

Zastosowanie immunoterapii swoistej w leczeniu zwierząt z alergią

Piotr Wilkołek, Marcin Szczepanik

z Zakładu Diagnostyki Klinicznej i Dermatologii Weterynaryjnej Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Lublinie

Postępowanie terapeutyczne u zwierząt z chorobą o podłożu alergicznym polega na eliminacji alergenów ze środowiska (unikanie kontaktu z alergenem),

stosowaniu leków przeciwzapalnych (przede wszystkim glikokortykosteroidów), leków przeciwhistaminowych, wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, leczeniu

powikłań bakteryjnych i grzybiczych oraz immunoterapii swoistej. W większości przypadków unikanie kontaktu z alergenami nie jest możliwe, natomiast długotrwałe stosowanie glikokortykosteroidów wiąże się z wieloma objawami niepożądanymi, zaś leki przeciwhistaminowe w większości przypadków nie prowadzą do zadowalającej poprawy klinicznej. Stąd właściwą alternatywą do długotrwałego leczenia objawowego jest immunoterapia swoista. Metoda ta jest bezpieczną, i jak donoszą dane literaturowe oraz doświadczenie własne autorów artykułu, w większości przypadków skuteczną terapią, stosowaną

Specific immunotherapy in treatment of allergic animals

Wilkołek P., Szczepanik M., Division of Clinical Diagnostic and Veterinary Dermatology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Life Sciences in Lublin

Development of allergen specific immunotherapy (ASIT), has been proved beneficial as a treatment for canine, feline and equine allergic diseases. In this article, authors present current knowledge about mechanisms of action, indications, protocols, efficacy and adverse reactions during administration of ASIT in allergic animals.

Keywords: ASIT, hyposensitization, allergens, atopic dermatitis, dogs, cats, horses.

z powodzeniem u ludzi, psów, koni i kotów (1, 2, 3, 4, 5, 6).

Definicja

Immunoterapia swoista (alergen-specific immunotherapy – ASIT) czyli immunoterapia alergenem (ITA), nazywana odczulaniem, polega na podawaniu roztworów alergenów w coraz wyższych dawkach, w celu zmniejszenia nasilenia objawów klinicznych choroby, która jest wywołana przez te alergeny (7). Pierwsze próby leczenia pyłkowicy w alergicznym nieżycie nosa u ludzi zostały przeprowadzone już w 1911 r. przez Noona i Freemana (8). Następnie skutecznie stosowano ją w leczeniu pacjentów z sezonowym i całorocznym alergicznym nieżytem nosa i zapaleniem spojówek oraz astmą oskrzelową, a począwszy od lat 20. ubiegłego wieku u ludzi uczulonych na jady owadów błonkoskrzydłych. U psów immunoterapię swoistą stosuje się od lat 60. (4), u kotów i koni od lat 80. ubiegłego wieku, kiedy termin atopia zaczął być stosowany w odniesieniu do tych gatunków zwierząt (9, 10).

Mechanizm działania immunoterapii

Mechanizm działania immunoterapii alergenem został częściowo zbadany u ludzi w odniesieniu do *rhinitis*, astmy oskrzelowej, nadwrażliwości na jady owadów i atopowego zapalenia skóry oraz u psów (atopowe zapalenie skóry) i kotów (astma). Brak natomiast danych dotyczących mechanizmów immunologicznych zachodzących podczas odczulania u koni (1). U ludzi stwierdzono, że podczas leczenia dochodzi do zmian w profilu cytokin zależnych od limfocytów Th1 CD4⁺ (4) oraz wykształca się tolerancja immunologiczna na alergeny przez powstanie populacji CD4⁺CD25⁺ limfocytów T_{reg} oraz produkcji

interleukiny 10 i TGF-β. Doprowadza to do względnego zmniejszenia swoistej dla alergenów odpowiedzi immunologicznej i koreluje ze zmniejszeniem nasilenia objawów choroby. Wzrost stężenia IL-10 powoduje zmniejszenie wytwarzania swoistych przeciwciał IgE przez limfocyty B i wzrost poziomu przeciwciał IgG4. Wzrost wytwarzania IL-10 powoduje również zmniejszenie wytwarzania cytokin prozapalnych przez mastocyty, eozynofile i limfocyty T (11, 12). Immunoterapia powoduje także spadek wydzielania IL-5 przez limfocyty Th₀ i Th₂ (13), hamując nadmierną odpowiedź immunologiczną na alergen. Immunoterapia swoista hamuje więc, zarówno natychmiastową, jak i późną fazę reakcji alergicznej (14, 15).

Badania, związane z wyjaśnieniem mechanizmów odczulania prowadzone u atopowych psów, stymulowanych antygenami roztoczy kurzu domowego, wykazały wzrost IFN-γ, przy braku wzrostu IL-4 oraz znaczący wzrost stosunku IFN-γ/IL-4. Podczas skutecznej immunoterapii psów z atopowym zapaleniem skóry stwierdzono także wzrost poziomu IL-10 i liczby limfocytów T_{reg} (16). Stwierdzono również spadek wytwarzania swoistych dla alergenów przeciwciał IgE w ciągu roku stosowania leczenia (9, 16). U kotów z astmą oskrzelową podczas szybkiej immunoterapii (rush immunotherapy – RIT) wykazano spadek poziomu IL-4 i IL-5, a wzrost IL-10 i IFN-γ (17). Wzrost liczby limfocytów T regulacyjnych i wytwarzania interleukiny 10 wydaje się cechą charakterystyczną skutecznej immunoterapii u ludzi, psów i kotów.

Wskazania do immunoterapii alergenem

W lecznictwie weterynaryjnym wskazaniem do odczulania jest atopowe zapalenie skóry u psów, astma oskrzelowa u kotów, a także nadwrażliwość na ukąszenia owadów oraz nawrotowe pokrzywki i atopowe zapalenie skóry u koni. Ze względu na małą skuteczność nie zaleca się stosowania tej metody leczenia u psów i kotów z alergicznym pchlim zapaleniem skóry. Wdrożenie leczenia zawsze powinno być brane pod uwagę, jeżeli dotychczasowe leczenie jest nieefektywne lub związane z niepożądanym działaniem leków, zaś unikanie kontaktu z alergenami nie jest możliwe (18). Należy także wziąć pod uwagę długość okresu występowania objawów choroby w ciągu roku. Jeżeli objawy trwają dłużej niż 4–6 miesięcy, nawracają sezonowo lub występują całorocznie, problematyczne staje się długotrwałe podawanie leków. W takim właśnie przypadku powinno rozpocząć się wdrażanie odczulania. Niektórzy autorzy zalecają jednak wprowadzenie immunoterapii swoistej również w przypadku atopowego zapalenia

skóry przebiegającego z objawami sezonowymi, trwającymi krócej niż 4 miesiące w jednym sezonie, co ma zapobiegać nasilaniu się objawów choroby w kolejnych latach życia zwierzęcia (19, 20, 21). Większość badań wskazuje, że wiek zwierząt, w którym pojawiły się pierwsze objawy choroby, oraz długość trwania choroby nie wpływa na skuteczność immunoterapii u psów (22). Niewiele badań wskazuje na niższą skuteczność leczenia u zwierząt starszych (4). Przeciwnie, u zwierząt starszych istnieje mniejsze ryzyko uczulania się na kolejne alergeny, co zapobiega błędowi podczas leczenia (23).

Zasady immunoterapii

Dobór alergenów odbywa się na podstawie wyników testów śródskórnych i/lub testów serologicznych w oparciu o dotychczasowy przebieg choroby (24). Następnie należy przeanalizować okres występowania alergenów w środowisku zwierzęcia z nasilaniem się objawów klinicznych, co pozwala wybrać alergeny istotne dla rozwoju choroby.

U zwierząt najbardziej miarodajną metodą określania czynników uczulających są testy śródskórne, w których skład wchodzi różna grupa alergenów. U psów i kotów stosuje się wyciągi alergenowe złożone z roztoczy *Dermatophagoides farinae*, *D. pteronyssinus*, *Acarus siro*, grzybów *Cladosporium herbarum*, *Alternaria alternaria*, pyłków drzew, traw (w tym zbóż) i chwastów. W Polsce u koni, oprócz wymienionych alergenów, istotne są roztocza – *Lepidoglyphus destructor* i *Tyrophagus putrescentiae* występujące w sianie, grzyby *Aspergillus* spp. i owady: *Tabanus* spp., *Chrysops* spp., *Culex* spp. oraz *Culicoides* spp. Możliwy jest również dobór alergenów oparty na wynikach testów serologicznych (pomiar swoistych dla alergenów przeciwciał IgE; 2, 3, 26). U psów nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy doбором alergenów na podstawie testów śródskórnych i serologicznych. U kotów stwierdzono 50-procentową skuteczność leczenia u 75,3% zwierząt, opartą na testach *in vitro* (25), natomiast u koni z atopową pokrzywką stwierdzono dobrą odpowiedź na leczenie ustalone na podstawie testów śródskórnych w porównaniu z opartymi na testach serologicznych, ale skuteczność leczenia była niska (3). Obecnie prowadzone są badania nad testem uwalniania histaminy z bazofilów i mastocytów (HRT) w diagnostyce alergologicznej koni, w ocenie reaktywności na alergeny owadów. Wskazują one na wysoką przydatność tego testu do oceny reakcji komórkowej na alergeny (1, 26, 27, 28).

W medycynie stwierdzono większą skuteczność leczenia podczas stosowania

jednego rodzaju alergenu (w monoalergii) niż w polisensibilizacji (29). Pomimo tego podkreśla się skuteczność leczenia alergii również u pacjentów z polisensibilizacją. W odniesieniu do psów istnieją sprzeczne opinie co do liczby alergenów stosowanych do odczulania, lecz ostatnie badania wskazują, że nie ma to większego wpływu na jej skuteczność (30). Zestaw do immunoterapii swoistej alergii może zawierać pojedynczy alergen, mieszanek różnych alergenów z różnych grup oraz mieszanek alergenów z tej samej grupy (7). Jeśli zalecany jest zestaw zawierający mieszanek alergenów z różnych grup, należy użyć, w miarę możliwości, podobnych ilości głównego alergenu z każdej grupy (31). Warunkiem jest jednak niemieszanie alergenów, które mają właściwości enzymatyczne i prowadzą do dezintegracji alergenów innych grup. Właściwości takie mają alergeny grzybów pleśniowych i niektórych owadów. Zapobiegać temu można poprzez dodatek 25–50% gliceryny, która unieszkodliwia proteazy zawarte w tych alergenach (32, 33).

Optymalna dawka alergenu do immunoterapii definiowana jest jako wystandaryzowana dawka, która powoduje efekt kliniczny i u znacznej większości pacjentów nie wywołuje reakcji niepożądanych. Określana jest w jednostkach biologicznych lub masie głównego alergenu (34). Stwierdzono, że dawka 5–20 µg alergenu jest optymalna przy odczulaniu przeciwko roztoczom kurzu domowego, pyłkom chwastów oraz jadom owadów (35). W medycynie weterynaryjnej tzw. dawka podtrzymująca zawiera zwykle 10 000 do 20 000 PNU¹/ml (36).

Stosowane są różne schematy i drogi podawania szczepionek alergicznych. U zwierząt szczepionki zawierające wodne roztwory alergenów podaje się podskórnie. Bywają też szczepionki do podawania domięśniowego. U ludzi istnieje możliwość stosowania alergenów podjęzykowo. W zależności od schematu leczenia do dawki podtrzymującej szczepionki dochodzi się stopniowo podczas indukcji wzrastającymi dawkami alergenów. Klasyczny (konwencjonalny) schemat odczulania polega na podskórnym podawaniu alergenów w dawkach rosnących (faza wstępna, czyli indukcji) i dawk podtrzymujących w dłuższym okresie. Protokół szybkiej immunoterapii (RIT) lub immunoterapii zgrupowanej (cluster immunotherapy – CSIT) polega na dochodzeniu do dawki podtrzymującej w bardzo krótkim czasie. Na przykład protokół RIT polega na podawaniu 8 dawek alergenu w ciągu 3 dni, dochodząc do 8 dawek podanych w ciągu 24 godzin. CSIT wykonuje się, podając 3 dawki na

dobę, powtarzając procedurę po 7 dniach (35, 37). Zapobiega to długiej i żmudnej procedurze konwencjonalnej, lecz wiąże się z ryzykiem wystąpienia reakcji anafilaktycznych (38). U psów próbowano stosować skrócone odczulanie, jednak w 23% przypadków występowała konieczność przerwania leczenia ze względu na pojawienie się pokrzywki i silnego świądu (6, 39). U kotów nie stwierdzano jednak reakcji ubocznych (10). Podczas takiego leczenia wymagana jest jednak szczególna kontrola pacjenta, włącznie z obserwacją szpitalną (1). U psów przerwy pomiędzy dawkami podczas indukcji w metodzie konwencjonalnej mogą wynosić od 2 do 7 dni, natomiast w fazie podtrzymującej podaje się szczepionkę z alergenami co 5 do 20 dni (40, 41). Protokół odczulania powinien być modyfikowany zależnie od efektów leczenia (5).

Czas trwania immunoterapii nie jest dokładnie określony. U ludzi uczulonych na pyłki traw po 3–4 latach dochodziło do powolnego nawrotu objawów choroby w ciągu następnych 3 lat u 31% pacjentów (42). Inne badania wskazują, że pacjenci odczulani na roztocza kurzu domowego po zakończeniu immunoterapii wykazywali brak objawów alergii przez 12–96 miesięcy. Około 50% pacjentów wykazywało nawrót objawów choroby (43). Brak omówienia nawrotu objawów po zaprzestaniu immunoterapii u zwierząt.

Skuteczność leczenia i jej ocena

W medycynie skuteczność immunoterapii swoistej wykazano u pacjentów z sezonowym zapaleniem nosa, astmą oskrzelową i nadwrażliwością na jady owadów (44, 45). Dotychczas nie oceniono w pełni skuteczności odczulania w przebiegu atopowego zapalenia skóry u ludzi, ze względu na niewielką liczbę udokumentowanych badań z próbą podwójnie ślepa. Pozytywne wyniki leczenia uzyskiwano podczas stosowania alergenów *D. pteronyssinus*/*D. farinae* u ludzi z przewlekłym atopowym zapaleniem skóry (46). Skuteczność leczenia jest wyższa, jeżeli leczenie rozpoczyna się u pacjenta w młodym wieku, chorującego krócej i uczulonego na mniejszą liczbę alergenów (19, 47). Wdrożenie immunoterapii w młodym wieku zmniejsza ryzyko uczulania się na inne alergeny (20).

W medycynie weterynaryjnej jest kilka prac potwierdzających kliniczną skuteczność immunoterapii alergenem u psów pomiędzy 50 a 100%, w zależności od danych literaturowych w 52, 59, 60, 64 i 77% przypadków (1). W jednym z badań stwierdzono, że u 59% psów leczonych i 21% psów, którym podawano placebo zaobserwowano

51% pacjentów poprawę kliniczną i ustępowanie objawów (48). W innych badaniach u psów, leczonych procedurą konwencjonalną i przyspieszoną (RIT) stwierdzono poprawę w ponad 50% przypadków, w 45% przypadków w obniżeniu nasilenia świądu oraz w 64% ustąpieniu nasilenia zmian skórnych (49). Badania prowadzone na kotach wskazują na pozytywną reakcję na odczulanie u 50–75% zwierząt (25, 50). U koni w atopowym zapaleniu skóry skuteczność leczenia w stopniu dobrym lub bardzo dobrym sięga 60–71% zwierząt (2, 9, 51, 52). W jednym z badań na koniach stwierdzono nieznaczny tylko poprawę kliniczną podczas immunoterapii swoistej w przebiegu nadwrażliwości na ukąszenia owadów z rodzaju *Culicoides* spp. (53). W innych badaniach stwierdzono zaś wysoką skuteczność odczulania u 10 koni z nadwrażliwością na antygeny *Culicoides* spp. Po przerwaniu leczenia objawy nasiliły się ponownie (54). Nie ma danych dotyczących skuteczności leczenia podczas zastosowania protokołów RIT i CSIT u koni.

Istnieją sprzeczne informacje co do wpływu wieku, płci i sezonowości objawów na skuteczność immunoterapii alergenem. Stwierdzono jednakże, że na skuteczność może wpływać rodzaj alergenu. U psów większą skuteczność wykazano w uczuleniach na pyłki traw w porównaniu do innych alergenów (55). Inne badania nie wykazują istotnych różnic w immunoterapii w zależności od rodzaju alergenu, z wyjątkiem alergenu pchlego, gdzie odczulanie ma niską skuteczność zarówno u psów, jak i u kotów (30).

Poprawa kliniczna w trakcie leczenia powinna być widoczna u psów w okresie od 6 do 9 miesięcy od rozpoczęcia leczenia (30), u kotów i koni poprawa pojawia się od 1 do 4 miesiąca leczenia lub pomiędzy 1 a 12 miesiącem (56, 57). Podkreśla się fakt szybszej poprawy u koni w porównaniu do terapii prowadzonej u psów (57). Po zakończeniu leczenia brak nawrotu objawów utrzymuje się u 4 do 35% psów (5, 58). Nie ma dotychczas danych dotyczących okresu remisji po przerwanej immunoterapii u koni (1).

Bezpieczeństwo stosowania leczenia

Badania wskazują, że immunoterapia swoista jest bezpieczną metodą leczenia. Wcześniej zastosowana zapobiega późniejszemu nasileniu się objawów choroby i ryzyku wystąpienia niepożądanych reakcji po wdrożeniu leczenia swoistego u pacjentów z ciężką postacią choroby (47). Reakcje miejscowe pojawiają się po około godzinie od podania alergenu i są to rumień, obrzęk i świąd. Nie wymagają one

1 PNU – protein nitrogen unit – jednostka azotowo-białkowa (przyp. red.).

interwencji medycznej i nie zapowiada ją reakcji uogólnionych. Większość reakcji układowych dotyczy może duszności, napadów astmy oskrzelowej i reakcji anafilaktycznej. Większe ryzyko występuje u pacjentów z astmą atopową. Reakcje takie pojawiają się 20–30 minut po podaniu dawki, najczęściej w okresie indukcji i podczas narażenia pacjentów na kontakt z alergenami w środowisku (np. sezon pylenia). Podczas prowadzenia immunoterapii u pacjentów zwiększonego ryzyka lub w protokołach szybkich (RIT, CSIT) zaleca się premedykację glikokortykosteroidami i/lub lekami przeciwhistaminowymi (ketotyfen, loratydyna, teofilina; 59, 60). U psów częstość reakcji niepożądanych szacuje się na 5 do 50% leczonych zwierząt (5, 6). 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, reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy (61). W razie wystąpienia nasilenia objawów u zwierząt podczas immunoterapii podawanie leków przeciwpalnych nie jest zabronione, lecz może obniżyć skuteczność leczenia (1).

Podsumowanie

Zdaniem autorów artykułu immunoterapia swoista powinna być szerzej stosowana u psów, kotów i koni w większości przypadków atopowego zapalenia skóry i astmy u kotów, gdy objawy choroby występują dłużej niż 6 miesięcy w roku. W takich przypadkach leczenie glikokortykosteroidami zwykle prowadzi do występowania niepożądanych objawów: wielomoczu, nadmiernego przrostu masy ciała oraz uszkodzenia wątroby. Odczulanie powinno się rozpocząć się w jak najmłodszym wieku zwierzęcia, po przeanalizowaniu 1 lub 2 lat przebiegu choroby, co w przypadku psów i kotów ma miejsce w 2 lub 3 roku życia i u 4–6 letnich koni. Odczulanie powinno trwać minimum 9–12 miesięcy, po czym należy rozważyć wynikające z niego korzyści. Jeżeli dochodzi do spadku nasilenia objawów choroby, pozwalające na zmniejszenie dawek stosowanych do tej pory leków lub całkowite ich odstawienie, immunoterapię swoistą należy kontynuować przez 2–3 lata lub w pewnych przypadkach przez dłuższy czas.

Piśmiennictwo

- Loewenstein C., Mueller R.S.: A review of allergen-specific immunotherapy in human and veterinary medicine. *ESVD and ACVD* 2009, **20**, 84-98.
- Delger J.M.: Intradermal testing and immunotherapy in horses. *Vet. Med.* 1997, **92**, 635-639.
- Rees C.A.: Response to immunotherapy in six related horses with urticaria secondary to atopy. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2001, **218**, 753-755.
- Zur G., White S.D., Ihrke P.J., Kass P.H., Toebe N.: Canine atopic dermatitis: a retrospective study of 169 cases examined at the University of California, Davis, 1992-1998. Part II Response to hyposensitization. *Vet. Dermatol.* 2002, **13**, 103-111.
- Rosser E.J.: Aqueous hyposensitization in the treatment of canine atopic dermatitis: a retrospective study of 100 cases. W: Kwochka K.W., Willemse A., von Tscharnar C., eds. *Advances in Veterinary Dermatology*, vol. 3. Butterworth Heinemann, Oxford UK 1998, s. 169-176.
- 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.
- Bousquet J., Lockett R., Malling H.J.: Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. World Health Organisation. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann. Allergy* 1998, **81**, 401-405.
- Noon L.: Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911, **1**, 1572-1573.
- Scott D., Miller W.: *Equine Dermatology*. Saunders, St Louis 2003.
- Trimmer A., Griffin C., Boord M., Rosenkrantz W.: Rush allergen specific immunotherapy protocol in feline atopic dermatitis: a pilot study of four cats. *Vet. Dermatol.* 2005, **16**, 324-329.
- Francis J.H., Till S.J., Durham S.R.: Induction of IL-10, CD4+, CD25+ T cells by grass pollen immunotherapy. *J. Invest. Allerg. Clin. Immunol.* 2003, **111**, 1255-1261.
- Blaser K., Akdis C.A.: Interleukin-10, T regulatory cells and specific allergy treatment. *Clin. Exp. Allergy* 2004, **34**, 328-331.
- Schandene L., Alonso-Vega C., Willems F.: B7/CD28-dependent IL-5 production by human resting T cells is inhibited by IL-10. *J. Immunol.* 1994, **152**, 4368-4374.
- Fraser M.A., McNeil P.E., Gettimby G.: Examination of serum total IgG1 concentration in atopic and non-atopic dogs. *J. Small Anim. Pract.* 2004, **45**, 186-190.
- Gleich G.J., Zimmermann E.M., Henderson L.L., Yunginger J.W.: Effect of immunotherapy on immunoglobulin E and immunoglobulin G antibodies to ragweed antigens: a six-year prospective study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1982, **70**, 261-271.
- Keppel K.E., Campbell K.L., Zuckermann F.A., Greelay Schaeffer D.J., Husmann R.J.: Quantitation of canine regulatory T cells populations, serum interleukin-10, and allergic-specific IgE concentrations in healthy control dogs and canine atopic dermatitis patients receiving allergen-specific immunotherapy. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2008, **123**, 337-344.
- Reinero C.R., Byerly J.R., Berghaus R.D.: Rush immunotherapy in an experimental model of feline allergic asthma. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2006, **110**, 141-153.
- Griffin C.E., Hiller A.: The ACVD task force on canine atopic dermatitis: allergen-specific immunotherapy. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2001, **81**, 363-383.
- 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.
- Mastrandrea F.: Immunotherapy in atopic dermatitis. *Expert Opinion Investigational Drugs* 2001, **10**, 49-63.
- 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*, Blackwell Publishing, Oxford 2005, s. 60-69.
- Hou C.C., Nuttall T.J., Day M.J., Hill P.: *Dermatophagoides pharinae*-specific IgG subclass responses in atopic dogs undergoing allergen-specific immunotherapy. *Vet. Dermatol.* 2004, **15**, (supl.), 5.
- Nesbit G.H., Kedan G.S., Caciolo P.: Canine atopy. Part II. Management. *Comp. Cont. Educ. Pract. Vet.* 1984, **6**, 264-278.
- Anderson R.K., Sousa C.A.: In vivo vs. in vitro testing for canine atopy. *Advances in Veterinary Dermatology*. Pergamon Press, Oxford, UK 1993, s. 425-427.
- Halliwel R.E.: Efficacy of hyposensitization in feline allergic diseases based upon results of in vitro testing for allergen-specific immunoglobulin E. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 1997, **33**, 282-288.
- Wagner B., Childs B., Erb H.: A histamine release assay to identify sensitization to Culicoides allergens in horses with skin hypersensitivity. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2008, **126**, 302-308.
- Langner K., Darpel K., Drolet B., Fischer A., Hampel S., Heselhaus J., Mellor P., Mertens P., Leibold W.: Comparison of cellular and humoral immunoassays for the assessment of summer eczema in horses. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2008, **122**, 126-137.
- Wagner B.: IgE in horses: occurrence in health and disease. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2009, **15**, 21-30.
- Bousquet J., Becker W.M., Hejjouai A.: Differences in clinical and immunologic reactivity of patients allergic to grass pollens and to multiple-pollen species. II. Efficacy of a double-blind, placebo controlled, specific immunotherapy with standardized extracts. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1991, **88**, 43-53.
- Schnabl B., Bettenay S.V., Dow K., Mueller R.S.: Results of allergen-specific immunotherapy in 117 dogs with atopic dermatitis. *Vet. Rec.* 2006, **158**, 81-85.
- Walker S.M., Varney V.G., Gaga M., Jacobson M.R., Durham S.R.: Grass pollen immunotherapy: efficacy and safety during 4-year follow-up study. *Allergy* 1995, **50**, 405-413.
- Esch R.E.: Role of proteases on the stability of allergenic extracts. *Arbeiten Aus Dem Paul-Ehrlich-Institut zu Frankfurt Am Main* 1992, **85**, 171-7.
- Nelson H.S.: Immunotherapy for inhalant allergens. W: Middleton A., Adkinson N.E., Yunginger J.W., Busse W.W., Bochner B.S., Holgate S.T., Simons F.E. *Allergy Principles and Practice*. Mosby, Philadelphia PA 2003, s. 1455-1473.
- Haugard L., Dahl R., Jacobsen L.A.: A controlled dose-response study of immunotherapy with standardized, partially purified extract of house dust mite: clinical efficacy and side effects. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1993, **91**, 709-722.
- Bousquet J., Des R.A., Paradis L., Dhiver H., Michel F.B.: Specific immunotherapy in house dust mite. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 1995, **13**, 151-159.
- Reedy L.M., Miller W.H., Willemse A.: *Allergic Skin Diseases of Dogs and Cats*. W.B. Saunders, Philadelphia PA 1997, s. 32-149.
- Buczylko K.: Alergoidy wysokomolekularne w immunoterapii swoistej. *Allegria* 2005, **3**, 39-42.
- Cox L.: Advantages and disadvantages of accelerated immunotherapy schedules. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008, **122**, 432-434.
- Mueller R.S., Bettenay S.V., Tan W.: Evaluation of the efficacy 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.
- Scott D.W., Miller W.H., Griffin C.E.: Skin immune system and allergic skin disease. W: *Small Animal Dermatology*. W.B. Saunders, Philadelphia, PA 2001, s. 543-666.
- Reedy L.M.: Canine atopy. *Comp. Cont. Educ. Pract. Vet.* 1979, **1**, 550-556.
- Durham S.R., Walker S.M., Varga E.M.: Long-term clinical efficacy of pollen-grass immunotherapy. *New Engl. J. Med.* 1999, **341**, 468-475.
- Des Roches A., Paradis L., Knani J.: Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. V. Duration of the efficacy of immunotherapy after its cessation. *Allergy* 1996, **51**, 430-433.
- Bousquet J., Maasch H., Martinot B., Hejjouai A., Wahl R., Michel F.B.: Double-blind, placebo-controlled immunotherapy with mixed grass-pollen allergoids. II. Comparison between parameters assessing the efficiency of immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1988, **82**, 439-446.
- Abramson M., Puy R., Weiner J.: Immunotherapy in asthma: an updated systematic review. *Allergy* 1999, **54**, 1022-1041.
- Werfel T., Breuer K., Rueff F.: Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house dust mites: a multi-centre, randomized, dose-responder study. *Allergy* 2006, **61**, 202-205.
- Canadian society of Allergy and Clinical Immunology. Guidelines for the use of allergen immunotherapy. *Can. Med. Assoc. J.* 1995, **152**, 1413-1419.
- Willemse A., Van den Brom W.E., Rijnberk A.: Effect of hyposensitization on atopic dermatitis in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1984, **184**, 1277-1280.
- Mueller R.S., Veir J., Fieseler K.V., Dow S.W.: Use of immunostimulatory liposome-nucleic acid complexes in allergen-specific immunotherapy of dogs with refractory atopic dermatitis - a pilot study. *Vet. Dermatol.* 2005, **16**, 61-68.
- Bettenay S., Response to hyposensitization in 29 atopic cats. W: Kwochka K.W., Willemse A., von Tscharnar C. (ed.): *Advances in Veterinary Dermatology*. Butterworth/Heinemann, Oxford UK 1998, s. 517-518.
- Rosenkrantz W.S., Griffin C.E.: Treatment of equine urticaria and pruritus with hyposensitization and antihistamines. W: *Proceedings of the Annual Meeting of the American Academy of Veterinary Dermatology and American College of Veterinary Dermatology* 1986, s. 33.
- White S.D., Rosenkrantz W.S.: Advances in equine dermatology. W: Kwochka K.W., Willemse A., von Tscharnar C. (ed.): *Advances in Veterinary Dermatology*. Butterworth/Heinemann, Oxford UK 1998, s. 409-413.
- Barbet J.L., Bevier D., Greiner E., C.: Specific immunotherapy in the treatment of *Culicoides* hypersensitive horses: a double-blind study. *Equine Vet. J.* 1990, **22**, 232-235.
- Anderson G.S., Belton P., Jähren E., Lange H., Kleider N.: Immunotherapy trial for horses in British Columbia with

- Culicoides (Diptera: Ceratopogonidae) hypersensitivity. *J. Med. Entomol.* 1996, **33**, 458-466.
55. Mueller R.S., Bettenay S.: Long-term immunotherapy of 146 dogs with atopic dermatitis – a retrospective study. *Austr. Vet. Pract.* 1996, **26**, 126-132.
56. Gosselin Y, Malo D, Papageorges M, Chalifoux A. Intra-dermoreaction and hyposensitization in canine atopy. *Can. Vet J.* 1983, **24**, 101-104.
57. Scott D., Miller W.: *Equine Dermatology*. Saunders, Philadelphia 2003.
58. Power H.T.: Why do owners discontinue immunotherapy? *Vet. Dermatol.* 2000, **11**, 14.
59. Hejjaoui A., Dhivert H. Michel F.B., Bousquet J.: Systemic reactions occurring during immunotherapy with standardized pollen extracts. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1992, **89**, 925-933.
60. Nielsen L., Johnsen C.R., Mosbech H., Poulsen L.K., Malling H.J.: Antihistamine premedication in specific cluster immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996, **97**, 1207-13
61. Scott DW, Miller WH, Griffin CE. Canine atopic dermatitis. W: *Small Animal Dermatology*. W.B. Saunders, Philadelphia 2001.

Dr Piotr Wilkołek, Zakład Diagnostyki Klinicznej i Dermatologii Weterynaryjnej, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Uniwersytet Przyrodniczy, ul. Głęboka 30, 20-612 Lublin