

## Immunoterapia allergene-specifica (ASIT) nei cani: quali sono i motivi di interruzione del trattamento e come ottimizzarne il successo

Dott.ssa Elisabeth Reinbacher

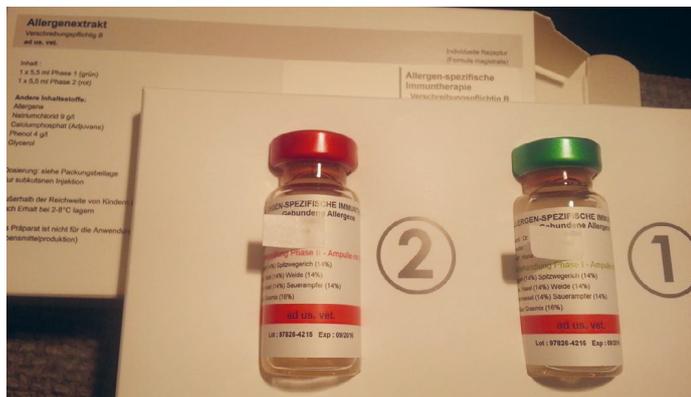


Immagine: dott.ssa Regina Wagner

L'immunoterapia allergene-specifica (ASIT, iposensibilizzazione) è l'unica forma di terapia causale nel trattamento della **dermatite atopica canina (CAD)**. La CAD è una malattia infiammatoria cronica della pelle nei cani causata da una reazione allergica agli allergeni ambientali. La malattia non può essere curata, ma solo controllata e richiede una gestione permanente.

La ASIT è una forma di trattamento efficace e sicura.

I cani trattati con successo riducono significativamente i sintomi o addirittura diventano completamente privi di sintomi. Numerosi studi hanno dimostrato il successo terapeutico in una media di due terzi dei cani trattati. Somministrando un estratto contenente gli allergeni scatenanti, si modula la risposta immunologica agli allergeni ambientali. Il protocollo ASIT convenzionale consiste in iniezioni sottocutanee dell'estratto, che vengono somministrate inizialmente a intervalli brevi, poi prolungati con dosaggio e concentrazioni crescenti, a seconda del protocollo, per un periodo di diverse settimane o mesi (**trattamento iniziale, fase di induzione**). Al trattamento iniziale seguono trattamenti successivi (**fase di mantenimento**), in cui viene applicata una quantità costante di estratto ad intervalli più lunghi (di solito 1 ml ogni 4 settimane). Secondo le linee guida del Comitato internazionale per le malattie allergiche degli animali (ICADA), la raccomandazione è di eseguire l'ASIT per almeno 12 mesi prima di valutare il successo clinico. Se un cane risponde con successo all'ASIT, il trattamento dovrebbe essere continuato a lungo termine o per tutta la vita.

### Elaborazione del questionario di Laboklin

Lo scopo dello studio era scoprire i motivi per cui la ASIT veniva interrotta nei cani dopo la fase di induzione (dopo

il set iniziale) o nella fase di mantenimento (dopo almeno un trattamento di mantenimento).

I cani per i quali non sono stati ordinati ulteriori trattamenti ASIT sono stati individuati dagli elenchi delle richieste di ASIT di Laboklin dal 2020-2022. Sono stati divisi in due gruppi:

**Gruppo 1** (interruzione dopo il trattamento iniziale): questo gruppo comprendeva cani nei quali la ASIT era stata interrotta dopo il trattamento iniziale. Dei 2.208 trattamenti iniziali, in 930 (42,1%) non è stato ordinato alcun trattamento di mantenimento.

**Gruppo 2** (interruzione dopo almeno un trattamento di di mantenimento): questo gruppo comprendeva cani in cui la ASIT era stata interrotta nella fase di mantenimento. In 1.230 dei 3.662 casi (33,6%), non sono stati ordinati ulteriori trattamenti di mantenimento.

Per conoscere le ragioni della sospensione della ASIT, i veterinari curanti sono stati contattati telefonicamente o tramite questionari scritti. I veterinari sono stati in grado di selezionare diverse possibili ragioni. I dati raccolti sono stati valutati in modo descrittivo e statistico.

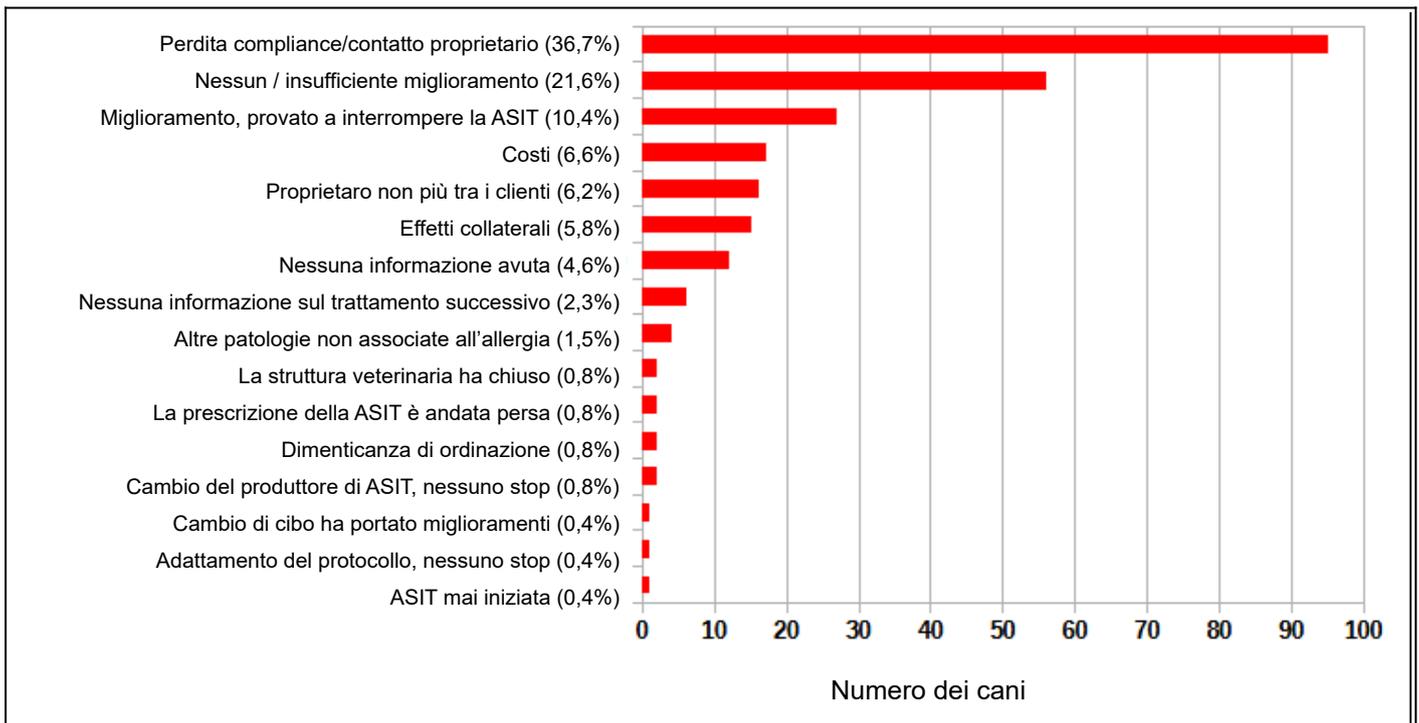
### Motivazioni di interruzione dalla ASIT

#### *Interruzione dopo il trattamento iniziale (Gruppo 1, Fig. 1)*

Sono state valutate 247 risposte con 259 ragioni per cui non è stato somministrato alcun trattamento di mantenimento dopo il trattamento iniziale. I pazienti (n = 9) per i quali non è stata prescritta alcuna ulteriore ASIT perché deceduti non sono stati presi in considerazione nell'analisi. I tre motivi più comuni erano la mancanza di compliance del proprietario/perdita di contatto (36,7%), l'inadeguatezza/mancanza di miglioramento (21,6%) e l'interruzione dovuta al buon successo del trattamento (10,4%).

#### *Interruzione dopo almeno un trattamento di mantenimento (Gruppo 2, Fig. 2)*

Sono state valutate 310 risposte con 342 ragioni per cui non è stato effettuato alcun ulteriore trattamento di mantenimento. La durata media del trattamento ASIT è stata di 2,4 anni. I pazienti (n = 42) per i quali non è stata prescritta alcuna ulteriore ASIT perché deceduti non sono stati presi in considerazione.



**Fig. 1:** Cause di interruzione dell'immunoterapia allergene-specifica (ASIT) nei cani dopo il kit iniziale

I tre motivi più comuni erano la mancanza di compliance del proprietario/perdita di contatto (30,4%), l'inadeguatezza/mancanza di miglioramento (23,7%) e l'interruzione dovuta al buon successo del trattamento (19%).

### **Come è possibile ridurre le interruzioni del trattamento ASIT e ottimizzarne il successo?**

I trattamenti iniziali durano solitamente sei mesi, che è un periodo significativamente più breve di quello di 12 mesi raccomandato per valutarne il successo. Potrebbe essere necessario fino a un anno affinché il massimo beneficio della ASIT diventi clinicamente evidente. In oltre il 40% dei trattamenti iniziali di questo studio Laboklin, non è stato ordinato alcun trattamento di mantenimento e la ASIT è stata pertanto interrotta prematuramente dopo il trattamento iniziale. Se la ASIT viene ritenuta efficace dopo un anno di terapia, dovrebbe essere continuata per tutta la vita. Nei cani esaminati nella fase di mantenimento la ASIT è stata interrotta nel 34% circa dei casi.

#### ***Mancanza compliance del proprietario/perdita di contatto***

La causa più comune (circa il 37% nel gruppo 1 e circa il 30% nel gruppo 2) era la mancanza di compliance del proprietario e/o la perdita di contatto tra veterinario e proprietario. La compliance del proprietario (cooperazione del proprietario nell'attuazione delle misure terapeutiche raccomandate) è un fattore cruciale per il successo della terapia. I proprietari dovrebbero essere informati dettagliatamente sul protocollo terapeutico, sulla durata

della terapia, sul ritardo nell'inizio dell'azione della ASIT e sui costi previsti per poter ottimizzare le aspettative dei proprietari. Il fattore chiave qui è la comunicazione continua, questo è particolarmente importante nel primo anno di terapia. In uno studio di Fennis et al. (2022) i cani che si presentavano regolarmente ai controlli veterinari nel primo anno di terapia hanno mostrato un tasso di successo significativamente più elevato rispetto ai cani che non erano tornati in visita. I controlli regolari possono non solo garantire la comunicazione, ma anche il monitoraggio continuo dei pazienti, in modo da poter diagnosticare infezioni secondarie o apportare modifiche al protocollo. Con protocolli di induzione accelerati e semplificati (ad esempio protocolli rush o cluster e immunoterapia intralinfatica), la dose di mantenimento viene raggiunta più rapidamente. Ciò potrebbe anche ridurre il ritardo nell'azione e il tempo necessario affinché il successo diventi clinicamente evidente, aumentando così la compliance del proprietario. Un altro vantaggio di tali protocolli di induzione è che le iniezioni di ASIT vengono effettuate esclusivamente dal veterinario e i pazienti sono sotto continuo controllo veterinario durante i primi mesi di terapia.

#### ***Successo inferiore alle aspettative***

Il secondo motivo più comune per l'interruzione in entrambi i gruppi è stato l'inadeguato successo terapeutico (circa il 22% nel gruppo 1 e circa il 24% nel gruppo 2). Ciò è stato menzionato più volte anche in combinazione con la scarsa compliance del proprietario. Il successo della terapia dovrebbe essere valutato dopo un anno, motivo per cui la sospensione della ASIT a causa del mancato suc-

cesso terapeutico dopo il trattamento iniziale è una problematica comunicativa, perché questi cani sono stati dichiarati non-responder troppo presto. Il possibile inizio ritardato dell'azione della ASIT dovrebbe essere comunicato in dettaglio dal veterinario al fine di ottimizzare le aspettative dei proprietari e ridurre l'interruzione prematura della ASIT entro il primo anno di terapia, che a sua volta porta ad un tasso di successo più elevato della ASIT. Le terapie sintomatiche antipruriginose sono spesso necessarie durante i primi mesi di ASIT per ridurre rapidamente i sintomi clinici fino a quando non si manifesta l'effetto della ASIT.

Questo è anche un fattore che migliora la compliance del proprietario. La durata e il dosaggio del farmaco devono essere mantenuti quanto più bassi possibile. Il prurito dovrebbe ridursi ma non scomparire del tutto. Sopprimendo completamente il prurito, non si rileva la necessità di un adattamento del protocollo.

In letteratura sono riportati tassi di successo della ASIT dopo almeno un anno di terapia fino all'80% nei cani con CAD, il che si correla bene con i risultati di questo studio (circa il 24% è stato interrotto nella fase di mantenimento a causa di mancato successo terapeutico). Nella maggior parte dei casi si può presumere che il massimo successo del trattamento sarà visibile entro il primo anno di trattamento. Se non si osserva alcun miglioramento clinico dopo un anno di terapia e ulteriori terapie sintomatiche non possono essere ridotte in modo significativo, l'animale viene classificato come non-responder e la ASIT viene interrotta perché è improbabile una successiva risposta

alla terapia. Ciò che è importante qui è la **corretta definizione di successo**: la ASIT è considerato efficace se i cani trattati mostrano un miglioramento dei sintomi clinici di oltre il 50% o se i farmaci sintomatici aggiuntivi necessari possono essere ridotti di oltre il 50%. La CAD richiede solitamente un approccio terapeutico multimodale, una combinazione di diverse opzioni terapeutiche, al fine di ottenerne una gestione ottimale.

Oltre alla profilassi ectoparassitaria continua, i cani con attacchi allergici acuti dovrebbero sempre essere esaminati per la presenza di infezioni secondarie. Gli attacchi acuti spesso richiedono una terapia sintomatica a breve termine.

Per ridurre ulteriormente i farmaci antiprurito sistemici, si dovrebbe preferire la terapia di combinazione di ASIT con acidi grassi essenziali, shampoo idratanti (che migliorano la barriera cutanea) e prodotti topici a base di idrocortisone. Prima che un cane venga classificato come un insuccesso terapeutico, è necessario valutare attentamente se non si possa effettivamente osservare alcun miglioramento (scala del prurito, registrazione precisa della frequenza degli attacchi allergici e delle infezioni secondarie, durata e dosaggio della terapia sintomatica aggiuntiva necessaria). Alcuni degli intervistati hanno affermato che la ASIT è stata interrotta a causa di un effetto insufficiente, ma che dopo l'interruzione si è verificato un ulteriore peggioramento.

Un'altra misura per ottimizzare il successo del trattamento è l'adeguamento del protocollo individuale per quanto riguarda la quantità di iniezione e/o gli intervalli di trattamento.

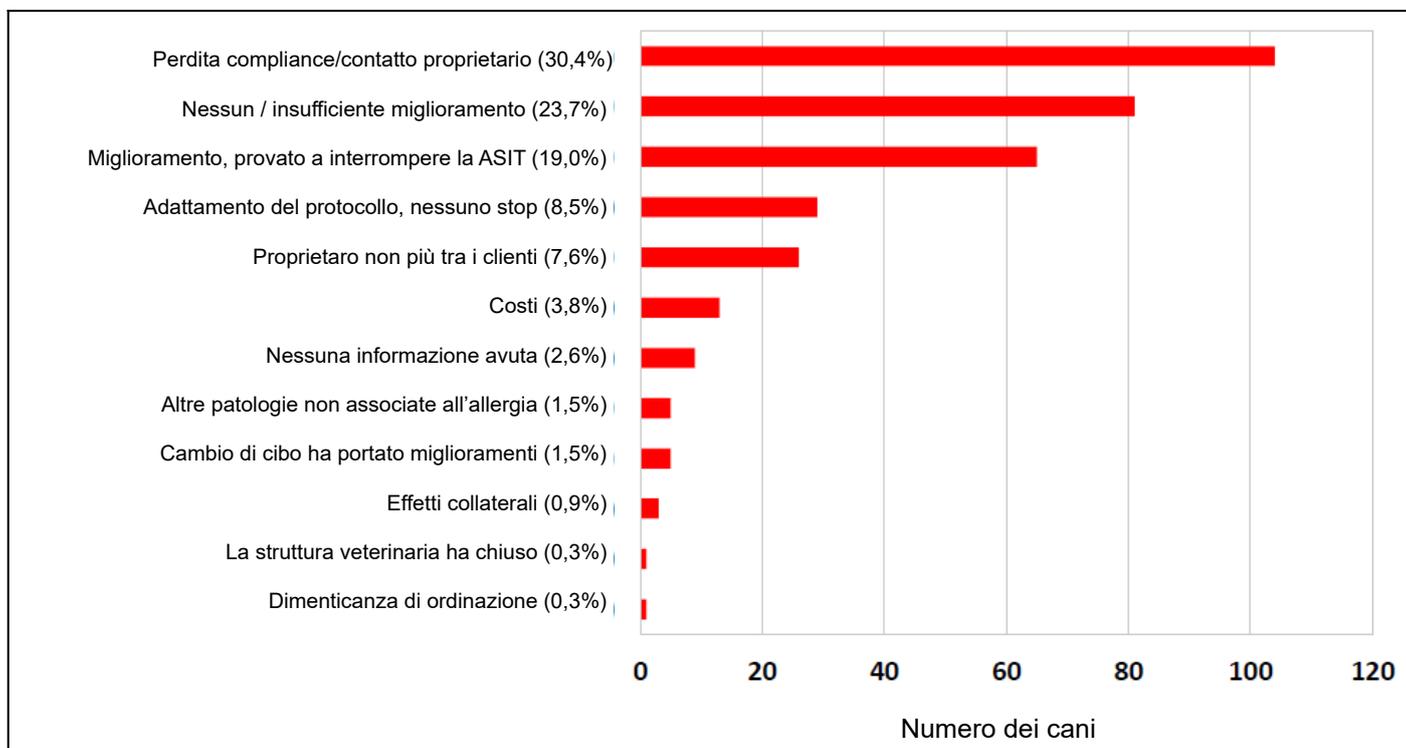


Fig. 2: Cause di interruzione dell'immunoterapia allergene-specifica (ASIT) nei cani dopo almeno un ciclo di proseguimento

Inoltre, la mancanza di efficacia della terapia nei singoli pazienti potrebbe essere spiegata anche dalla presenza di altre malattie pruriginose (ad esempio allergie alimentari o ectoparassiti) che non erano state escluse prima di iniziare la ASIT. La CAD è una diagnosi di esclusione che dovrebbe essere fatta solo dopo che siano state chiarite le possibili diagnosi differenziali e prima di iniziare l'ASIT.

#### *Terminazione se la risposta ha esito positivo*

Il terzo motivo più comune per l'interruzione della ASIT in entrambi i gruppi era che i cani in questione erano migliorati con la ASIT e pertanto questa era stata interrotta (circa il 10% nel gruppo 1 e il 19% nel gruppo 2). La maggior parte dei pazienti necessita di una terapia costante per controllare permanentemente la CAD. Poco è stato pubblicato sugli effetti a lungo termine della ASIT nei cani dopo l'interruzione della terapia. I pochi studi non controllati hanno dimostrato che la maggior parte dei cani peggiora nuovamente dopo la sospensione della ASIT. Ciò è stato segnalato più volte anche nel corso di questo studio. L'esperienza ha dimostrato che la ripresa della ASIT può essere complicata: spesso sono necessari nuovi test allergologici, il trattamento iniziale deve essere ricominciato e alcuni cani non rispondono più con successo. Si consiglia quindi in genere di non interrompere la ASIT qualora abbia esito positivo. Tuttavia, si possono fare tentativi individuali per allungare gli intervalli tra le iniezioni, come ha affermato anche l'8,5% degli intervistati nel gruppo 2. Se nella fase di mantenimento il successo del trattamento è stabile per diversi anni, gli intervalli tra le iniezioni possono essere gradualmente prolungati fino a 8 settimane.

#### *Effetti collaterali*

In circa il 6% del gruppo 1, la ASIT è stata interrotta a causa degli effetti collaterali. L'effetto collaterale più comune della ASIT nella fase di induzione è l'aumento del prurito dopo le iniezioni, che corrispondeva anche ai risultati del presente studio. Se si verifica un aumento del prurito immediatamente dopo l'iniezione, la quantità di estratto allergenico deve essere ridotta e il protocollo di induzione deve essere adattato individualmente. I proprietari devono monitorare attentamente la risposta dei cani alle iniezioni e fornire un feedback immediato al veterinario curante in modo che il protocollo ASIT possa essere modificato in caso di reazioni avverse. Il team Laboklin sarà felice di rispondere a qualsiasi domanda tu possa avere riguardo agli aggiustamenti del protocollo.

#### *Costo*

In questo studio, i costi sono stati la causa dell'interruzione della ASIT in circa il 7% nel gruppo 1 e in circa il 4% nel gruppo 2. Per i proprietari i costi dell'ASIT nel primo anno, compresi i costi del test allergologico e dei controlli veterinari periodici, appaiono elevati, ma a lungo termine

la ASIT è anche significativamente più conveniente dal punto di vista economico rispetto alla terapia puramente sintomatica. A lungo termine, i soggetti allergici scarsamente controllati necessitano di visite veterinarie più frequenti, di maggiori quantità di farmaci antipruriginosi e di terapie più frequenti per le infezioni secondarie, nonché di misure diagnostiche e terapeutiche a causa dei potenziali effetti collaterali dei farmaci sintomatici utilizzati. Queste informazioni possono anche aiutare a motivare i proprietari a continuare la ASIT per tutto il primo anno di trattamento o nella fase di mantenimento, anche se il successo della terapia è moderato.

#### **Conclusioni**

In sintesi, la ASIT è una parte importante della gestione terapeutica multimodale della CAD e una forma di terapia permanente che richiede una buona cooperazione tra proprietari e veterinari. Il primo anno di terapia richiede un attento monitoraggio del paziente ed è il periodo cruciale per il successo della terapia. I motivi più comuni per l'interruzione della ASIT sono dovuti alla mancanza di compliance del proprietario o alla perdita di contatto con i proprietari e ad aspettative di successo troppo elevate. Una migliore informazione e comunicazione, controlli regolari e una rigorosa aderenza alle linee guida ASIT possono aumentare il numero di cani che rispondono con successo e traggono beneficio dalla ASIT.

#### **Offerta di Laboklin - test allergici sierologici**

Test allergologici intracutanei
Immunoterapia allergene-specifica

#### **Approfondimenti**

- Mueller RS. A systematic review of allergen immunotherapy, a successful therapy for canine atopic dermatitis and feline atopic skin syndrome. *J Am Vet Med Assoc.* 2023; 24 (261): 30-35.
- Mueller RS. Update on allergen immunotherapy. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice.* 2019;49: 1-7.
- Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, Jackson HA, Mueller RS, Nuttal T, Prelaud P. Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). *BMC Veterinary Research.* 2015;11: 210.
- Miller J, Simpson A, Bloom P, Diesel A, Friedeck A, Paterson T, Wisecup M, Yu CM. 2023 AAHA Management of Allergic Skin Diseases in Dogs and Cats Guidelines. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2023; 59(6):255-284.
- Fennis EE, van Damme CM, Schlotter YM, Sinke JD, Leistra MH, Bartels RT, Broere F. Efficacy of subcutaneous allergen immunotherapy in atopic dogs: A retrospective study of 664 cases. *Vet Dermatol.* 2022; 33: 321-328.