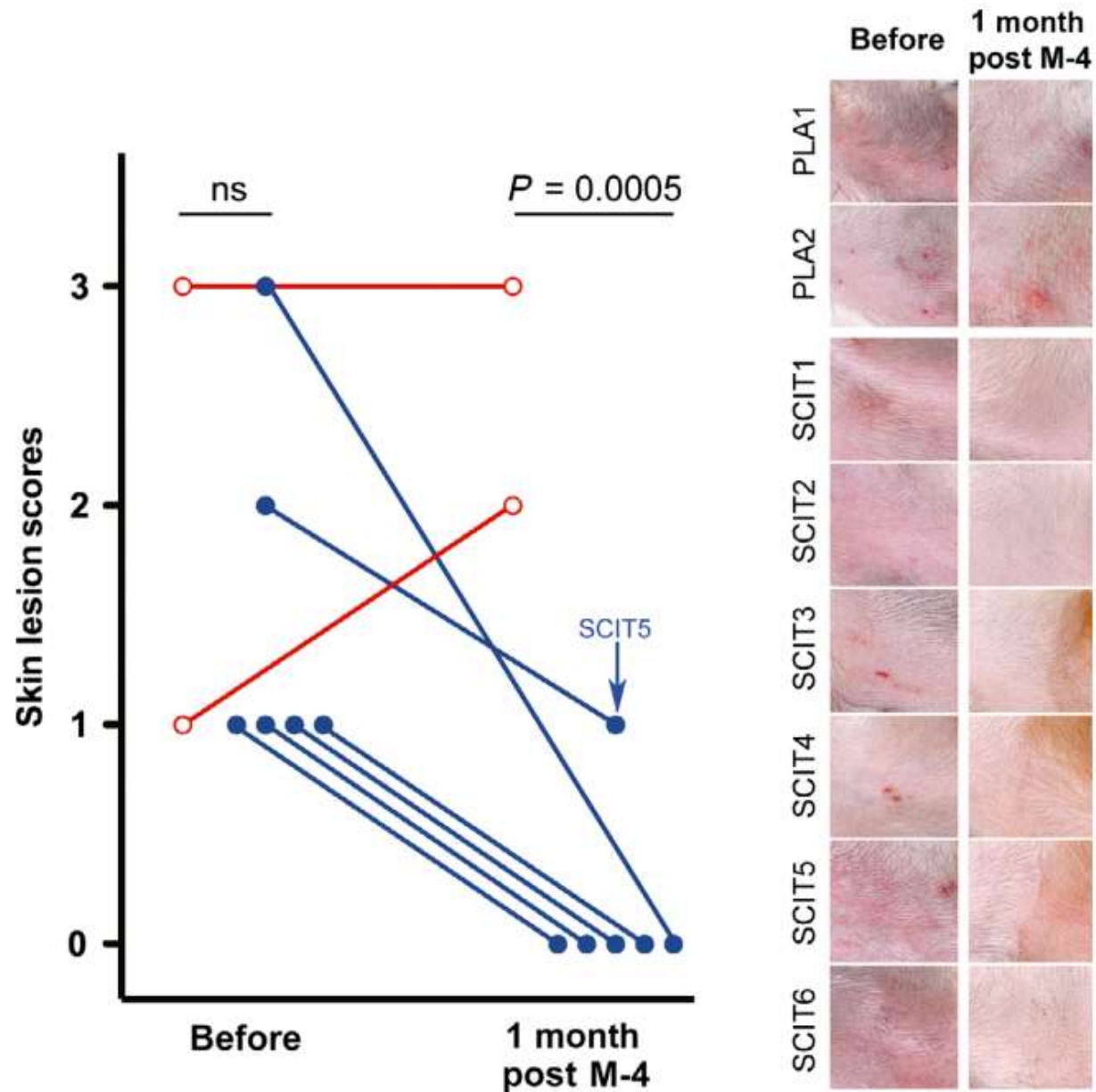


Figure 2. Evolution of skin lesion scores during treatment. ns not significant, SCITx number of the dog. Red = placebo; blue = SCIT.

High-dose recombinant allergen immunotherapy

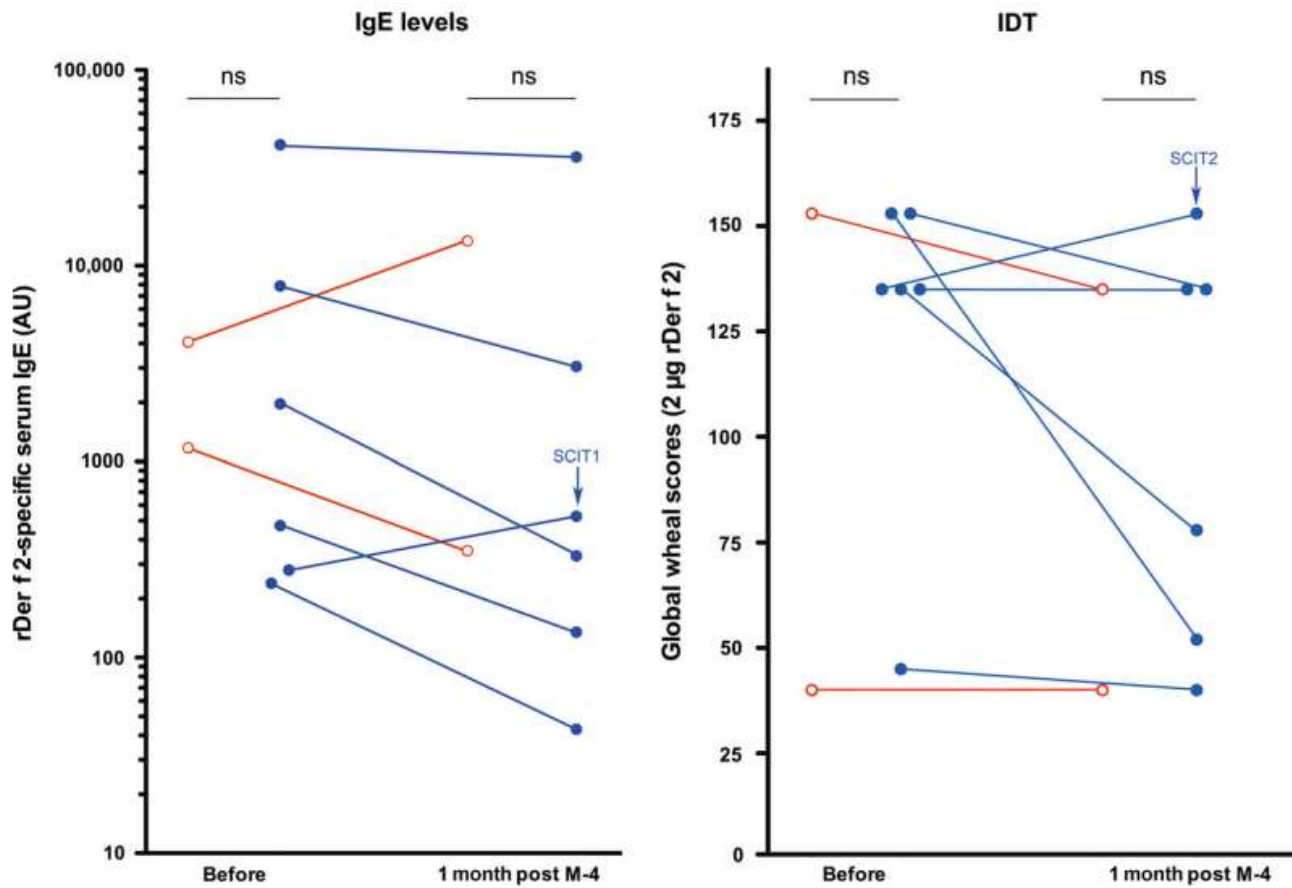


Figure 3. Evolution of allergen-specific IgE serum levels and intradermal reactivity during rDF2-P treatment. ns not significant, SCITx number of the dog. Red = placebo; blue = SCIT.

Cytokine resultaten niet conclusief

Vervolgstudie nodig in klinische patiënten

A pilot study of the effect of pullulan-conjugated Der f 2 allergen-specific immunotherapy on canine atopic dermatitis

Kouji Kawano*† and Takuya Mizuno†‡ 

- Belangrijkste mijt allergeen in honden
- Recombinant en subcutaan toegediend
- 15 honden
- Geen controle groep
- Geen vergelijking met ruw allergeen

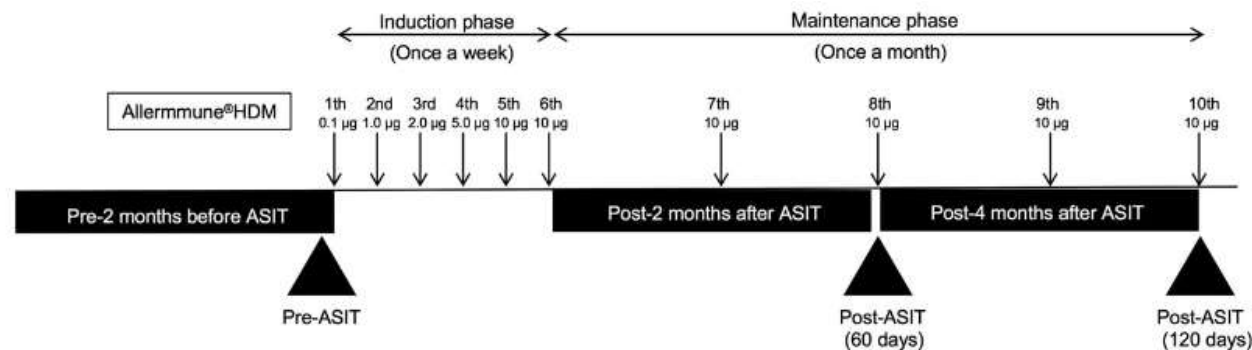


Figure 1. Treatment schedule for dogs with atopic dermatitis receiving allergen-specific immunotherapy (ASIT). Canine Atopic Dermatitis Lesion Index (CADLI) score and pruritus Visual Analog Score (PVAS) were evaluated pre-ASIT, 60 days post-ASIT (post-ASIT 60) and 120 days post-ASIT (post-ASIT 120). The dogs were treated with the six weekly doses of AllermuneHDM in ascending doses of Der f 2-pullulan (Der f 2-P) allergen during induction phase, then with the highest dose given monthly during maintenance phase. Total amount of glucocorticoids required during two months pre-ASIT and two months post-ASIT were also monitored.

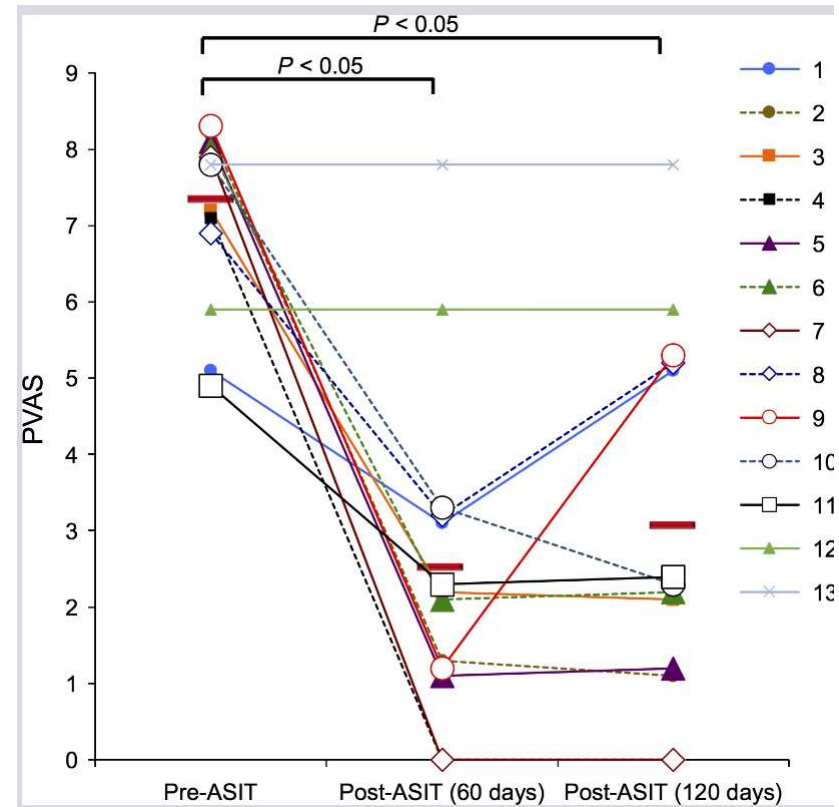
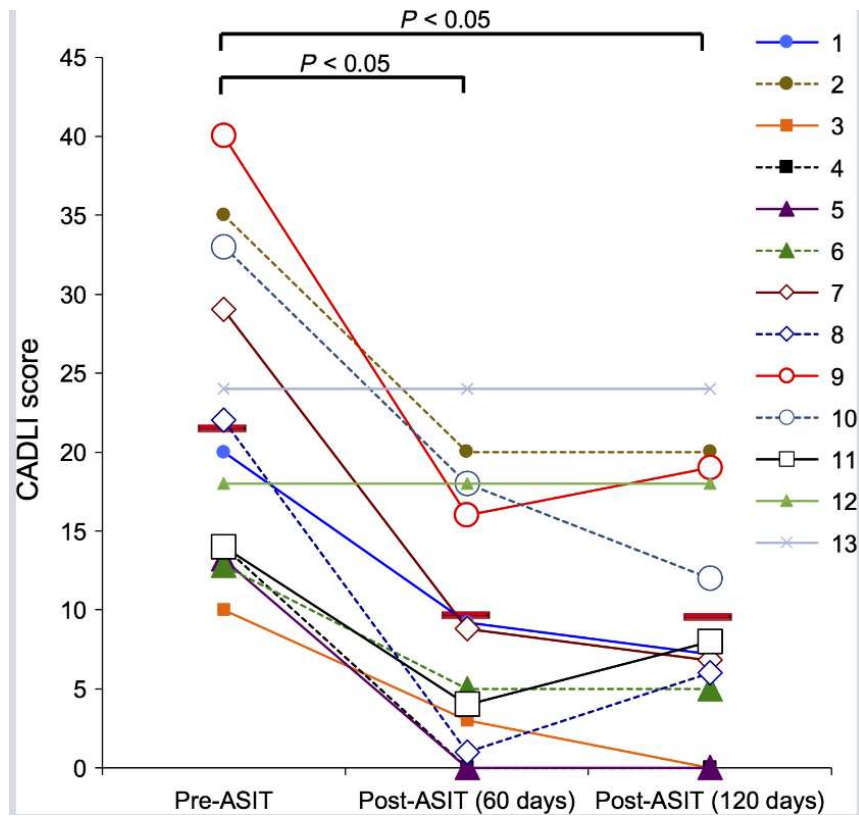
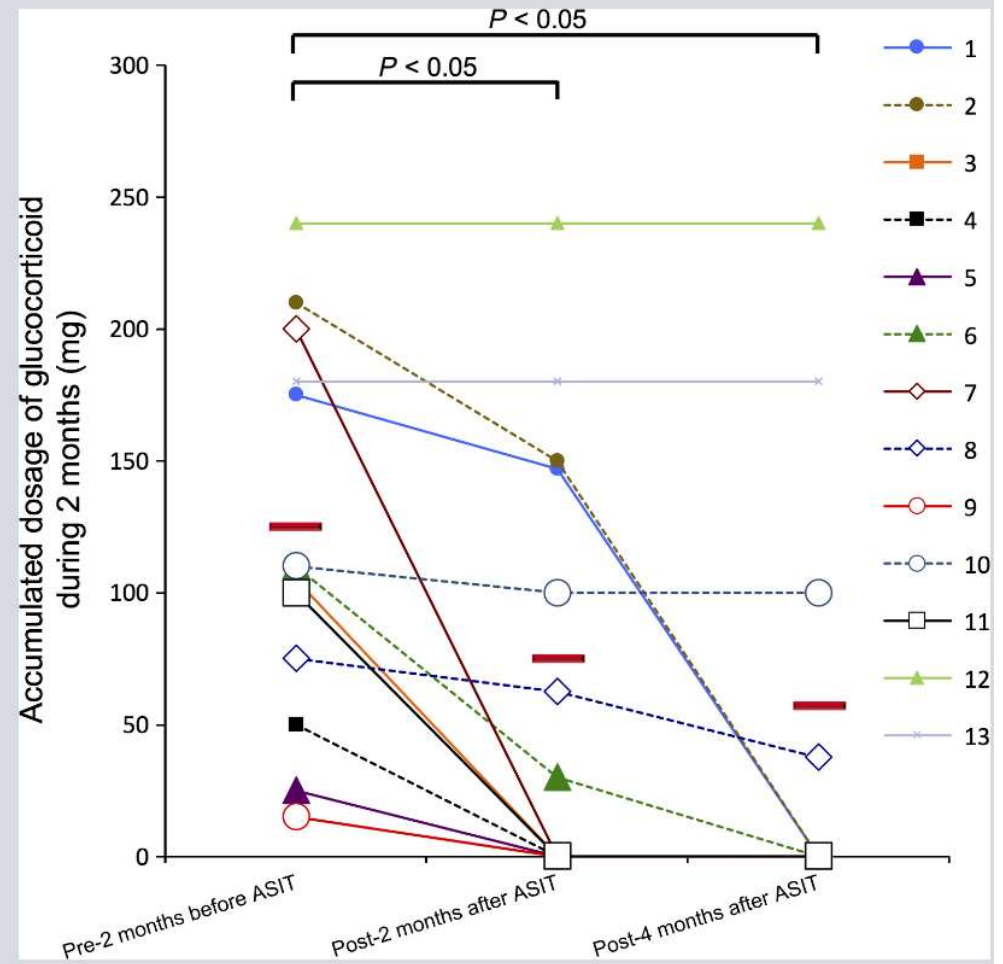


Figure 4

Changes in total amount of glucocorticoids in each case receiving Allermune HDM® therapy. Data are given for two months before allergen-specific immunotherapy (ASIT), and for two and four months after completion of the initial induction phase of therapy. Red bars indicate the mean value in each group. Baseline data from the two dogs (cases 12 and 13) removed from the study by their owners, due to perceived lack of treatment efficacy, were carried forward for calculation purposes.

>>



- Succesvol in deze patientengroep
- Voordeel
 - standardisatie
- Nadeel
 - Kostprijs
 - Variatie aan recombinante allergenen in toekomst
 - Meeste honden vertonen polysensitisatie

Veterinary Dermatology

Vet Dermatol 2017; **28**: e583–e141

DOI: 10.1111/vde.12470

A pilot study of the effect of pullulan-conjugated Der f 2 allergen-specific immunotherapy on canine atopic dermatitis

Kouji Kawano*† and Takuya Mizuno‡† 



Contents lists available at ScienceDirect

Veterinary Immunology and Immunopathology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vetimm



Research paper

Mite allergoids coupled to nonoxidized mannan from *Saccharomyces cerevisiae* efficiently target canine dendritic cells for novel allergy immunotherapy in veterinary medicine

Irene Soria^a, Javier Alvarez^b, Ana I. Manzano^{b,c}, Juan López-Relaño^{a,d}, Bárbara Cases^a, Ana Mas-Fontao^b, F. Javier Cañada^c, Enrique Fernández-Caldas^{a,e}, Miguel Casanovas^a, Jesús Jiménez-Barbero^{c,f}, Oscar Palomares^g, Luis M. Viñals-Flórez^h, José L. Subiza^{a,*}

^a Immunotek S.L., Alcalá de Henares, Spain

^b Alergovet S.L., Madrid, Spain

^c Centro de Investigaciones Biológicas, Madrid, Spain

^d Experimental Unit, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain

^e Division of Allergy and Immunology, University of South Florida, College of Medicine, Tampa, USA

^f CIC BioGUNE, Parque Tecnológico de Bizkaia, Bilbao, Spain

^g Dpto. Bioquímica y Biología Molecular, Universidad Complutense, Madrid, Spain

^h Centro de Transfusión Veterinaria, Madrid, Spain



A pilot study of immunotherapy in dogs with atopic dermatitis using a mannan-*Dermatophagoides farinae* allergoid targeting dendritic cells

José-Luis González*, Vicente Zalve†, Enrique Fernández-Caldas‡§, Bárbara Cases‡, José-Luis Subiza‡ and Miguel Casanovas‡ 

- Gepolymerizeerde allergoiden van Derm farinae
(Derf1, 2 en Derf15 en 18)
- het vermogen zich te richten op dendritische cellen
- 16 CAD honden
- SC injecties gedurende 10mnd, opbouw schema met onderhoud aan 0,5ml 1x per maand

- 67% gemiddeld effect na 3 maanden
 - Geen neveneffecten
 - Opvallend minder medicatie gebruik
-
- 1 hond 100%
 - 6 honden 75-100%
 - 5 honden 50-60%

- Is ASIT nog steeds aangewezen gezien de keuze aan effectieve medicaties?
 - Ja
 - Verminderen hoeveelheid lange termijn medicaties
 - Bij lang allergie seizoen

- Wanneer moet ASIT overwogen worden?
 - Jonge patiënt
 - Niet seizoensgebonden allergie