



Allergenspecifik immunoterapi hos hund:

Gradering av klåda och hudlesioner samt
hematologi

Lina Johansson

Självständigt arbete • 30 hp
Sveriges lantbruksuniversitet, SLU
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Veterinärprogrammet

Uppsala 2024



Allergenspecifik immunoterapi hos hund: Gradering av klåda och hudlesioner samt hematologi

Allergen-specific immunotherapy in dogs - Grading of pruritus and skin lesions and haematology

Lina Johansson

Handledare: Helene Hamlin, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för kliniska vetenskaper

Bitr handledare: Kerstin Bergvall, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för kliniska vetenskaper

Bitr handledare: Sabine Osmar Vitalich, Anicura Regionsjukhuset Bagarmossen

Examinator: Lena Pelander, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för kliniska vetenskaper

Omfattning: 30 hp

Nivå och fördjupning: Avancerad nivå, A2E

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX1003

Program/utbildning: Veterinärprogrammet

Kursansvarig inst.: Institutionen för kliniska vetenskaper

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2024

Upphovsrätt: Alla bilder används med upphovspersonens tillstånd.

Nyckelord: Allergenspecifik immunoterapi (ASIT), Atopisk dermatit (CAD), Pruritus visual analog scale (PVAS), Canine Atopic Dermatitis Lesion (CADLI), klåda, hund

Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Veterinärprogrammet

Sammanfattning

Atopisk dermatit (CAD) drabbar ungefär 3–15 % av hundpopulationen vanligtvis i åldern 6 månader till 3 år. Det är en genetiskt predisponerad inflammatorisk och kliande sjukdom som förknippas med ökade nivåer av allergenspecifika IgE-antikroppar. Det är en besvärlig sjukdom som orsakar klåda framför allt kring ansikte, tassar, distala extremiteter och buk. Sjukdomen är multifaktoriell, har en komplex patogenes och många olika hypoteser finns kring orsakerna, bland annat immundysreglering, allergisensibilisering, defekter i hudbarriären, miljöförhållanden och förändrad mikrobiell flora. Svensk forskning har visat att vissa riskfaktorer inkluderade vilken ras hunden hade, om de bodde i större stad, om de bodde i centrala eller södra Sverige samt vilken årstid de föddes i.

Allergenspecifik immunterapi (ASIT) är en behandling som kan användas vid CAD och är den enda behandlingen som kan ändra de patogena mekanismerna. Den exakta verkningsmekanismen är ännu inte känd och majoriteten av forskningen är gjord på humansidan. De har sett att ASIT kan modifiera svaret från antigenpresenterande celler som Langerhansceller, T-celler, B-celler samt effektorceller. Det ger en påverkan på T-cells svaret och ger en ökning av T_H1 inducerande cytokiner som IL-10 som hämmar den IgE beroende aktiveringen av mastceller. ASIT innebär gradvis ökad administrering av relevanta allergen anpassat för den aktuella individen och verkar till att minska kliniska tecken. Under behandlingen med ASIT har det hos både människor och hundar setts en ökning av IgG₄, FoxP3+ CD4+ T_{reg}, IL-10 samt en minskning av IL-4 och IgE.

Syftet med detta arbete var att få en ökad kunskap om hematologisk bild och antikroppsreaktioner vid behandling med ASIT. Förhoppningen är att detta i framtiden inklusive andra immunologiska parametrar kan hjälpa oss att bättre bedöma prognos samt kunna skraddarsy behandlingsprotokoll hos drabbade hundar. Arbetet syftade också till att undersöka om ASIT är ett bra behandlingsalternativ för att minska kliniska tecken vid CAD. Detta undersöktes genom att se hur Pruritus Visual Analog Scale (PVAS) och Canine Atopic Dermatitis Lesion (CADLI) ändrar sig från start på ASIT till efter 14 månaders behandling med ASIT. Eventuella hematologiska förändringar undersöktes genom att studera huruvida det kunde påvisas avvikelser på hematologin från start på ASIT till efter 14 månaders behandling med ASIT och om dessa kunde relateras till PVAS och CADLI resultaten. Resultaten visade att såväl PVAS värdena, graderingen av klåda, som CADLI, graderingen av hudlesionerna, gått ner för majoriteten av de enskilda individerna. När medelvärdena för PVAS och CADLI undersöktes sågs det att även dessa sjunkit. Hematologin visade på enstaka avvikande värden på samtliga parametrar men inga tydliga förändringar eller resultat som kan relateras till resultaten från PVAS och CADLI. Resultaten från PVAS och CADLI tyder på att ASIT och den kompletterande behandlingen kan minska kliniska tecken som ses vid CAD. Allergi är en progressiv sjukdom hos hund och syftet med ASIT-behandlingen är att hejda progressionen och utveckla tolerans mot de besvärsutlösande allergenerna. God respons på ASIT innebär att den symptomlindrande parallellbehandlingen kan minskas (och ibland helt avslutas) över tid. Det är ingen statistisk analys utförd vilket bör beaktas när resultatet bedöms. Framtida studier med ett större urval samt där fler parametrar undersöks kan förhoppningsvis ge en tydligare bild och fler verktyg för att kunna bedöma prognos samt skraddarsy behandling.

Nyckelord: Allergenspecifik immunterapi (ASIT), Atopisk dermatit (CAD), Pruritus visual analog scale (PVAS), Canine Atopic Dermatitis Lesion (CADLI), klåda, hund

Abstract

Canine atopic dermatitis (CAD) affects approximately 3-15% of the dog population, generally between the ages of 6 months to 3 years. It is a genetically predisposed inflammatory and itching disease associated with increased levels of allergen-specific IgE antibodies. It is a difficult condition that causes itching, especially around the face, paws, distal extremities, and abdomen. The disease is multifactorial, has a complex pathogenesis, and a wide range of hypotheses exist regarding the causes, including immune dysregulation, allergy sensitization, defects in the skin barrier, environmental conditions, and altered microbial flora. Swedish research has shown that certain risk factors include the dog's breed, residence in a larger city, residence in central or southern Sweden, as well as the season of birth.

Allergen-specific immunotherapy (ASIT) is a treatment that can be used for CAD and is the only treatment that can modify the pathogenic mechanisms. The exact mechanism of action is not yet known, and most of the research has been conducted on the human side. It has been observed that ASIT can modify the response from antigen-presenting cells such as Langerhans cells, T-cells, B-cells, and effector cells. It has an impact on the T-cell response and increases T_H1-inducing cytokines such as IL-10, which inhibits IgE-dependent activation of mast cells. ASIT involves gradual administration of relevant allergens adapted to the individual, aiming to reduce clinical signs. During ASIT, both in humans and dogs, there has been an increase in IgG₄, FoxP3⁺ CD4⁺ T_{reg}, IL-10, and a decrease in IL-4 and IgE.

The purpose of this study was to gain increased knowledge about the hematological profile and antibody reactions during ASIT treatment. The hope is that, in the future, including other immunological parameters can help us better assess prognosis and adapt treatment protocols for affected dogs. The study also aimed to investigate whether ASIT is a good treatment option to reduce clinical signs in CAD. This was done by examining how PVAS and CADLI changed from the start of ASIT until after 14 months of treatment. Possible hematological changes were investigated by studying whether there were any deviations in the hematology from start until after 14 months on ASIT and if these could be related to Pruritus Visual Analog Scale (PVAS) and Canine Atopic Dermatitis Lesion (CADLI) results. The results showed that both the PVAS values, grading of itching, and CADLI, grading of skin lesions, had decreased for the majority of individual dogs. When the mean values for PVAS and CADLI were examined, it was seen that these had also decreased. The dogs were divided into three subgroups and the mean values had decreased in 2 out of 3 groups. Hematology showed occasional abnormal values in all parameters, but no clear changes or results related to PVAS and CADLI results. The results from PVAS and CADLI suggest that ASIT and complementary treatment can reduce the clinical signs associated with CAD. Allergy is a progressive disease in dogs and the purpose of ASIT treatment is to stop the progression and develop tolerance to the allergens. A good response to ASIT means that symptom-relieving parallel treatment can be reduced (and sometimes completely stopped) over time. No statistical analysis was performed, which should be considered when interpreting the results. Future studies with a larger sample and the examination of more parameters can hopefully provide a clearer picture and more tools to assess prognosis and tailor treatment.

Keywords: Canine atopic dermatitis (CAD), Allergen specific immunotherapy (ASIT), Pruritus visual analog scale (PVAS), Canine Atopic Dermatitis Lesion (CADLI), itching, dog

Innehållsförteckning

Tabellförteckning	9
Figurförteckning.....	10
Förkortningar	11
1. Inledning	13
2. Litteraturoversikt.....	15
2.1 Atopisk dermatit hos hund	15
2.1.1 Patogenes.....	15
2.1.2 Hudbarriär	16
2.1.3 Genetisk bakgrund.....	17
2.1.4 Kliniska tecken	17
2.1.5 Diagnos.....	18
2.2 Allergenspecifik immunoterapi	19
2.3 Behandlingar	21
2.3.1 Lokivetmab (cytopoint).....	21
2.3.2 Oklacitinib (Apoquel).....	22
2.3.3 Kortison.....	22
2.3.4 Ciklosporin	23
2.4 Pruritus visual analog scale – PVAS.....	23
2.5 Gradering av hudlesioner - CADLI	24
3. Material och metod	25
3.1 Insamling av material	25
3.2 Bearbetning av data	27
4. Resultat	28
4.1 PVAS.....	28
4.2 CADLI.....	30
4.3 Blodprover.....	31
4.3.1 Erythrocyter.....	32
4.3.2 Leukocyter	32

5. Diskussion	35
5.1.1 Felkällor	37
6. Konklusion.....	39
Referenser.....	40
Populärvetenskaplig sammanfattning	45
Tack	47

Tabellförteckning

Tabell 1. Diagnostiska kriterier - Favrot-10. Favrot C et al. Vet Dermatology 21(1):23-31, 2010	19
Tabell 2. Medelvärde för PVAS vid besök månad 0, 4, 10 och 14	29
Tabell 3. Medelvärde för CADLI vid besök månad 0, 4, 10 och 14	31
Tabell 4. Sammanställning av de avvikande värdena från hematologi och leukocyter samt om de var från besök 1 eller 4	32

Figurförteckning

Figur 1. Tidslinje från att hunden diagnostiserats med CAD till efter 14 månader på ASIT	26
Figur 2. Fördelningen av mätvärdena för PVAS vid de olika besöken.	29
Figur 3. Fördelningen av mätvärdena för CADLI vid de olika besöken.	31

Förkortningar

ALD	Atopic like dermatitis
ASIS	Allergen Specific IgE Serology
ASIT	Allergenspecifik immunoterapi
CAD	Canine atopic dermatitis
CADESI-3	Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index
CADLI	Canine Atopic Dermatitis Lesion
IDT	IntraDermal Testing
IgE	Immunoglobulin E
PVAS	Pruritus visual analog scale

1. Inledning

Klåda definieras som en obehaglig känsla som väcker lusten eller en reflex att klia (Ikoma *et al.* 2006). En vanlig sjukdom som drabbar hundar och orsakar klåda är atopisk dermatit (CAD) (Hillier & Griffin 2001). Det är en genetiskt predisponerad inflammatorisk och kliande allergisjukdom, som regel associerad med IgE antikroppar ofta riktade mot miljöallergener (Halliwell 2006). Allergen är vanligtvis proteiner från djur- eller växtriket som normalt inte ger en reaktion men på grund utav en överkänslighet reagerar immunförsvaret onormalt och ger upphov till en allergisk reaktion (definition allergi - se NE u.å.). CAD beräknas drabba ungefär 3-15 % av hundpopulationen (Hillier & Griffin 2001) och är en sjukdom som drabbar både hunden och ägaren negativt (Linek & Favrot 2010). Ägare beskriver att de blir nedstämda av att se sin hund må dåligt, att det kan påverka sömnen om hunden sover i samma rum och kliar på natten, men även tiden det tar med olika behandlingar. Hundens välfärd påverkas negativt genom svår klåda och/eller hudlesioner som påverkar livskvaliteten. Allergenspecifik immunoterapi (ASIT) är en behandling som använts länge både på humansidan och veterinärsidan och anses effektiv för att öka toleransen mot de ämnen en individ inte tål och därmed minska behovet av symtomlindrande läkemedel (Griffin & Hillier 2001). ASIT innebär att en ökad mängd allergen av det ämne som den aktuella individen reagerat mot ges med anpassade intervall till patienten. Behandlingen anses öka uttrycket av signalproteiner (cytokiner) associerade med toleransutveckling, minskar nivåer av allergiantikroppar (IgE, medan vanliga antikroppar (IgG) ökar och har visat sig vara ett bra behandlingsalternativ för både hundar och katter drabbade av atopi (Mueller 2019). Det är den enda behandlingen mot atopisk dermatit som kan ändra de patogena mekanismerna. Målsättningen med allergenspecifik immunoterapi är att relevanta allergener injiceras i patienten och där med initierar ett immunsvaret som ger en aktivering av regulatoriska T-celler och immunnedsättande cytokiner och på så sätt ger en förbättring av de kliniska symtomen. Forskningen har kommit en lång väg för att utvärdera effektiviteten av ASIT men det behövs ytterligare forskning med kontrollerade randomiserade studier för att stärka bevisen och se olika symtomlindrande läkemedel påverkar effekten av ASIT.

Syftet med detta arbete var att få en ökad kunskap om hematologisk bild och antikropsreaktioner vid olika behandlingsalternativ vid atopisk dermatit. Förhoppningen är att detta i framtiden inklusive andra immunologiska parametrar kan hjälpa

oss att bättre bedöma prognos samt kunna skraddarsy behandlingsprotokoll hos drabbade hundar.

Frågeställning: Hur ändrar sig hematologin från innan start av behandlingen med ASIT jämfört med efter 1 år? Hur har resultaten av PVAS och CADLI ändrat sig under motsvarande tid och kan det relateras till hematologin?

2. Litteraturöversikt

2.1 Atopisk dermatit hos hund

Atopisk dermatit hos hund (CAD) är en genetiskt predisponerad inflammatorisk och kliande allergisjukdom (Halliwell 2006). Den har karakteristiska kliniska drag som förknippas med ökade nivåer av IgE-antikroppar i serum som oftast är riktade mot miljöallergener. Den skiljer sig från atopisk like dermatitis (ALD) som är en inflammatorisk och kliande hudsjukdom med kliniska drag som är identiska med CAD förutom att man inte kan se ett IgE svar mot allergener i miljön eller andra allergener.

2.1.1 Patogenes

CAD har en komplex patogenes som ännu inte helt kunnat definieras (DeBoer 2014b). Den uppkommer sannolikt på grund av flera olika underliggande orsaker som varierar mellan patienter. Det är alltså en multifaktoriellt orsakad sjukdom och hypoteser förs fram som involverar bland annat immundysreglering, allergensensibilisering, defekter i hudbarriären, miljöförhållanden och förändrad mikrobiell flora (Mauldin & Peters-Kennedy 2016).

Allergener som når huden fångas av receptorer med hög affinitet för IgE på ytan av Langerhans celler i epidermis, som i sin tur presenterar dem för naiva T-lymfocyter (Marsella 2014). Det resulterar i framför allt en Th2 polarisering i den akuta fasen medan Th1-celler ses mer i den kroniska fasen. Th2-cellerna utsöndrar cytokiner (IL-4, IL-5, IL-13) som ger en överproduktion av allergenspecifik IgE och en förhöjning av det eosinofila svaret. Det är framför allt IL-4 som inducerar ökat uttryck av IgE-receptorer på Langerhanscellerna, vilket resulterar i ökad antigenpresentation (Mauldin & Peters-Kennedy 2016). IL-4 och IL-13 uppreglerar även uttrycket av vaskulär celladhesionsmolekyl-1 (VCAM-1), en adhesionsmolekyl som uttrycks av kutana endotelceller. VCAM-1 är involverad i migrationen av eosinofiler och mononucleära celler till området som är allergidrabbat samtidigt som IL-5 gynnar differentiering, vaskulär endotelial adhesion och överlevnad av eosinofiler. När det inflammatoriska svaret är igångsatt rekryteras dendritiska epi-

dermalceller till epidermis (Marsella 2014). De dendritiska epidermalcellerna syns i en högre utsträckning hos hundar med atopi jämfört med hundar som inte är atopiker.

En ytterligare cytokin som produceras och frisätts av de aktiverade T-lymfocyterna är IL-31 (Gonzales *et al.* 2013). Att cytokinen IL-31 kan inducera klåda är väl beskrivet. IL-31 binder till receptorer på neuroner och triggar en aktivering av JAK som i sin tur skickar en signal till hjärnan som inducerar klåda och klådbeteende (Dillon *et al.* 2004). I studien från Gonzales *et al.* (2013) har de visat att injektioner med IL-31 kan inducerat kliande hudåkommor hos hundar. Det har även visat sig att IL-31 aktiverar JAK-STAT och MAPK signaltransduktionsvägen.

Hos en sensitiserad individ sker tar det bara minuter efter en exponering för utveckling av en överkänslighetsreaktion, där mastceller som bär specifika IgE-antikroppar binder antigen och släpper ut en mängd mediatorer, framför allt histamin (Mauldin & Peters-Kennedy 2016). Mastcellerna frisätter också cytokiner som IL-4, IL-5, IL-6, tumor necrosis factor- α , och platelet-activation factor (PAF), som stimulerar inflammation.

Det har i en studie visat sig att de totala nivåerna av IgE generellt är mycket höga hos hundar och att de totala nivåerna IgE inte skiljer sig mellan friska och atopiska hundar (Ledin *et al.* 2006). En ökad nivå av allergen-specifik IgE ger alltså inte en signifikant påverkan på resultatet. Detta till skillnad från hos människa där totalmängden IgE är ca 100 gånger lägre och en allergisk individ har högre mängd totalt jämfört med en icke-allergiker. Det är dock väldokumenterat att antigen-specifik IgE hos hund korrelerar med kliniska besvär.

2.1.2 Hudbarriär

Det finns starka bevis för att transdermal exponering är viktigare för utvecklandet av dermatit jämfört med aerogen inhalation som man tidigare trodde (Mauldin & Peters-Kennedy 2016). Ofta ses lesioner på mindre håriga områden som tassar, buk och böjvecken (knäveck, axillveck m.m). Viss forskning har visat att det inte krävs så stora defekter i vissa av epidermis och stratum corneums komponenter för utvecklandet av CAD (Santoro *et al.* 2015). En av de mest välkända komponenterna är filaggrin där man sett att man har ett onormalt uttryck hos hundar med CAD. Filaggrin som är ett protein i huden, har mätts i olika studier där man visat att nivåerna av filaggrin mRNA uttrycks i högre utsträckning hos hundar med atopi (Santoro *et al.* 2013). Det har dock även visats att de inte haft en ökad nivå av själva proteinet, vilket tolkas som att de istället har en ökning i proteinnedbrytning. Det har också setts att filaggrin hos hundar med atopi är i en mer oordnad struktur än hos friska hundar.

2.1.3 Genetisk bakgrund

I USA har de sett en genetisk predisposition för CAD hos labrador retriever, golden retriever, west highland white terrier, shar pei, bull terrier, bichon frise och tibetansk terrier (Mauldin & Peters-Kennedy 2016). De har dock sett att predispositionen varierar beroende på geografiskt område. I Storbritannien har de sett en predisposition hos assistanshundar, framför allt golden retriever och labrador retriever. Andra raser som anses predisponerade är fransk bulldog, carin terrier, basset hound, skotsk terrier, lhasa apso, shih tzu, strävårig foxterrier, dalmatiner, mops, irländsk setter, boston terrier, boxer, engelsk setter, dvärgschnauzer, tervuren och beauceron. I en större studie med 843 hundar relativt jämnt fördelat mellan könen och med mer än 80 olika raser diagnostiserade med CAD (Favrot *et al.* 2010). I studien kunde de se att vissa raser förekommer mer frekvent än andra t.ex. west highland white terrier, labrador retriever, tysk schäfer, golden retriever, boxer, fransk och engelsk bulldog. Författarna har inte med säkerhet kunnat se någon skillnad i predisposition mellan könen även när hela populationen beaktades. (Griffin & DeBoer 2001; Favrot *et al.* 2010)

Den vanligaste åldern där CAD debuterar är rapporterad vara mellan 6 månader och 3 års ålder (Griffin & DeBoer 2001). Kliniska tecken har rapporterats hos hundar under 6 månader och över 7 år men det är mindre vanligt. Det har i en studie beskrivits att runt 68 % av hundarna som uppvisar kliniska symtom gör det innan 3 års ålder (Favrot *et al.* 2010).

I en svensk studie (Nødtvedt *et al.* 2006), där de bland annat försökte identifiera förekomst och riskfaktorer för atopisk dermatit såg de att ras hade en påverkan på hur stor risk det var att drabbas av CAD. De fem mest drabbade raserna var bullterrier, welsh terrier, boxer, west highland white terrier och staffordshire bullterrier. En till riskfaktor de såg var beroende på vart hunden bodde exempelvis var det en ökad risk för CAD om de bodde i en större stad och om de bodde i centrala eller södra delarna av Sverige jämfört med norra delarna. Årstiden kunde ge en signifikant påverkan, att födas på hösten mellan oktober och december gav en högre risk än att födas på vintern. Författarna misstänker att detta kan bero på att hundarna då spenderar en större tid inomhus och många hundar i Sverige är allergiska mot husdammskvalster (*Dermatophagoides farinae*). De undersökte även om det var ökad prevalens mellan könen och som tidigare beskrivit i studier ovan kunde de inte se någon skillnad.

2.1.4 Kliniska tecken

De vanligaste kliniska tecken som först debuterar är klåda som kan vara säsongsbundet eller inte säsongsbundet beroende på vilket eller vilka allergener som är involverade (Griffin & DeBoer 2001). Det börjar ofta säsongsbundet för att

sen uppkomma året runt (Mauldin & Peters-Kennedy 2016). Klåda och erytem drabbar vanligast ansikte, tassar, distala extremiteter och buk. Det visar sig ofta genom att hunden gnuggar ansiktet mot saker och att de slickar och biter på tassar. Hudlesjoner beror oftast på självtrauma, sekundär pyodermi (ofta *Staphylococcus pseudintermedius*) och *Malassezia* dermatit. Sekundära hudförändringar som alopeci, saliv som färgar håret, dermatillomani, fjäll, hyperpigmentering, lichenification och fukteksem förekommer. Det är även vanligt med atopisk otit och återkommande otiter kan vara det första tecknet på allergi hos hund. Icke-kutana symtom är inte så vanliga, men det som kan ses är konjunktivit, rhinit, och gastro-intestinala problem. Astma kan förekomma men anses vara mycket ovanligt hos allergiska hundar.

2.1.5 Diagnos

Diagnosen CAD ställs genom kliniska besvär, synliga lesioner och uteslutande av andra tillstånd som kan presentera sig på liknande sätt, exempelvis kliande hudparasiter som bland annat sarkoptes-skabb och kliande hudinfektioner (Mauldin & Peters-Kennedy 2016).

För att utesluta andra hudåkommor som kan likna CAD bör en viss utredningsgång följas för att med systematiskt tillvägagångssätt komma fram till diagnosen CAD (Hensel *et al.* 2015). För det första ska det uteslutas att hunden är drabbad av ektoparasiter (sarkoptes-skabb, *Cheyletiella*, pediculosis, trombiculosis och otocariasis) eller demodikos. För det andra ska det undersökas om huden är drabbad av en stafylokockinfektion eller överväxt av jästsvamp *Malassezia*. Dessa typer av infektioner ses även vanligt förekommande sekundärt till CAD men är även vanligt förekommande utan allergi som primär faktor. Om hunden är allergisk kvarstår klådan även efter att de kliande hudinfektionerna har kontrollerats. Efter uteslutande av ektoparasiter och kutana infektioner tillämpas ett set av diagnostiska kriterier (Favrot-10) se Tabell 1 (Favrot *et al.* 2010). Graden av den allergiska klådan kan då bedömas och även utbredningen av de allergiska hudlesionerna (Hensel *et al.* 2015). När patienten på så sätt diagnostiserats med allergi vidtas ytterligare arbete för att undersöka om orsaken kan vara födoämnesorsakad och/eller orsakad av reaktioner från ämnen i omgivningen. Om besvären är säsongberoende behöver en födoämnesutredning dock inte göras. Diagnosen CAD fastställs om besvären är strikt säsongberoende, eller om hunden har kvarstående besvär i slutet av korrekt utförd dietutredning. För att identifiera vilka allergen i omgivningen som utlöser reaktion kan sedan exempelvis IntraDermal Test (IDT) och Allergen Specific IgE Serologi (ASIS) användas. Dessa resultat kan sen användas för att utarbeta en allergenspecifik immunoterapi (ASIT).

Tabell 1. Diagnostiska kriterier - Favrot-10. Favrot C et al. Vet Dermatology 21(1):23-31, 2010

Högst sensitivitet (85,4 %) Låg specificitet (79 %)	Högst specificitet (93,7 %) Låg sensitivitet (42 %)
5/8 kriterier <ul style="list-style-type: none"> • Debut <3 år • Lever inomhus • CCS responsiv klåda • Kronisk/återkommande hudinf. • Framtassar affekterade • Öron affekterade • Öronkanter ej affekterade • Rygg ej affekterad 	6/7 kriterier <ul style="list-style-type: none"> • Debut <3 år • Lever inomhus • Klåda sine materia vid debut • Framtassar affekterade • Öron affekterade • Öronkanter ej affekterade • Rygg ej affekterad

Intradermal test (IDT)

Den främsta nyttan av intradermaltest är att påvisa IgE-medierad överkänslighet mot omgivningsallergener (Hillier & DeBoer 2001). Det utförs genom att små mängder allergen injiceras i dermis på hunden. Allergenet kommer sedan binda till eventuell allergenspecifik IgE på mastceller i vävnaden och frisätta mediatorer. Inom några minuter upp till 30 minuter kommer ett ödem och erytem (rodnad) bildas i huden.

2.2 Allergenspecifik immunoterapi

Allergenspecifik immunoterapi innebär gradvis administrering av en ökad mängd allergen till en individ som är allergisk för att genom toleransutveckling förbättra symtomen som ses vid exponering av allergenet (Griffin & Hillier 2001).

I en reviewartikel har författaren samlat information om ASIT hos människa och hund (Loewenstein & Mueller 2009). Forskningen kring ASITs verkningsmekanism hos hund är mindre studerad än hos människa. Det är varken inom humanvården eller veterinärmedicinen klarlagt exakt hur ASIT verkar för att ge förbättring av de kliniska symtomen. Inom humanmedicinen har studier visat att ASIT kan modifiera svaret från antigen-presenterande celler som Langerhansceller, T-celler, B-celler samt effektorceller. Studier har visat att utsöndringen av IL-10 från T_{R1} lika celler och regulatoriska T-celler minskar vid allergi. ASIT påverkar T-cellssvaret på så sätt att det ökar mängden T_{H1} inducerade cytokiner som exempelvis IL-10 som i sin tur hämmar den IgE beroende aktiveringen av mastceller. Denna ökning av regulatoriska T-celler och IL-10 har inte bara även kunnat ses hos människa utan även beskrivits i en studie på hundar. Mastceller och basofiler är det tidigaste forskare sett skillnad på då de minskar från första

injektionen av ASIT (Akdis & Akdis 2015). Det har vid behandling med ASIT setts en ökning av regulatoriska T-celler, enligt forskare är detta en av de viktigaste immunologiska processerna när det kommer till tolerans av allergener. Ökningen av regulatoriska T-celler kan minska mängden cytokiner som utsöndras av effektor T-celler till exempel IL-4, IL-5, IL-9 och IL-13 som är med och producerar allergenspecifik IgE från B-celler samt produktion och rekryteringen av eosinofiler (Loewenstein & Mueller 2009). Som tidigare nämnts är den mesta forskningen gjord på människor och studierna på hund är ofta gjorda med paralleller till vad som ses hos människa. Det har beskrivits att det kan ses en ökning av så kallade blockerande IgG antikroppar hos hundar som behandlas med immunoterapi i över sex månader, men en bindning och inaktivering av allergenet med hjälp av antikropparna har ännu inte kunnat påvisas (Mueller 2019). Ökning av totalt serum IgG kan även ses vid parasitism och infektioner men även hos hundar som har atopisk dermatit men inte står på behandling än (Fraser *et al.* 2004). Det har också i en studie visat sig att hundar som behandlas med ASIT och svarat bra på detta efter ett års behandling fått en signifikant minskning av IgE för de allergener de fått ASIT för (Keppel *et al.* 2008). Det som har setts hos hundar och människor vid behandling av ASIT är en ökning av IgG₄, FoxP3⁺ CD4⁺ T_{reg}, IL-10 samt en minskning av IL-4 och IgE (Mueller 2019). Det har även beskrivits vara en skillnad i nivå på IgE beroende på ras (Lauber *et al.* 2012). Detta sågs dock i en studie med bara golden retrievers och labrador retriever där golden retriever signifikant oftare låg över cut off värdet jämfört med labrador retrievers. Detta menar författarna kan indikera att det finns en genetisk faktor som påverkar produktionen av IgE. I samma studie såg de även att kastrerade hundar hade en signifikant lägre nivå av IgE.

Vilka allergener som ska ingå i ASIT bestäms utifrån hundens kliniska bakgrund/historia samt resultaten från intradermaltest eller analys av serum för allergenspecifik IgE (Loewenstein & Mueller 2009). Allergenspecifik immunoterapi ges vanligen subkutant i gradvis ökande volym och koncentration över en period av ett par veckor till månader beroende på vilket protokoll som används (Griffin & Hillier 2001). Efter det injiceras en underhållsdos med samma mängd allergen med några veckors mellanrum upp till en gång i månaden, oftast livslångt (Mueller 2019). Dermatologer är dock överens om att dos och intervall måste anpassas till varje individ. Som exempel om en hund efter injektion visar en ökad klåda som minskar inom några dagar borde dosen minskas. Om klådan blir bättre efter injektion men ökar innan de hinner få nästa behöver intervallet minskas. Som ett exempel har en studie gett förslag på hur uppstart för ASIT generellt kan se (Loewenstein & Mueller 2009). Där startar de med injektioner var 2–7 dag och sen underhållsbehandling var 5–20 dag. Författarna påpekar dock att andra studier har visat att intervallet för underhållsbehandlingen kan variera mellan 3 veckor och 5 månader eller 1–12 månader. Det poängteras även att protokollet bör baseras och ändras beroende på patientens respons på behandlingen. Det har inte gjorts många studier

på djur kring hur långtidseffekten på ASIT är men författarna menar att vissa öppna okontrollerade studier har visat på en bibehållen klinisk förbättring efter avslutande av ASIT.

De första månaderna som hunden får ASIT behövs ofta ytterligare behandling med klådstillande läkemedel (Mueller 2019). Det finns dock misstankar att vissa av de immunmodulerande läkemedlen eventuellt påverkar T-cellssvaret och då minskar effekten av ASIT (Mueller 2014). Det har dock inte vad författaren vet gjorts några studier på djur utan bara hos människa.

I en reviewartikel om ASIT menar författaren att essentiella fettsyror, antihistaminer, lokivetmab och schampon har låg sannolikhet att interferera med toleransinduktionen (Mueller 2019). Långtidsbehandling med glukokortikoider, cyklosporin och oklacinib undviks gärna första året ASIT används men kan användas som korttidsbehandling

2.3 Behandlingar

Vid atopisk dermatit utgörs behandlingen av topikal behandling eller systemiska läkemedel, antingen enskilt eller en kombination (Bruet *et al.* 2022). Till hundar i Europa utgörs de vanligaste topikala klådstillande behandlingarna av klådstillande och hudbarriärvårdande schampon och mousser samt glukokortikoider. De systemiska läkemedlen utgörs framför allt av antihistaminer, glukokortikoider, ciklosporin, oklacinib och lokivetmab.

2.3.1 Lokivetmab (cytopoint)

Lokivetmab är en hundanpassad monoklonal antikropp som binder specifikt till cirkulerande IL-31 och hindrar det från att binda till IL-31 receptorerna (Michels *et al.* 2016). Detta gör att den IL-31 medierade cellsignaleringen stoppas och på så sätt lindrar klåda och ger även en anti-inflammatorisk effekt. Den ges subkutant och har visats sig minska klåda. Studier på en atopisk dermatit-liknande musmodell har visat att behandling med anti IL-31 har minskat klådan i början på den kliniska manifestationen (Grimstad *et al.* 2009). I en studie för att undersöka effekten av lokivetmab och om det var säkert kunde de se att det både hade effekt, var säkert att använda och fungerar till fler kliande hudsjukdomar än bara CAD t.ex. födoämnesallergi, kontaktallergi och loppallergi (Van Brussel *et al.* 2021). Studien hade randomiserat givit en kontrollgrupp koksalt och en grupp lokivetmab, ägarna har sedan använt sig av en klådskala (PVAS) och veterinärer hade bedömt hudlesioner under en månads tid. De analyserade också hematologi och serum i båda grupperna och kunde inte se några betydande negativa skillnader och drog slutsatsen att det var säkert. Författarna menar också att detta stämmer in med

tidigare gjorda studier. I en annan artikel har de gjort två olika studier på friska beaglar för att göra en säkerhetsbedömning av lokivetmab (Krautmann *et al.* 2023). Studierna visade att det inte var större skillnader mellan hundar som fick lokivetmab och kontrollerna. De kunde därmed dra slutsatsen att lokivetmab var väl tolererat och inte gav några negativa behandlingsrelaterade effekter.

2.3.2 Oklacitinib (Apoquel)

Oklacitinib är en Januskinashämmare (Gonzales *et al.* 2014). Bland Januskinas-enzymerna finns det fyra olika grupper (JAK1, JAK2, JAK3 och TYK2). I en studie gjord för att se om oklacitinib kan hämma cytokiner som är involverade i CAD kunde de se att oklacitinib inhiberar flera Janus kinas signalvägar men olika bra. Framför allt hämmar oklacitinib cytokiner som är beroende av JAK1 signalvägen som IL-2, IL-4, IL-6, IL-13 men även IL-31. Dessa är cytokiner som är involverade i allergi, inflammation och klåda. De drog i studien slutsatsen att oklacitinib effektivt bör kunna användas för att kontrollera kliniska symtom vid CAD. I en klinisk studie där de testade effektiviteten och säkerheten av oklacitinib i 7–28 dagar sågs en tydlig förbättring av de kliniska symtomen (Cosgrove *et al.* 2013a). Det sågs inte heller någon skillnad i frekvens av biverkningar mellan den grupp som behandlades med oklacitinib och den grupp som fick placebo. I en längre studie (112 dagar) där hundarna fick oklacitinib kunde de se att det var effektivt i att lindra de kliniska symtomen och var säkert att använda (Cosgrove *et al.* 2013b). Författarna kunde se vissa biverkningar såsom övergående anorexi, kräkningar och diarré vilka dock ej behövde behandling.

2.3.3 Kortison

Det är inte helt utrett exakt hur kortison fungerar men verkningsmekanismen kommer från positiv (transaktivering) eller negativ (transrepression) reglering av gentranskription (Olivry & Sousa 2001). Den antiinflammatoriska effekten kommer framför allt från att glukokortikoiderna hämmar genaktivering genom att interferera med flera transkriptionsfaktorer. Glukokortikoider påverkar inflammation genom att de hämmar produktionen av interferon-gamma, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6 och IL-13 från T-cellerna. Glukokortikoider kan även aktivera antiinflammatoriska gener som transkriberar proteiner till exempel lipocortin-1. Lipocortin-1 inhiberar fosfolipas som normalt konverterar membran fosfolipider till arakidonsyra. Arakidonsyran är i sin tur mediator för cyklooxygenasbehandlade prostaglandiner, prostacyclin och tromboxaner, liksom lipoxygenasgenererade leukotriener. Produkterna från arakidonsyra är potenta mediatorer för inflammation, så minskas tillgången till arakidonsyra kan inflammation minskas.

Glukokortikoider är bland de vanligaste läkemedlen som används antiinflammatoriskt och immunsupprimerande. Till hundar med CAD kan både oral och topikal

behandling med glukokortikoider användas (Olivry & Sousa 2001). Kortikosteroider anses som ett bra alternativ under kortare behandlingstid då det har en snabb effekt men mindre bra vid längre användning då kortikosteroider har många biverkningar om det inte kan användas i låg dos och varannandagsadministrering (DeBoer 2014a). Vid kortare tids användning kan biverkningar som polyuri, polydypsi, polyfagi, eventuella beteendeförändringar och hässjningar ses. Vid längre tids användning kan biverkningar som iatrogen hyperadrenocorticism, alopeci, tunn hud och bukighet observeras. Mindre vanliga biverkningar är calcinosis cutis, steroid hepatopati och/eller diabetes mellitus.

2.3.4 Ciklosporin

Ciklosporin är en cyklisk oligopeptid makrolid som har immunmodulerande egenskaper då de kan blockera aktiviteten hos cytoplasmatiska kalcineurin fosfatas och kan därför förhindra induktionen av gener som kodar för cytokiner och dess receptorer (Steffan *et al.* 2006). Det kan därför stoppa cytokininducerad aktivering av celler som aktiverar det kutana immunförsvaret (Langerhansceller och lymfocyter) och celler som medierar allergiska reaktioner (mastceller och eosinofiler). I en reviewartikel där de försökt sammanställa långtidseffekterna av ciklosporin såg de att långtidsbehandling är relativt säkert med få biverkningar (Nuttall *et al.* 2014). De vanligaste biverkningarna är gastrointestinala problem som kräkning och diarré. Problemen är vanligtvis övergående och patienten blir bra efter en tillväjningsperiod, minskad dos eller avslutad behandling. I en mindre studie på 15 hundar per grupp visade det att ciklosporin är ett effektivt alternativ för att minska kliniska symtom hos hundar med CAD (Olivry *et al.* 2002a). I en större studie med 91 hundar med CAD där 30 hundar fick placebo, 30 hundar fick ciklosporin lågdos och 31 hundar fick ciklosporin högdos (Olivry *et al.* 2002b). I studien kunde de se goda resultat i att minska allvarligheten av klådan och hudlesjoner framförallt hos hundar som hade säsongsoberoende CAD.

2.4 Pruritus visual analog scale – PVAS

En viktig del i den dermatologiska bakgrundshistorien är utvärderingen av klåda både för diagnostisering och för uppföljning av behandlingen. Forskare utvecklade därför en skala tillsammans med djurägare som ska vara lättanvänd (Hill *et al.* 2007). Skalan är en kombination av fyra skalor, en numerisk skala, en skala med sex kategorier av klådbeteende, sex beskrivningar av klådans allvarlighetsgrad samt en visuell skala av beteenden. Den nya skalan blev en kombination av allvarlighetsgrad, beteende och den tidigare visuella analoga skalan. Skalan ser ut som så att det är en vertikal linje som är graderad 0-10 med beskrivningar av allvarlighetsgrad, frekvens och beteendeändringar bredvid (Rybníček *et al.* 2009). Djurägaren får i

skalan sätta en markering på hur allvarlig klådbeteendet är där klåda inkluderar beteenden som kliande, bitande, slickande, tuggande, nafsande och gnidande (Hill *et al.* 2007). Skalan går från normal hund som inte har problem med klåda till en hund som upplever extrem klåda som inte slutar vad som än händer runtomkring.

2.5 Gradering av hudlesioner - CADLI

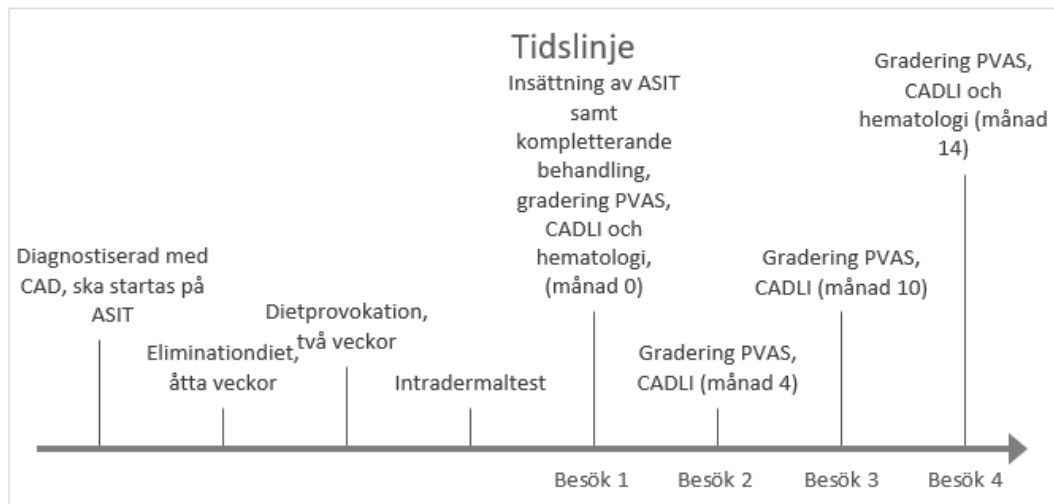
Det finns två olika validerade graderingsskalor för att gradera hudlesioner hos hundar med CAD (Olivry *et al.* 2014). Den ena är Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index (CADESI) och den andra Canine Atopic Dermatitis Lesion Index (CADLI). CADESI-3 utvecklades för att ha en skala som skulle vara testad för validitet, pålitlighet och lättillgänglighet. CADESI-3 krävde dock 248 bedömningar (fyra typer av lesioner på 62 olika ställen) vilket gjorde den svåransvänd och tidskrävande i klinikmiljö (Plant *et al.* 2012). Detta ledde till utvecklandet av CADLI för att ha en mer användningsbar skala. CADLI fokuserar framför allt på att gradera områden som ofta är drabbade vid CAD. De områden på kroppen som inkluderats i CADLI är huvud och öronlappen, framtassarna, baktassarna, ventrala bröstkorgen och armhålorna, ventrala buken och ljumskarna. Varje område graderas från 0–5 och lesionerna är uppdelade i två olika grupper baserat på om de räknas svara snabbt eller långsamt på behandling. Ena gruppen är de som räknas svara snabbt på behandling, som rodnad, hudavskrapning och erosioner. Den andra gruppen räknas svara långsammare på behandling, som alopeci, lichenifiering och hyperpigmentering. De två olika grupperna kan få mellan 0–25 poäng. Dessa graderingar slås sedan ihop och ger en total poäng på mellan 0-50 som kan användas för att bedöma allvarlighetsgrad och för att jämföra hur behandlingen går. Efter utvecklandet av CADLI har CADESI-4 utvecklats för att göra en mer lättanvänd CADESI-skala (Olivry *et al.* 2014).

3. Material och metod

3.1 Insamling av material

Studien är en del av ett pågående försök där mycket data redan hade samlats in. Rekryteringen av hundar med CAD skedde via SLU universitetsdjursjukhuset, Evidensia Södra Djursjukhuset och Anicura Bagarmossen 2018–2022. Inklusionskriterierna för att rekryteras till studien var att patienterna diagnostiserats med atopisk dermatit (CAD), att det orsakande allergenet identifierats, att hunden var lämplig för behandling med allergenspecifik immunoterapi (ASIT) samt att ägarna valt att behandla med ASIT. Hundarna fick inte ha behandlats med systemiskt immunhämmande behandling till exempel kortikosteroider, ciklosporin eller oklacitinib från fyra veckor innan inklusion. De fick inte heller behandlats med antihistaminer, topikala kortikosteroider eller calcineurinhämmare från två veckor före inklusion. De hundar som inkluderades och var lämpliga för ASIT bedömdes även gällande om de behöver besvärslindrande behandling parallellt med ASIT-behandlingen. Sådan behandling kunde vara med läkemedel som kortikosteroider, ciklosporin, oklacitinib, lokivetmab eller topikal behandling antingen ensamt eller i kombination. Topikal behandling kunde vara lokal rengöring, ofta innehållande klorhexedin eller återfuktande produkter, smörjande salvor eller inflammationsdämpande topikala medel som kortikosteroider.

Hundarna som inkluderades i studien, $n = 43$, hade ett första besök där de flesta graderats för kliniska lesioner med hjälp av CADLI av veterinär och klåda med ägargradering på visuell analog skala, PVAS. En dietutredning med eliminationsdiet i åtta veckor genomfördes och följdes av en dietprovokation under två veckor. Efter de åtta veckornas diet samt efter provokationen bedömdes åter klinisk status och klåda. Ett intradermaltest genomfördes efter dietprovokationen och därefter sattes ASIT in baserat på resultat av intradermaltesten samt kompletterande behandling efter individbehov vilket kommer räknas som besök 1 (se tidslinje i figur 1). Blodprover för analys avseende hematologi, allergenspecifik IgE samt cytokinprofiler togs på majoriteten av hundarna innan behandlingen startade. Upprepning av CADLI, PVAS samt blodprovsanalyser gjordes efter 4, 10 och 14 månaders behandling (besök 2–4).



Figur 1. Tidslinje från att hunden diagnostiserats med CAD till efter 14 månader på ASIT

PVAS graderades av ägaren enligt skalan vid sex olika besök, vid ett första besök innan de sattes på diet, efter åtta veckor på diet, efter två veckors provokation där de sedan sattes på ASIT vilket då räknas som månad 0 (besök 1), sedan gjordes graderingar efter 4 (besök 2), 10 (besök 3) och 14 månader (besök 4). Det är totalt 43 hundar som graderats med PVAS, av dessa exkluderades fyra hundar ($n = 39$) då de bara hade enstaka värden tagna från de första 1–4 besöken och därmed blev blir svåra att jämföra.

CADLI har graderats av veterinär enligt skalan vid vardera sex olika besök, ett första besök innan de sattes på diet, efter åtta veckor på diet, efter två veckors provokation där de sedan sattes på ASIT vilket då räknas som månad 0 (besök 1), sedan utfördes graderingar efter 4 (besök 2), 10 (besök 3) och 14 månader (besök 4). Det är totalt 43 hundar som graderats med CADLI av dessa exkluderades sex hundar ($n = 37$). Fem av hundarna exkluderades då de bara hade enstaka värden tagna från de första besöken månad 0 och 4 och då blev svåra att jämföra samt en som även diagnostiserats med pattern alopeci och vars hårlöshet därför med stor sannolikhet påverkat CADLI-värdena, eftersom en av parametrarna i CADLI är alopeci.

Hematologi analyserades enligt gängse metod på respektive klinik vid provtagningstillfället. 31 hundar inkluderades. Hundarna provtogs vid det besök där ASIT sattes in, vilket räknades som besök 1 samt efter 14 månader vilket räknades som besök 4. Vilka värden som redovisades på hematologin varierade och beror troligtvis på vilket hematologiinstrument som använts och vilka värden som valts att ta med. De värden som tagits med i detta arbete är hematokrit, hemoglobin samt differentialräkning. Differentialräkningen av vita blodkroppar har antingen gjorts med någon typ av hematologiinstrument, en manuell differentialräkning eller både

en mätning med hematologiinstrument och en manuell differentialräkning. Totalt togs 71 blodprov och av dessa exkluderades nio prover då de antingen bara hade prover tagna från besök 1 (0 månader), besök 4 (14 månader) eller prover tagna vid andra besök vilket gjorde att de inte gick att jämföra. Totalt 62 blodprover inkluderades i arbetet det vill säga prover från 31 hundar.

3.2 Bearbetning av data

All data i detta arbete presenteras och jämförs deskriptivt. Värdena är uträknade procentuellt till en decimal.

4. Resultat

Av de 43 inkluderade hundarna var det 25 olika raser. Vanligast med fyra individer hos varje ras var tysk schäfer, american staffordshire terrier, staffordshire bullterrier, fransk bulldog och flatcoated retriever. Detta följdes av tre individer av blandras och två golden retrievers. För följande raser fanns enbart en individ, shizh tzu, chow chow, mops, old english bulldog, dalmatiner, dvärgpincher, portugisisk vattenhund, hoawart, dansk-svensk gårdshund, chihuahua, cane corso, curly coated retriever, irländsk röd setter, shetland sheepdog, bullterrier lagotto romagnolo, wachtel och tax. Det var 18 tikar (42 %) och 25 hanar (58 %). Bland tikarna var 14 intakta och fyra kastrerade, bland hanarna var 14 intakta och elva kastrerade.

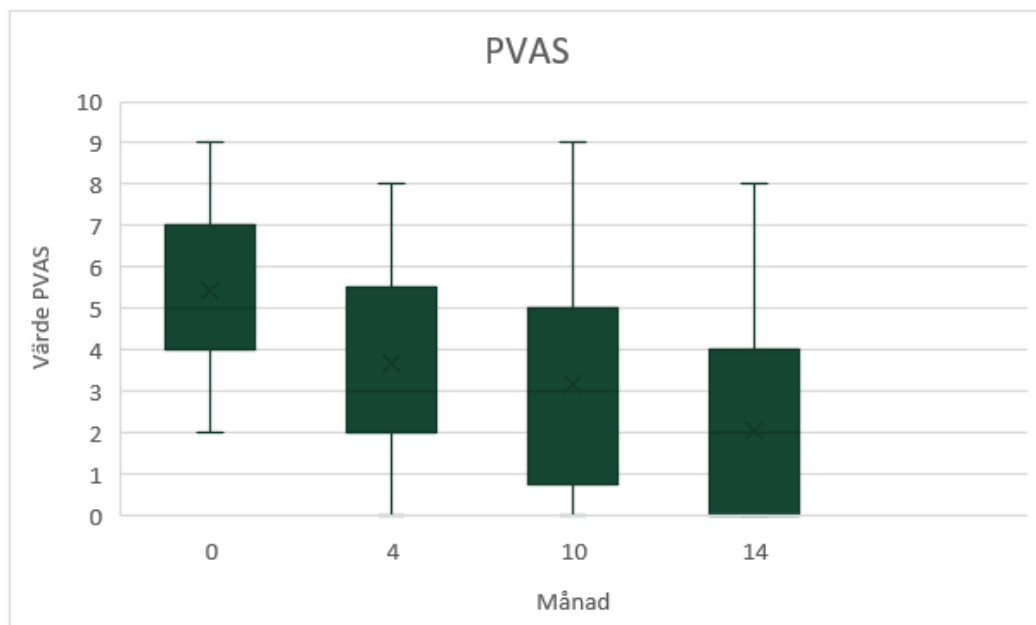
4.1 PVAS

Av de 43 hundarna fanns data avseende PVAS för 39 hundar dessa inkluderades i studien och undersöktes vid uppstartsbesök månad 0 (då behandling med ASIT inleddes) och därefter uppföljning månad 4, månad 10 samt månad 14. Ett fåtal hundar saknade något enstaka besök under studien och fördelades enligt följande, besök månad 0 n = 36 hundar, besök månad 4 n = 37 hundar, besök månad 10 n = 34 hundar och besök månad 14 n = 37 hundar.

Av de inkluderade hundarna bedömdes 36 av de 39 hundarna (92,3 %) behöva kompletterande besvärslindrande behandling i samband med uppstart med ASIT. Av dessa erhöll 18 hundar enbart topikal behandling, fyra hundar fick ciklosporin, fem kortison och två oklacitinib. En patient fick en kombination med lokivetmab och topikal behandling, tre en kombination av lokivetmab och kortison samt tre en kombination av topikal behandling och kortison. Majoriteten av hundarna fick denna behandling under hela studiens längd, men vissa kunde succesivt minska doseringen.

16 av 39 hundar (41,0 %) bedömdes vara s.k. responders vilket för dessa bedömts genom att de minskat i klåda med 50 % och/eller att övriga mediciner kunnat minskas med 50 %. En räknades som icke-responder, för resterande 22 hundar saknades registrerade uppgifter.

Det konstaterades att hos 36 av 39 hundar (92,3 %) som inkluderades för PVAS kunde ett lägre värde på PVAS vid det sista registrerade besöket påvisas jämfört med det första registrerade besöket (se Figur 1) (medelvärden finns redovisade i Tabell 2). Tre av 39 hundar (7,7 %) hade samma värde vid det första registrerade besöket jämfört med det sista registrerade besöket. Av de hundar som låg på samma värde hade en av hundarna haft ett minskat värde mellan besöken, medan de andra två haft ett ökat värde mellan besöken. En av hundarna som erhöll samma start- och slutvärde med en ökning i mitten var en av de som räknades som responder. Av de 36 hundar där det rapporterats en minskning på PVAS, hade 14 gått från ett värde på 2–8 ner till 0.



Figur 2. Fördelningen av mätvärdena för PVAS vid de olika besöken.

Medelvärden

Tabell 2. Medelvärdet för PVAS vid besök månad 0, 4, 10 och 14

	Besök månad 0		Besök månad 4		Besök månad 10		Besök månad 14	
	Antal hundar	Medelvärde	Antal hundar	Medelvärde	Antal hundar	Medelvärde	Antal hundar	Medelvärde
PVAS	36	5,44	37	3,68	34	3,18	37	2,03

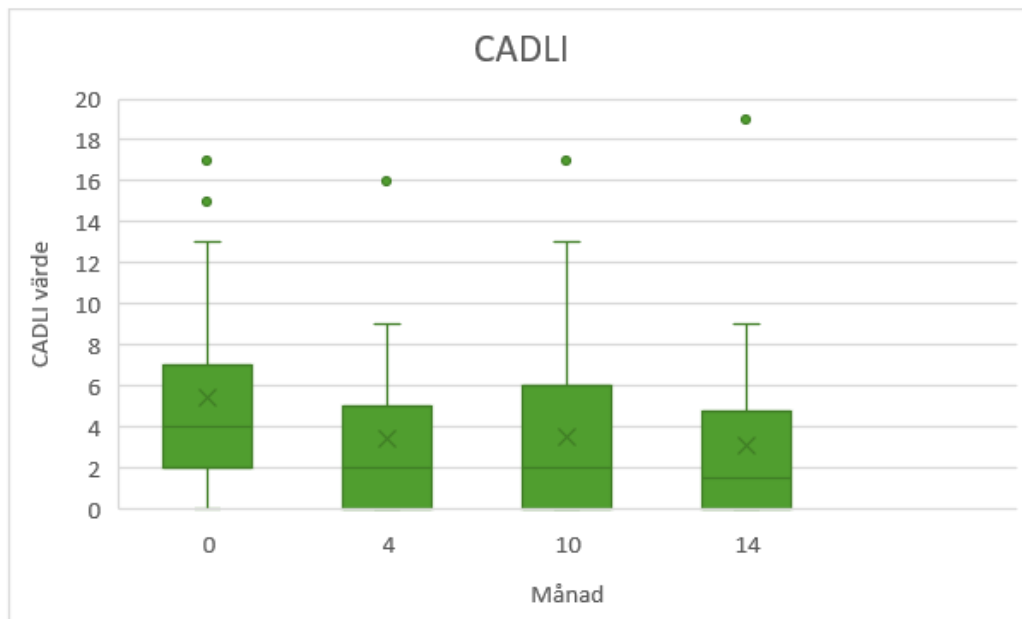
4.2 CADLI

37 hundar inkluderades i studien avseende CADLI och undersöktes vid uppstartsbesök månad 0 (då behandling med ASIT inleddes) och därefter uppföljning månad 4, månad 10 samt månad 14. Ett fåtal hundar saknade något enstaka besök och fördelades enligt följande, besök månad 0 n = 29 hundar, besök månad 4 n = 33 hundar, besök månad 10 n = 32 hundar och besök månad 14 n = 35 hundar. Det är samma individer som i PVAS förutom en hund som hade värden på PVAS men ej för CADLI samt en hund som exkluderades då den diagnostiserades med pattern alopeci och då med stor sannolikhet har påverkat CADLI-värdena.

Av de inkluderade hundarna som graderats med CADLI bedömdes 34 av 37 hundar (92,0 %) behöva kompletterande besvärslindrande behandling i samband med uppstart med ASIT. Av dessa erhöll 16 hundar enbart topikal behandling, fyra hundar fick ciklosporin, fem kortison och två oklacitinib. En patient fick en kombination med lokivetmab och topikal behandling, tre en kombination av ciklosporin och kortison samt tre en kombination av topikal behandling och kortison. Majoriteten av hundarna fick denna behandling under hela studiens längd, men vissa kunde succesivt minska doseringen.

16 av 37 hundar (43,2 %) (samma individer som vid gradering av PVAS) bedömdes vara responders vilket för dessa bedömts genom att de minskat i klåda med 50 % och/eller att övriga mediciner kunnat minskas med 50 %. En räknades som icke-responder, för resterade hundar saknades registrerade uppgifter.

Det konstaterades att 23 av 37 hundar (62,2 %) hade fått ett lägre värde på CADLI vid det sista registrerade besöket jämfört med det första registrerade besöket (se Figur 2) (medelvärden finns redovisade i Tabell 3). 7 av 37 hundar (18,9 %) hade samma värde vid det första registrerade besöket jämfört med det sista registrerade besöket. 7 av 37 hundar (18,9 %) hade ett lägre värde vid första registrerade besöket jämfört med det sista registrerade besöket. Hos en av de individer som fått ett ökat värde påvisades en infektion mot slutet av behandlingsperioden, från besök månad 0 till månad 10 hade värdet på CADLI gått ner för att sedan öka till slutbesöket månad 14. Hos en annan av hundarna där det påvisats ett ökat värde på CADLI hade det noterats att den inte svarade på behandling, dock hade PVAS poängen minskat. Två andra individer hade fått kraftigt ökade CADLI värden men ingen registrerad anledning fanns redovisad till varför värdena ökat så kraftigt.



Figur 3. Fördelningen av mätvärdena för CADLI vid de olika besöken.

Medelvärden

Tabell 3. Medelvärdet för CADLI vid besök månad 0, 4, 10 och 14

	Besök månad 0		Besök månad 4		Besök månad 10		Besök månad 14	
	Antal hundar	Medelvärde	Antal hundar	Medelvärde	Antal hundar	Medelvärde	Antal hundar	Medelvärde
CADLI	29	5,04	33	3,42	32	3,50	35	3,09

4.3 Blodprover

Totalt 62 blodprover inkluderades från 31 hundar. Av dessa hade 21 prover enbart en differentialräkning analyserad via hematologiinstrument, 13 prover endast en manuell differentialräkning och 28 prover en differentialräkning utförd både med hematologiinstrument och manuell bedömning. 23 av hundarna hade värden på hematokrit och hemoglobin från både besök 1 och 4. Värdena kommer redovisas som under eller över referens om de är 10 % över eller under aktuellt referensvärde, avvikande värden mellan 0 och 10 % räknas som felmarginal. Värdena redovisas dels övergripande i Tabell 4, samt mer ingående för varje parameter under rubrikerna nedan.

Tabell 4. Sammanställning av de avvikande värdena från hematologi och leukocyter samt om de var från besök 1 eller 4

	Antal prover	Totalt antal avvikande prover (mer än 10 %)	Besök 1: Antal avvikande värden (mer än 10 %)	Besök 4: Antal avvikande värden (mer än 10 %)
Hematokrit	46	1 (2,2 %)	1	0
Hemoglobin	42	0	0	0
Lymfocyter	62	3 (6,5 %)	1	2
Monocyter	62	5 (8,1 %)	2	3
Neutrofiler	52	2 (3,9 %)	1	1
Eosinofiler	52	1 (1,9 %)	0	1
Basofiler	44	2 (4,5 %)	2	0

4.3.1 Erythrocyter

Hematokrit och hemoglobin är de värden som analyserats avseende röda blodkroppar. Det har inte setts några stora avvikande förändringar i den röda blod bilden.

Hematokrit

Hematokrit har analyserats för 23 hundar vid två tillfällen vid besök 1 och 4, det vill säga totalt 46 analyserade prover. Enligt klassificering för att bedöma anemi var fyra prover lindrigt anemiska vilket innebär 8,7 %. Av de avvikande proverna var tre från besök 1 och ett prov från besök 4. Det var dock bara ett av proven som låg mer än 10 % under referensintervallet vilket innebär 2,2 % (se Tabell 4).

Hemoglobin

Hemoglobin har analyserats för 21 hundar vid två tillfällen vid besök 1 och besök 4, det vill säga totalt 42 analyserade prover. Inga prover avvek mer än 10 % från referensvärdet (se Tabell 4).

4.3.2 Leukocyter

Hundarna delades upp i tre olika grupper utifrån om deras vita blodkroppar har analyserats med hematologiinstrument eller manuellt. I grupp 1 (n=13) jämfördes de hundar som hade manuellt bedömda värden på både besök 1 och 4. I grupp 1 saknas referensvärde på basofiler, det är även 0 hos alla med manuellt räknade basofiler då enbart 100 celler räknas och referensen för basofiler är så låg att de sällan påvisas. I grupp 1 har även vissa prover tagits med hematologiinstrument (n=17). I grupp 2 (n=15) jämfördes hundar vars prover analyserades via hematologiinstrument. I grupp 2 saknar dock 3 hundar jämförbara värden på neutrofiler, 3 hundar jämförbara värden på eosinofiler och 6 hundar saknar jämförbara värden på

basofiler. I grupp 2 har även vissa prover en manuell differentialräkning (n=11) I grupp 3 (n=3) ingår hundar vars prover enbart har analyserats via hematologi-instrument vid första besöket och enbart bedömts manuellt vid fjärde besöket. I grupp 3 saknar två hundar jämförbara värden på neutrofiler, två hundar saknar jämförbara värden på eosinofiler och tre hundar saknar jämförbara värden på basofiler. Några större avvikande resultat på den vita blodbilden kunde inte påvisas, nedan redovisas den vita differentialräkningen.

Lymfocyter

För 31 hundar hade lymfocyter analyserats vid både besök 1 och 4, det vill säga totalt 62 analyserade prover. Av dessa ingick 13 hundar i grupp 1, 15 i grupp 2, tre i grupp 3. Totalt sett identifierades tre avvikande värden (se Tabell 4), två i samband med manuell differentialräkning i grupp 1 och ett i samband med analys via hematologiinstrument i grupp 2. Det innebär totalt 6,5 % avvikande värden. Alla avvikande värden var under referensvärdet. I grupp 1 var de båda avvikande värdena från besök 4 och i grupp 2 var det avvikande värdet från besök 1. En majoritet av proverna i grupp 1 (17/26) hade även utförts med hematologiinstrument, de hade inga avvikande värden. I grupp 2 hade 11 av 30 prover även värden från en manuell differentialräkning, varvid tre prover hamnade under referensvärdet trots normal differentialräkning från hematologiinstrument.

Monocyter

För 31 hundar hade monocyter analyserats både vid besök 1 och 4, det vill säga totalt 62 analyserade prover, fördelade i de olika grupperna på samma sätt som lymfocyterna ovan. Totalt sett identifierades fem avvikande värden (se Tabell 4), fyra i samband med manuell differentialräkning i grupp 1 och ett i samband med analys via hematologiinstrument. Det innebär totalt 8,1 % avvikande värden. Fyra av fem avvikande värden var under referensvärdet och ett var över referensvärdet. Av de avvikande värdena var två från besök 1 och tre var från besök 4. En majoritet av proverna i grupp 1 (17/26) hade även utförts med hematologiinstrument, varvid ett prov hade avvikande värde med normal manuell differentialräkning. I grupp 2 hade 11 av 30 även värden från en manuell differentialräkning, varvid ett prov hamnade över referensvärdet trots normal differentialräkning från hematologiinstrument.

Neutrofiler

För 26 hundar hade neutrofiler analyserats både vid besök 1 och 4, det vill säga totalt 52 analyserade prover. Av dessa ingick 13 i grupp 1, 12 i grupp 2 och ett i grupp 3. Totalt sett identifierades två avvikande värden (se Tabell 4), ett i grupp 2 och ett i grupp 3 båda i samband med analys via hematologiinstrument. Det innebär totalt 3,9 % avvikande värden. Ett av två värden var under referensvärdet och ett av

två över referensvärdet. Ett avvikande värde var från besök 1 och ett avvikande värden var från besök 4. I grupp 2 hade 11 av 30 även värde från en manuell differentialräkning, varvid två prover var avvikande, ett över och ett under referensvärdet. Det ena värdet hade ett värde inom referens på differentialräkning från hematologiinstrument medan det andra värdet även hade ett avvikande värde på hematologiinstrumentet.

Eosinofiler

För 26 hundar hade eosinofiler analyserats för både besök 1 och 4, det vill säga totalt 52 analyserade prover, fördelade i de olika grupperna på samma sätt som neutrofilerna ovan. Totalt sett identifierades ett avvikande värde (se Tabell 4) från manuell differentialräkning under referensvärdet i grupp 1 från besök 4, det hade ett värde inom referens vid analys med hematologiinstrument. Det innebär totalt 1,9 % avvikande värden. En majoritet av proverna i grupp 1 (17/26) hade även utförts med hematologiinstrument, varvid två prover avvek från referensvärdet trots en normal manuell differentialräkning. I grupp 2 hade 11 av 30 även värden från en manuell differentialräkning, varvid ett prov hamnade under referensvärdet trots normal differentialräkning från hematologiinstrument.

Basofiler

För 22 hundar hade basofiler analyserats för både besök 1 och 4, det vill säga totalt 44 analyserade prover. Av dessa ingick 13 i grupp 1, 9 i grupp 2 och 0 i grupp 3. Totalt sett identifierades två avvikande värden (se Tabell 4), ett från grupp 1 i samband med manuell differentialräkning och ett från grupp 2 vid analys med hematologiinstrument. Det innebär totalt 4,5 % avvikande värden. Båda värdena var över referensvärdet och var från besök 1. I grupp 1 hade dock 12 av 13 hundar inget referensvärde på basofiler och alla värden var noll. Det avvikande värdet i grupp 2 hade även en manuell differentialräkning som var inom referensvärdet.

5. Diskussion

I den här studien undersöktes hematologi samt graderingar av klåda (PVAS) och hudlesioner (CADLI) från hundar som satts på behandling med allergenspecifik immunoterapi (ASIT) i de flesta fall från deras första besök till efter 14 månader på behandling. Viktigt att notera är att de flesta hundarna dessutom fått kompletterande behandling utöver ASIT. Det tar tid innan ASIT inducerar toleransutveckling så att det går att sänka eller sätta ut kompletterande behandling. Det går inte att utesluta att en kompletterande behandling kan ha mer eller mindre inverkan på erhållna resultat till exempel om det är den kompletterande behandlingen eller ASIT som minskat klådan. God respons på behandling med ASIT har definierats som att patienten uppnått en minskning av PVAS på minst 50 % och/eller att dosen besvärslindrande medicinering kunnat sänkas med minst 50 %. I denna studie bedömdes 16 hundar ha uppfyllt dessa kriterier, vilket indikerar att de börjat utveckla tolerans och de har därmed klassificerats som responders på ASIT. En hund bedömdes vara non-responder, för övriga individer saknades uppgifter.

Resultaten visar att PVAS-värdet hade sjunkit under studiens gång. Det observerades genom att medelvärdet sjunkit från första besöket till sista (se Tabell 2). På individnivå hade det även där sjunkit för majoriteten då 36 av 39 fått lägre värden och de tre resterande låg kvar på samma värde som vid första registrerade besöket (se Figur 2). Att hundarnas klåda minskat från besvärande (ibland grav) klåda till mild klåda visar att behandlingsprotokollet baserat på symtomlindrande behandling och immunoterapi fungerar för att minska de atopiska hundarnas besvär, vilket är viktigt ur djurvälståndssynpunkt. Dessutom hade 14 av hundarna vid slutbesöket PVAS värden som var 0 vilket enligt skalan räknas som klådfria, samtliga dessa fick någon typ av kompletterande, symtomlindrande behandling och av dessa räknades tio som responders. Resultaten i detta arbete överensstämmer med resultat som Keppel *et al.* (2008) erhöll i sin studie där de mätte PVAS vid månad 0, 3, 6, 9 och 12 efter behandling med ASIT. De kunde se att hundarna fått en signifikant sänkning i PVAS värde från de första besöken jämfört med de sista där de framför allt kunde se en sänkning efter 6 månader. Hundarna i studien kunde använda sig av oral antibiotika/antifungal behandling och topikal behandling som antibakteriella/antifungala schampon men inga glukokortikoider eller immunsänkande läkemedel fick användas under studiens gång. För hundar med tydligt besvärande klåda kan det dock ur djurvälståndssynpunkt vara lämpligt att istället

använda någon form av symtomlindrande behandling parallellt med immunoterapi och utvärdera effekten baserat på om hunden över tid behöver lägre doser eller mildare preparat för besvärskontroll.

Resultaten visar att även CADLI-värdet hade sjunkit under studiens gång. Det observerades genom att medelvärdet sjunkit från första till sista besöket (se Tabell 3). På individnivå hade det även där sjunkit för majoriteten då 23 av 37 hundar fått ett lägre värde (se Figur 3). Detta tyder på att behandlingsprotokollet baserat på symtomlindrande behandling och immunoterapi fungerar för att minska de atopiska hundarnas besvär som är kopplade till CAD. Resterande individer har antingen legat på samma värde eller fått ett ökat värde. Det är två individer där det påvisats mycket kraftigt ökade värden, vilket gör att medelvärdet höjs. Det framgår inte om något särskilt hänt dessa två individer som vid första mätningstillfället hade låga CADLI värden vilka sedan ökat. De ökade CADLI-värdena som setts kan bero på att individen inte svarat på behandlingen, drabbats av hudinfektion eller att den drabbats av annan sjukdom. Resultaten som setts i detta arbete stämmer överens med resultat från andra studier. Att CADLI värden går ner efter behandling med ASIT har till exempel setts i en studie av [Kawano & Mizuno](#) (2017) där de följt 15 hundar. Där startade de hundarna på ASIT i sex veckor, sedan mätte de två och fyra månader efter induktionen. Där kunde de också se en signifikant sänkning i CADLI värdet från innan hundarna började på ASIT behandling jämfört med efteråt. Dessa hundar fick kompletterande behandling i form av Malaseb som har antibakteriell och antimykotisk effekt samt prednisolon vid behov i max tre dagar om klåda uppkom. I studien var det 6 hundar som efter behandling med ASIT inte behövde komplettering med prednisolon.

En observation kring den vita differentialräkningen var att vissa värden hade både en differentialräkning utförd med hematologiinstrument och en manuell differentialräkning. Det var tio hundar som hade avvikande värden över 10 % från referensintervallet med en manuellt utförd differentialräkning i de olika grupperna. Dessa individer hade en samtidig differentialräkning utförd med hematologiinstrument och nio av dem uppvisade en normal differentialräkning från hematologiinstrumentet. Detta indikerar en skillnad mellan avläsning via hematologiinstrument och manuell differentialräkning. Här är det svårt att avgöra om det är en felmarginal, skillnad mellan olika manuella avläsare eller om det är en skillnad i hur noga ett hematologiinstrument är.

Ett annat sätt att bedöma ASIT är genom mätning av IgE. Blodprover som ingått i detta arbete kommer också att undersökas avseende allergenspecifik IgE framöver. I en studie kunde författarna se att hundar som svarat bra på ASIT och behandlats med detta i ett år fått en signifikant minskning av allergenspecifik IgE ([Keppel et al. 2008](#)).

Den exakta patogenesen kring CAD är ännu inte helt definierad, det är heller inte helt klarlagt vilka riskfaktorer som kan inverka. Det har framkommit i flera studier (Nødtvedt *et al.* 2006; Favrot *et al.* 2010; Mauldin & Peters-Kennedy 2016) att det kan finnas en raspre disposition. Vilka raser som anses vara predisponerade kan variera mellan studier, men en ras som visats ha ökad risk för CAD i alla tre studierna är t ex labrador och golden retriever, bullterrier samt boxer. I den här studien förekom golden retriever och bullterrier men vi såg inga west highland white terrier, labradorer eller boxer.

I en studie av Keppel *et al.* (2008) där de följde 53 hundar som fått behandling med ASIT i 1 år samt 25 friska kontroller, såg forskarna att mängden T_{reg} celler ökade under behandling med ASIT jämfört med de friska kontrollerna. Ökningen i T_{reg} började ses efter sex månader och ökade ytterligare efter nio och 12 månader när de jämfördes med de friska kontrollerna. Nivåerna av T_{reg} är något som inte kan undersökas med ett vanligt hematologiinstrument som användes i detta arbete men hade varit intressant att undersöka vidare. Flera studier av T_{reg} har utförts med hjälp av flödescytometri (Keppel *et al* 2008 och Majewska *et al* 2022).

Det har i detta arbete inte kunnat påvisas några tydliga förändringar i den hematologiska bilden, enbart enstaka avvikande värden har påvisats. Det har därför inte kunnat dras några slutsatser kring om hematologiska förändringar kan kopplas till CAD. Det går därför inte heller att relatera hematologin till resultaten från PVAS och CADLI. Mätningarna från PVAS och CADLI har i sin tur visat resultat som tyder på bra behandlingssvar (se Tabell 2 och 3). Även om dessa redskap är viktiga pusselbitar för att bedöma CAD-patienter, så kan de inte fristående användas för bedömning om prognos eller individualisering av en behandlingsplan. För att komma längre detta avseende behöver fler parametrar undersökas och större kontrollerade studier utföras.

5.1.1 Felkällor

I den här studien finns det ett antal felkällor och andra variabler som kan påverka resultatens validitet. En svårighet i bedömningen är att majoriteten av hundarna står på någon form av kompletterande behandling. Detta innebär att det är svårt att säga hur stor effekt ASIT har och hur mycket som den kompletterande behandlingen påverkat. Det hade därför varit intressant att ha en kontrollgrupp som inte fått ASIT utan bara stått på symtomlindrande behandling för att se om det hade inneburit en skillnad i hur mycket klådan och hudlesionerna minskat. Det har inte gjorts någon statistisk analys av resultaten utan de har enbart beskrivits deskriptivt vilket gör att det ej går att avgöra om resultaten är statistiskt signifikanta. Hundarna som har värden på hematologin har även värden på PVAS och CADLI men det är inte alla

hundar som har PVAS och CADLI som har hematologiresultat. Det är även ett antal hundar som fått exkluderas då det har saknats jämförbara värden på vissa mätningar. Det har inte heller helt framgått om vissa hundar exkluderats i tidigare skede av försöket och det är därför det saknas värden, om de inte dykt upp till besök eller om de inte svarat på behandling och därför exkluderats.

Den här studien är gjord med privatägda hundar under en längre tid vilket gör att alla hundar haft varierande miljö, utfodring och skötsel. PVAS är också baserat på ägarens upplevelse av hunden och kan då påverkas av en önskan att hunden blivit bättre. Här är skalan med exempel på beteenden en bra hjälp men det kan också vara svårt att ändå få en helt korrekt bedömning. Det är också svårt att veta hur bra compliance har varit med medicineringen både avseende ASIT och den extra kompletterande behandling de flesta stått på under hela året.

En felkälla är kring hematologin där värdena inte är tagna på samma sätt för alla hundar och i vissa fall inte ens på samma sätt för samma hund. Vissa hade enbart en manuell differentialräkning, vissa enbart en differentialräkning med hematologiinstrument och andra hade både manuell räkning och mätning med hematologiinstrument. Det blir då svårt att jämföra på ett säkert sätt då olika instrument och metoder har olika felmarginal. Med manuell differentialräkning så kan det skilja i felmarginal mellan olika avläsare och då proverna är tagna på olika djursjukhus är det med stor sannolikhet avlästa av olika personer. Det kan även skilja sig i felmarginal mellan olika hematologiinstrument avseende hur bra de kan differentiera mellan de vita blodkropparna. Hundarna delades in i olika grupper för att kunna jämföra likvärdiga metoder dock kvarstår felkällan att det kan vara olika avläsare i den manuella gruppen. Detta gjorde också att det inte blev ett så stort antal hundar i varje grupp vilket kan göra det svårt att jämföra.

Ytterligare en felkälla är kring PVAS och CADLI där det hos enstaka individer saknas något mätvärde vid vissa besök. Det kan bero på att det missats vid besöket att göra graderingen, att tiden saknats eller att besök uteblivit. Detta gör att det kan bli svårt att göra en validerad jämförelse, även om det var få individer där mätvärden saknades. Ett försök att undvika detta gjordes genom att dela upp hundarna i grupper, nackdelen blev att det blev väldigt få hundar i vissa grupper och då svårt att göra en korrekt jämförelse. Det valdes därför att bara ha en grupp och där beskriva antalet i varje grupp. Detta innebär att det inte är exakt samma individer som räknats med i varje besöks medelvärde. Det är samma individer i både PVAS och CADLI förutom två där en individ inte hade värden på CADLI samt individen med diagnostiserad pattern alopeci som exkluderades från CADLI gruppen.

6. Konklusion

Sammanfattningsvis tyder resultaten från denna studie på att hundarna som behandlats med ASIT och olika typer av kompletterande besvärslindrande medicinering hade mindre klåda och förbättrad situation avseende hudlesioner efter 14 månaders behandling. PVAS värdet hade minskat hos 36 av 39 hundar och CADLI värdet hade minskat hos 24 av 38 hundar. En minst 50 %-ig minskning av behov av besvärslindrande medicinering och kliniska besvär uppnåddes hos 16 av 17 hundar där dessa uppgifter fanns noterade (41,0 % av de som hade värden på PVAS och 43,2 %) av de som hade värden på CADLI). Om minskningen i PVAS och CADLI beror på den kompletterande behandlingen eller om det är ASIT är svårt att avgöra men god respons på ASIT innebär att den symtomlindrande behandlingen kan minskas (och ibland helt avslutas) då tolerans mot allergenet utvecklas. Studien har inte kunnat påvisa några tydliga förändringar på hematologin från första besöket till 14 månader senare. Resultaten från hematologin har dock bara undersökts om de var inom referens eller inte. Det har inte kunnat dras några slutsatser om hur ASIT eller besvärslindrande behandling påverkar hematologin och om avvikande värden skulle kunna kopplas till höga eller låga värden på CADLI och PVAS.

Framtida studier med ett större urval individer samt med kontrollgrupp som bara erhåller symtomlindrande behandling eventuellt ge en bättre inblick i hur effektivt ASIT är, om hematologin ändras över tid och om detta kan relateras till CADLI och PVAS.

Referenser

- Akdis, C.A. & Akdis, M. (2015). Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens. *World Allergy Organization Journal*, 8, 17. <https://doi.org/10.1186/s40413-015-0063-2>
- Bruet, V., Mosca, M., Briand, A., Bourdeau, P., Pin, D., Cochet-Faivre, N. & Cadiergues, M.-C. (2022). Clinical guidelines for the use of antipruritic drugs in the control of the most frequent pruritic skin diseases in dogs. *Veterinary Sciences*, 9 (4), 149. <https://doi.org/10.3390/vetsci9040149>
- Cosgrove, S.B., Wren, J.A., Cleaver, D.M., Martin, D.D., Walsh, K.F., Harfst, J.A., Follis, S.L., King, V.L., Boucher, J.F. & Stegemann, M.R. (2013a). Efficacy and safety of oclacitinib for the control of pruritus and associated skin lesions in dogs with canine allergic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 24 (5), 479-e114. <https://doi.org/10.1111/vde.12047>
- Cosgrove, S.B., Wren, J.A., Cleaver, D.M., Walsh, K.F., Follis, S.I., King, V.I., Tena, J.S. & Stegemann, M.R. (2013b). A blinded, randomized, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of the Janus kinase inhibitor oclacitinib (Apoquel®) in client-owned dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 24 (6), 587-e142. <https://doi.org/10.1111/vde.12088>
- DeBoer, D.J. (2014a). Guidelines for symptomatic medical treatment of canine atopic dermatitis. I: Noli, C., Foster, A., & Rosenkrantz, W. (red.) *Veterinary Allergy*. John Wiley & Sons, Ltd. 90–95.
- DeBoer, D.J. (2014b). Introduction: canine atopic dermatitis as an evolving, multifactorial disease. I: Noli, C., Foster, A., & Rosenkrantz, W. (red.) *Veterinary Allergy*. John Wiley & Sons, Ltd. 5–7.
- Dillon, S.R., Sprecher, C., Hammond, A., Bilsborough, J., Rosenfeld-Franklin, M., Presnell, S.R., Haugen, H.S., Maurer, M., Harder, B., Johnston, J., Bort, S., Mudri, S., Kuijper, J.L., Bukowski, T., Shea, P., Dong, D.L., Dasovich, M., Grant, F.J., Lockwood, L., Levin, S.D., LeCiel, C., Waggie, K., Day, H., Topouzis, S., Kramer, J., Kuestner, R., Chen, Z., Foster, D., Parrish-Novak, J. & Gross, J.A. (2004). Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice. *Nature Immunology*, 5 (7), 752–760. <https://doi.org/10.1038/ni1084>
- Favrot, C., Steffan, J., Seewald, W. & Picco, F. (2010). A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Veterinary Dermatology*, 21 (1), 23–31. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2009.00758.x>

- Fraser, M.A., McNeil, P.E. & Gettinby, G. (2004). Examination of serum total IgG1 concentration in atopic and non-atopic dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 45 (4), 186–190. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2004.tb00222.x>
- Gonzales, A.J., Bowman, J.W., Fici, G.J., Zhang, M., Mann, D.W. & Mitton-Fry, M. (2014). Oclacitinib (APOQUEL®) is a novel Janus kinase inhibitor with activity against cytokines involved in allergy. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 37 (4), 317–324. <https://doi.org/10.1111/jvp.12101>
- Gonzales, A.J., Humphrey, W.R., Messamore, J.E., Fleck, T.J., Fici, G.J., Shelly, J.A., Teel, J.F., Bammert, G.F., Dunham, S.A., Fuller, T.E. & McCall, R.B. (2013). Interleukin-31: its role in canine pruritus and naturally occurring canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 24 (1), 48-e12. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2012.01098.x>
- Griffin, C.E. & DeBoer, D.J. (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIV): clinical manifestations of canine atopic dermatitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81 (3), 255–269. [https://doi.org/10.1016/S0165-2427\(01\)00346-4](https://doi.org/10.1016/S0165-2427(01)00346-4)
- Griffin, C.E. & Hillier, A. (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXIV): allergen-specific immunotherapy. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81 (3), 363–383. [https://doi.org/10.1016/S0165-2427\(01\)00348-8](https://doi.org/10.1016/S0165-2427(01)00348-8)
- Grimstad, O., Sawanobori, Y., Vestergaard, C., Bilsborough, J., Olsen, U.B., Grønhøj-Larsen, C. & Matsushima, K. (2009). Anti-interleukin-31-antibodies ameliorate scratching behaviour in NC/Nga mice: a model of atopic dermatitis. *Experimental Dermatology*, 18 (1), 35–43. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2008.00766.x>
- Halliwell, R. (2006). Revised nomenclature for veterinary allergy. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 114 (3), 207–208. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2006.08.013>
- Hensel, P., Santoro, D., Favrot, C., Hill, P. & Griffin, C. (2015). Canine atopic dermatitis: detailed guidelines for diagnosis and allergen identification. *BMC Veterinary Research*, 11, 196. <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0515-5>
- Hill, P.B., Lau, P. & Rybnicek, J. (2007). Development of an owner-assessed scale to measure the severity of pruritus in dogs. *Veterinary Dermatology*, 18 (5), 301–308. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2007.00616.x>
- Hillier, A. & DeBoer, D.J. (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XVII): intradermal testing. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81 (3), 289–304. [https://doi.org/10.1016/S0165-2427\(01\)00313-0](https://doi.org/10.1016/S0165-2427(01)00313-0)
- Hillier, A. & Griffin, C.E. (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (I): incidence and prevalence. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81 (3), 147–151. [https://doi.org/10.1016/S0165-2427\(01\)00296-3](https://doi.org/10.1016/S0165-2427(01)00296-3)
- Ikoma, A., Steinhoff, M., Ständer, S., Yosipovitch, G. & Schmelz, M. (2006). The neurobiology of itch. *Nature Reviews Neuroscience*, 7 (7), 535–547. <https://doi.org/10.1038/nrn1950>

- Kawano, K. & Mizuno, T. (2017). A pilot study of the effect of pullulan-conjugated Der f 2 allergen-specific immunotherapy on canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 28 (6), 583–e141. <https://doi.org/10.1111/vde.12470>
- Keppel, K.E., Campbell, K.L., Zuckermann, F.A., Greeley, E.A., Schaeffer, D.J. & Husmann, R.J. (2008). Quantitation of canine regulatory T cell populations, serum interleukin-10 and allergen-specific IgE concentrations in healthy control dogs and canine atopic dermatitis patients receiving allergen-specific immunotherapy. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 123 (3), 337–344. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2008.02.008>
- Krautmann, M., Walters, R.R., King, V.L., Esch, K., Mahabir, S.P., Gonzales, A., Dominowski, P.J., Sly, L., Mwangi, D., Foss, D.L., Rai, S., Messamore, J.E., Gagnon, G., Schoell, A., Dunham, S.A. & Martinon, O.M. (2023). Laboratory safety evaluation of lokivetmab, a canine anti-interleukin-31 monoclonal antibody, in dogs. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 258, 110574. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2023.110574>
- Lauber, B., Molitor, V., Meury, S., Doherr, M.G., Favrot, C., Tengvall, K., Bergvall, K., Leeb, T., Roosje, P. & Marti, E. (2012). Total IgE and allergen-specific IgE and IgG antibody levels in sera of atopic dermatitis affected and non-affected Labrador- and Golden retrievers. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 149 (1), 112–118. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2012.05.018>
- Ledin, A., Bergvall, K., Hillbertz, N.S., Hansson, H., Andersson, G., Hedhammar, Å. & Hellman, L. (2006). Generation of therapeutic antibody responses against IgE in dogs, an animal species with exceptionally high plasma IgE levels. *Vaccine*, 24 (1), 66–74. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.07.052>
- Linek, M. & Favrot, C. (2010). Impact of canine atopic dermatitis on the health-related quality of life of affected dogs and quality of life of their owners. *Veterinary Dermatology*, 21 (5), 456–462. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2010.00899.x>
- Loewenstein, C. & Mueller, R.S. (2009). A review of allergen-specific immunotherapy in human and veterinary medicine. *Veterinary Dermatology*, 20 (2), 84–98. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2008.00727.x>
- Marsella, R. (2014). The aberrant immune system in atopic dermatitis. I: Noli, C., Foster, A., & Rosenkrantz, W. (red.) *Veterinary Allergy*. John Wiley & Sons, Ltd. 16–21.
- Mauldin, E.A. & Peters-Kennedy, J. (2016). Chapter 6 - Integumentary System. I: Maxie, M.G. (red.) *Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals: Volume 1*. Sixth edition, W.B. Saunders. 509-736.e1. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-5317-7.00006-0>
- Michels, G.M., Ramsey, D.S., Walsh, K.F., Martinon, O.M., Mahabir, S.P., Hoevers, J.D., Walters, R.R. & Dunham, S.A. (2016). A blinded, randomized, placebo-controlled, dose determination trial of lokivetmab (ZTS-00103289), a caninized, anti-canine IL-31 monoclonal antibody in client owned dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 27 (6), 478–e129. <https://doi.org/10.1111/vde.12376>
- Mueller, R.S. (2014). Allergen-specific immunotherapy. I: Noli, C., Foster, A., & Rosenkrantz, W. (red.) *Veterinary Allergy*. John Wiley & Sons, Ltd. 85–89.

- Mueller, R.S. (2019). Update on allergen immunotherapy. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 49 (1), 1–7.
<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2018.08.001>
- NE (u.å.). *Allergi*. Nationalencyklopedin.
<https://www.ne.se/uppslagsverk/encyklopedi/l%C3%A5ng/allergi> [2023-11-22]
- Nuttall, T., Reece, D. & Roberts, E. (2014). Life-long diseases need life-long treatment: long-term safety of ciclosporin in canine atopic dermatitis. *The Veterinary Record*, 174 (Suppl 2), 3–12. <https://doi.org/10.1136/vr.102471>
- Nødtvedt, A., Egenvall, A., Bergval, K. & Hedhammar, Å. (2006). Incidence of and risk factors for atopic dermatitis in a Swedish population of insured dogs. *Veterinary Record*, 159 (8), 241–246. <https://doi.org/10.1136/vr.159.8.241>
- Olivry, T., Rivierre, C., Jackson, H.A., Murphy, K.M., Davidson, G. & Sousa, C.A. (2002a). Cyclosporine decreases skin lesions and pruritus in dogs with atopic dermatitis: a blinded randomized prednisolone-controlled trial. *Veterinary Dermatology*, 13 (2), 77–87. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3164.2002.00283.x>
- Olivry, T., Saridomichelakis, M., Nuttall, T., Bensignor, E., Griffin, C.E. & Hill, P.B. (2014). Validation of the Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index (CADESI)-4, a simplified severity scale for assessing skin lesions of atopic dermatitis in dogs. *Veterinary Dermatology*, 25 (2), 77–e25. <https://doi.org/10.1111/vde.12107>
- Olivry, T. & Sousa, C.A. (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XX): glucocorticoid pharmacotherapy. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81 (3), 317–322. [https://doi.org/10.1016/S0165-2427\(01\)00314-2](https://doi.org/10.1016/S0165-2427(01)00314-2)
- Olivry, T., Steffan, J., Fisch, R.D., Prélard, P., Guaguère, E., Fontaine, J. & Carlotti, D.N. (2002b). Randomized controlled trial of the efficacy of cyclosporine in the treatment of atopic dermatitis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 221 (3), 370–377. <https://doi.org/10.2460/javma.2002.221.370>
- Plant, J.D., Gortel, K., Kovalik, M., Polissar, N.L. & Neradilek, M.B. (2012). Development and validation of the Canine Atopic Dermatitis Lesion Index, a scale for the rapid scoring of lesion severity in canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 23 (6), 515–e103. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2012.01113.x>
- Rybniček, J., Lau-Gillard, P.J., Harvey, R. & Hill, P.B. (2009). Further validation of a pruritus severity scale for use in dogs. *Veterinary Dermatology*, 20 (2), 115–122. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2008.00728.x>
- Santoro, D., Marsella, R., Ahrens, K., Graves, T.K. & Bunick, D. (2013). Altered mRNA and protein expression of filaggrin in the skin of a canine animal model for atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 24 (3), 329–e73.
<https://doi.org/10.1111/vde.12031>
- Santoro, D., Marsella, R., Pucheu-Haston, C.M., Eisenschenk, M.N.C., Nuttall, T. & Bizikova, P. (2015). Review: Pathogenesis of canine atopic dermatitis: skin barrier and host–micro-organism interaction. *Veterinary Dermatology*, 26 (2), 84–e25.
<https://doi.org/10.1111/vde.12197>

- Steffan, J., Favrot, C. & Mueller, R. (2006). A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of cyclosporin for the treatment of atopic dermatitis in dogs. *Veterinary Dermatology*, 17 (1), 3–16. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2005.00491.x>
- Van Brussel, L., Moyaert, H., Escalada, M., Mahabir, S.P. & Stegemann, M.R. (2021). A masked, randomised clinical trial evaluating the efficacy and safety of lokivetmab compared to saline control in client-owned dogs with allergic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 32 (5), 477-e131. <https://doi.org/10.1111/vde.12984>

Populärvetenskaplig sammanfattning

Atopisk dermatit (CAD) är en allergisk hudsjukdom hos hund som drabbar 3–15 % av hundpopulationen och debuterar ofta i åldern 6 månader till 3 år. Det är en genetiskt predisponerad inflammatorisk och kliande allergisjukdom som ger höga nivåer av allergenspecifika IgE-antikroppar. Symtomen yttrar sig ofta som klåda och rodnad framför allt på tassar, ansikte och buk samt öronbesvär. Det kan leda till sekundära hudförändringar som håravfall, färgförändring av pälsen pga slickande och saliv, hudskada, fjällig hud, hyperpigmentering, förtjockning av huden och fukteksem. Forskare har ännu inte exakt kunnat definiera sjukdomens komplexa patogenes och den räknas som en multifaktoriellt orsakad sjukdom. Man tror att bidragande orsaker kan vara störningar i hur immunsystemet fungerar, att kroppen reagerar på ämnen som normalt inte skadar kroppen, defekter i hudbarriären, miljöförhållanden och förändrad mikrobiell flora. Forskare har även sett tecken på att det finns en genetisk predisposition för CAD hos vissa raser.

Det finns olika behandlingsalternativ som verkar för att dämpa klådan exempelvis lokivetmab, oklacitinib, kortison och ciklosporin. Ett ytterligare alternativ är allergenspecifik immunoterapi (ASIT) också kallat allergivaccin. Allergivaccinet anpassas efter de allergener som individen reagerar mot och administreras i en gradvis ökad mängd och har som mål att förbättra symtomen mot allergenet. Verkningsmekanismen för ASIT är inte klarlagd men behandlingen har inom humanmedicinen sett att det kan modifiera svaret från immunförsvarets antigenpresenterande celler och på så sätt ge en förbättring av de kliniska symtomen.

För att kunna bedöma allvarlighetsgrad och uppföljning av behandling används två olika skalor. Veterinärer använder sig av Canine Atopic Dermatitis Lesion Index (CADLI) vilken är en validerad graderingsskala som graderar hudförändringarna på huvud och öronlapparna, framtassarna, baktassarna, bröstkorgen och armhålorna, buken och ljumskarna. Varje område graderas enligt skala 0-5 och ger sedan hunden en totalpoäng mellan 0-50 där 0 är inga hudförändringar och där 50 mycket hudförändringar. För ägare används Pruritus visual analog scale (PVAS), en "klådskala" där de graderar sin hund enligt en 0-10 skala där 0 är klådfri och 10 är extrem klåda. Djurägarna får hjälp av beskrivningar bredvid graderingskalan om hur allvarlig klådan är, inklusive olika klådbeteende och djurägaren markerar var de tycker sin hund passar in.

Den här studien syftade till att se om ASIT är ett bra behandlingsalternativ vid CAD samt se om det fanns koppling mellan den blodbilden mer specifikt de röda och vita blodkropparna och hur hundarna svarat kliniskt. I den här studien inkluderades hundar som diagnostiserats med CAD och där ägarna valt att behandla med ASIT. Hundarna följdes under drygt 1 års tid med uppföljande blodprover, samt graderingar med CADLI och PVAS. De har samtidigt stått på behandling som syftat till att minska symtomen då det tar tid innan ASIT utvecklar tolerans och de kan klara sig utan annan samtidig behandling. Resultaten tyder på att ASIT och den symtomlindrande behandlingen är ett bra alternativ då hundarna hade mindre klåda och förbättrad situation avseende hudlesioner efter 14 månaders behandling. Detta är även i enlighet med andra studier som fått liknande resultat. Det har inte setts några större skillnader avseende röda och vita blodkroppar och inget som kan relateras till graderingarna av PVAS och CADLI.

Framtida studier med ett större urval samt där fler parametrar undersöks kan förhoppningsvis ge en tydligare bild och fler verktyg för att kunna bedöma prognos samt skräddarsy behandling.

Tack

Ett stort tack till min handledare Helen Hamlin för all hjälp och stöttning. Jag vill även tacka mina biträdande handledare Kerstin Bergvall och Sabine Osmar Vitalich för bra och snabba svar på mina frågor kring studien.

Publicering och arkivering

Godkända självständiga arbeten (examensarbeten) vid SLU publiceras elektroniskt. **Som student äger du upphovsrätten** till ditt arbete och behöver godkänna publiceringen. Om du kryssar i **JA**, så kommer fulltexten (pdf-filen) och metadata bli synliga och sökbara på internet. Om du kryssar i **NEJ**, kommer endast metadata och sammanfattning bli synliga och sökbara. Även om du inte publicerar fulltexten kommer den arkiveras digitalt. Om fler än en person har skrivit arbetet gäller krysset för samtliga författare. Läs om SLU:s publiceringsavtal här:

- <https://www.slu.se/site/bibliotek/publicera-och-analysera/registrera-och-publicera/avtal-for-publicering/>.

JA, jag ger härmed min tillåtelse till att föreliggande arbete publiceras enligt SLU:s avtal om överlåtelse av rätt att publicera verk.

NEJ, jag ger inte min tillåtelse att publicera fulltexten av föreliggande arbete. Arbetet laddas dock upp för arkivering och metadata och sammanfattning blir synliga och sökbara.