

Aus dem Department für Kleintiere und Pferde
der Veterinärmedizinischen Universität Wien

Institut/Klinik für Interne Medizin Kleintiere
(Leiter: Univ.-Prof. Dr.med.vet. Iwan Burgener Dipl. ECVIM-CA Dipl. ACVIM)

**Nebenwirkungen nach subkutaner allergen-spezifischer Immuntherapie bei
Katzen: Ergebnisse einer weltweiten Umfrage mit 116 TierärztInnen**

Diplomarbeit

Veterinärmedizinische Universität Wien

vorgelegt von

Anna-Maria Zuzzi-Krebitz

Wien, im Jänner 2022

Betreuerin:

Dr.med.vet. Lucia Panakova Dipl.ECVD

Department für Kleintiere und Pferde

Universitätsklinik für Kleintiere

Interne Medizin Kleintiere

Begutachterin:

Priv. Doz. DDr. Isabella Pali

Messerli Forschungsinstitut

Komparative Medizin

Veterinärmedizinische Universität Wien

Danksagung

„Der Mensch wächst an den Anforderungen, die an ihn gestellt werden“. Dieser Satz meines Großvaters Dr. med. vet. Siegfried Krebitz, begleitet mich schon mein ganzes Leben und besonders in den letzten sechs Jahren musste ich in zahlreichen Momenten an seine Worte denken. In den Momenten, in denen ich dachte es geht nicht mehr, weil ich am Ende meiner Kräfte war, aber auch in den Momenten, in denen ich stolz war wieder eine Hürde erfolgreich überwunden zu haben. In diesen Momenten waren meine Schwester Laura und meine Cousine Katharina immer an meiner Seite und ohne sie wären die schwierigen Momente viel schwieriger und die schönen nie so schön gewesen. Danke, dass ihr unsere gemeinsame Studienzeit zu einer so unvergesslich schönen Zeit gemacht habt! Großer Dank gilt natürlich meiner lieben Betreuerin Dr. med. vet. Dipl. ECVD Lucia Panakova. Schon in ihrer ersten Vorlesung hat sie mein Interesse für die Dermatologie geweckt, nicht zuletzt durch ihre euphorische und mitreißende Art zu unterrichten. Sie ist mir nicht nur fachlich, sondern auch menschlich ein Vorbild und ich bin ihr von Herzen dankbar für ihre Unterstützung beim Verfassen dieser Diplomarbeit und das entgegengebrachte Vertrauen in den letzten Jahren.

All das hätte ich aber nie ohne meine lieben Eltern, meine liebe Oma, meine Geschwister und meinen Freund Georg, der mich vor allem im letzten Abschnitt meines Studiums immer unterstützt hat, geschafft. Vielen Dank, dass ihr immer für mich da seid und nie aufgehört habt an mich zu glauben!

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung	1
1.1. Allergische Erkrankungen der Katze	1
1.1.1. Felines atopisches Syndrom (FAS).....	1
1.1.2. Felines atopisches Hautsyndrom (FASS).....	2
1.1.3. Felines Asthma.....	2
1.1.4. Intrinsische und extrinsische Erkrankungen	2
1.1.5. Feline Futtermittelallergie	2
1.1.6. Klinische Manifestation des FASS	3
1.2.1. Allergietests und FASS.....	9
1.2.2. Intradermal Test	10
1.2.3. Allergenspezifische IgE-Serologie-Tests (ASIS).....	11
1.3. Therapie des FAS mittels Allergenspezifischer Immuntherapie.....	11
1.4. Protokolle der Allergenspezifischen Immuntherapie.....	12
1.4.1. Konventionelles Protokoll.....	12
1.4.2. Rush Immuntherapie	15
1.4.3. Sublinguale Immuntherapie	16
1.4.4. Intralymphatische Immuntherapie.....	17
1.4.5. Epikutane Immuntherapie	18
2. Ziel der Studie	20
3. Material und Methode.....	21
3.1. Datensammlung und Auswertung.....	21
4. Ergebnisse.....	22
4.1. Geographische Lokalisation der UmfrageteilnehmerInnen	22
4.2. Grad der Spezialisierung	23
4.3. FASS versus Felines Asthma	24
4.4. Adjuvantien.....	25
4.5. Unerwünschte Nebenwirkungen nach SCIT.....	26
4.6. Leichte Nebenwirkungen	27
4.7. Schwere Nebenwirkungen	28
4.8. Dauer bis zur Entstehung der Nebenwirkung	29

5. Diskussion.....	30
6. Konklusion	36
7. Zusammenfassung	37
9. Abkürzungsverzeichnis	40
10. Literaturverzeichnis	41
11. Abbildungs-/ Tabellenverzeichnis	49
12. Anhang.....	51
12.1 Fragebogen	51

1. Einleitung

Über die Anwendung der allergen-spezifischen Immuntherapie (ASIT) bei allergischen Katzen wird seit über 30 Jahren berichtet (Reedy 1982, McDougal 1986). Daten über Nebenwirkungen (NW) der subkutanen ASIT (SCIT) sind jedoch begrenzt. Das Ziel dieser Studie war es, TierärztInnen zu ihrer Anwendung der SCIT bei Katzen zu befragen und die spezifischen NW der SCIT zusammenzufassen.

1.1. Allergische Erkrankungen der Katze

Allergische Erkrankungen der Katze stellen für KlinikerInnen eine Herausforderung dar, nicht zuletzt wegen der unterschiedlichen Reaktionsmuster der Katzenhaut, von denen keine spezifisch für eine Allergie ist. Außerdem gibt es Meinungsverschiedenheiten hinsichtlich der Nomenklatur, die bei der Beschreibung allergischer Erkrankungen bei der Katze verwendet werden sollte (Halliwell et al. 2021). Aus der Literatur geht hervor, dass feline Erkrankungen mit vermutlich allergischer Ätiologie einige Merkmale aufweisen, welche mit denen der atopischen Erkrankungen des Menschen (AD) und der caninen atopischen Dermatitis (CAD) vergleichbar sind. Der Nachweis einer genetischen Grundlage fehlt jedoch bisher. Trotzdem kann die Einstufung dieser Erkrankungen als wahrscheinlich atopisch durch die Tatsache gerechtfertigt werden, dass Katzen an der Trias aus allergischer Dermatitis, allergischer Enteritis und Asthma, oft in Kombination und mit Hinweisen auf eine Beteiligung von Immunglobulin (Ig)E, leiden können. Tiefergehende Untersuchungen sind erforderlich, um das Vorhandensein von intrinsischen Varianten zu bestimmen, die das Fehlen einer stärkeren Assoziation mit IgE erklären würden. Unter Berücksichtigung dieser Einschränkungen wird die folgende Terminologie vorgeschlagen (Halliwell et al. 2021):

1.1.1. Felines atopisches Syndrom (FAS)

Diese Bezeichnung umfasst allergische Dermatitis, welche in Verbindung mit Umweltallergenen, Futtermittelallergie und Asthma stehen und mit IgE-Antikörpern assoziiert

sein können. Futtermittelallergien und Flohallergie können dieses Syndrom entweder nachahmen und/oder zu diesem Syndrom beitragen, und ihre mögliche Rolle muss vor der Entscheidung über den therapeutischen Ansatz bewertet werden (Halliwell et al. 2021).

1.1.2. Felines atopisches Hautsyndrom (FASS)

FASS beschreibt ein entzündliches und pruriginöses Hautsyndrom bei Katzen, welches mit IgE-Antikörpern gegen Umweltallergene assoziiert sein kann und sich durch ein Spektrum von Reaktionsmustern, von denen keines spezifisch für dieses Syndrom ist, manifestiert. Futtermittelallergien und die Flohallergie können dieses Syndrom entweder nachahmen und/oder zu diesem Syndrom beitragen, und ihre mögliche Rolle muss vor der Entscheidung über den therapeutischen Ansatz bewertet werden (Halliwell et al. 2021).

1.1.3. Felines Asthma

Beschreibt eine eosinophile entzündliche Erkrankung, die die Bronchiolen betrifft und zu einer spontanen reversiblen Bronchokonstriktion und zum Umbau der Atemwege führt. Sie wird durch akute Atemnot, chronischen Husten und expiratorische Dyspnoe manifestiert und wird vermutlich mit IgE-Antikörpern gegen inhalierte Allergene assoziiert (Halliwell et al. 2021).

1.1.4. Intrinsische und extrinsische Erkrankungen

Die Definitionen, die für FASS und das feline Asthma gelten, schließen die Möglichkeit nicht aus, dass extrinsische und intrinsische (bei denen keine relevante IgE-Reaktion nachweisbar ist) Varianten von beiden existieren können, wobei das intrinsische FASS der atopic-like Dermatitis bei Hunden entspricht (Halliwell et al. 2021).

1.1.5. Feline Futtermittelallergie

Diese ätiologische Diagnose bezieht sich auf alle klinischen Manifestationen, einschließlich derer von FASS, die auf eine Immunreaktion auf ein aufgenommenes Futtermittel rückzuführen

sind. Ausdrücklich ausgeschlossen von der atopischen Bezeichnung sind die feline Flohallergie-Dermatitis und die Mückenstich Hypersensitivität (Halliwell et al. 2021).

1.1.6. Klinische Manifestation des FASS

Viele Katzen mit FASS reagieren auf unterschiedlichste Auslöser mit stereotypen Hautveränderungen, die zu den folgenden sogenannten „Reaktionsmustern“ gehören (Peters 2016):

- „miliare Dermatitis“
- „feline selbstinduzierte Alopezie“
- „feline selbstinduzierte Exkorationen/Ulzera“
- eosinophile Läsionen (auch „eosinophiler Granulomkomplex“ genannt)
 - eosinophile Plaque
 - eosinophiles Granulom
 - lineares eosinophiles Granulom
 - indolentes Ulkus
 - Fettkinn
 - Stechmückenallergie



Abb. 1 Europäisch Kurzhaar (EKH) mit selbstinduzierten Exkorationen/Ulzera (Reaktionsmuster) im Kopf- und Halsbereich. Bildquelle: Dr. med. vet. Panakova



Abb. 2 EKH mit selbstinduzierten Exkorationen/Ulzera (Reaktionsmuster) im Kopf- und Halsbereich. Bildquelle: Dr. med. vet. Panakova



Abb. 3 EKH mit selbstinduzierten Exkorationen/Ulzera (Reaktionsmuster) im dorsalen Nackenbereich und im Bereich des cranialen Drittels des Rückens. Bildquelle: Dr. med. vet. Panakova



Abb. 4 EKH mit selbstinduzierter Alopezie und seltener Lichenifikation im Kopfbereich. Bildquelle: Dr. med. vet. Panakova

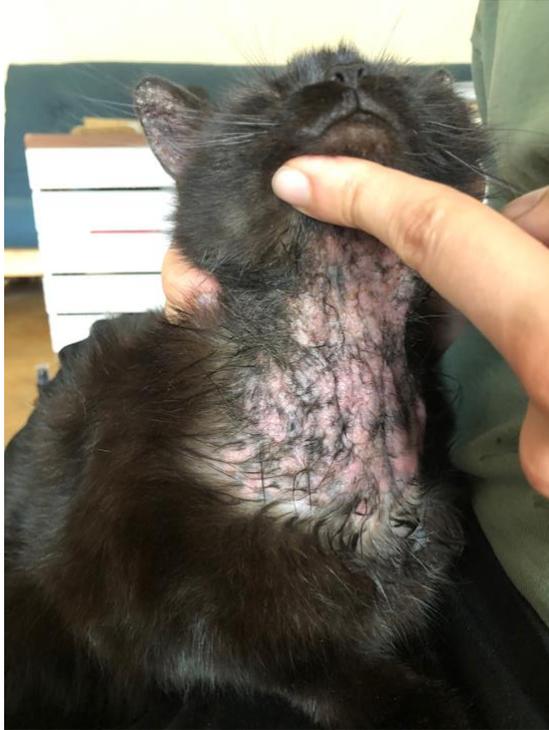


Abb. 5 EKH mit selbstinduzierter Alopezie im Halsbereich. Bildquelle: Dr. med. vet. Panakova



Abb. 6 EKH mit selbstinduzierter Alopezie und eosinophiler Plaque im Bereich des Ventrum. Bildquelle: Dr. med. vet. Panakova



Abb. 7 EKH mit selbstinduzierter Alopezie und eosinophiler Plaque im Bereich des Ventrums. Bildquelle: Dr. med. vet. Panakova

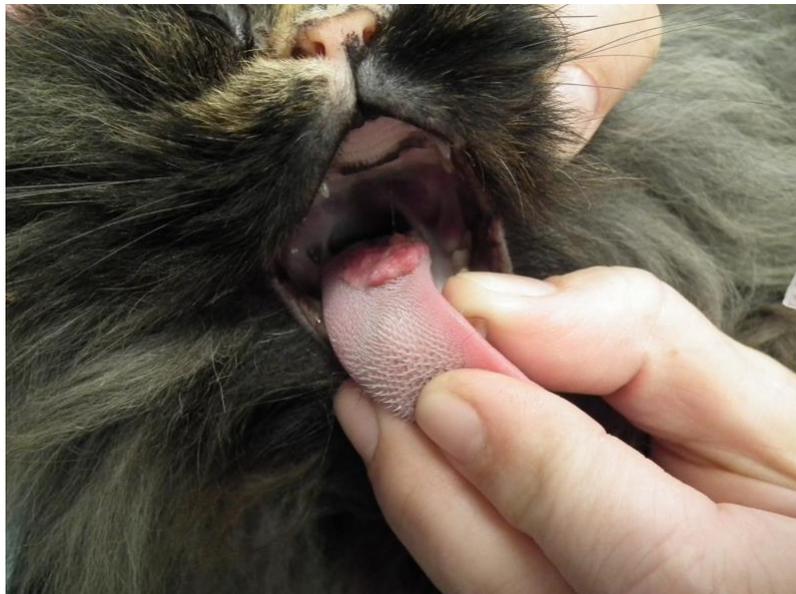


Abb. 8 EKH mit eosinophilem Granulom im Bereich der Zunge. Bildquelle: Dr. Panakova

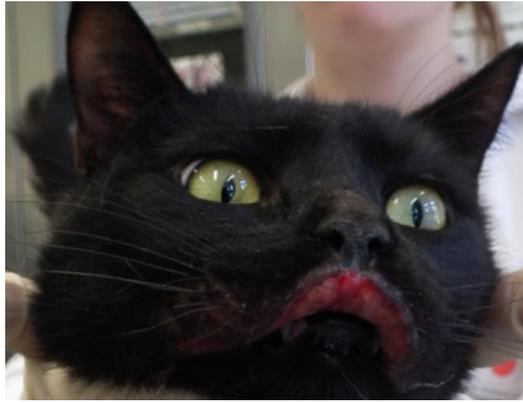


Abb. 9 Schwere Form des indolenten Ulkus. Bildquelle: Dr. Panakova



Abb. 10 EKH mit linearem eosinophilem Granulom. Bildquelle: Dr. med. vet. Panakova

1.2. Diagnose des FAS

Das feline atopische Syndrom stellt sich als sehr komplex dar, da dieses Syndrom mehrere Organe betrifft, einschließlich der Haut, des gastrointestinalen und respiratorischen Systems. Im Gegensatz zu Hunden (bei denen sich die atopische Erkrankung hauptsächlich durch kutane Symptome manifestiert), kann Asthma bei atopischen Katzen eine wichtige klinische Präsentation sein. Bei allergischen Katzen besteht eine starke Verbindung zwischen der Haut, dem Magen-Darm-Trakt und dem Respirationstrakt. Aufgrund der starken klinischen Ähnlichkeiten zwischen Katzen mit Nahrungsmittelallergie und Katzen mit FASS, muss eine Nahrungsmittelallergie durch eine strenge Ausschlussdiät ausgeschlossen werden. Bei Katzen können extrakutane Symptome sowohl bei FASS, als auch bei Allergien auftreten. Um eine Flohallergiedermatitis auszuschließen, ist es notwendig eine strenge und konsequente Flohprophylaxe zu gewährleisten, typischerweise durch die Erhöhung der Anwendungshäufigkeit der Flohprophylaxe-Medikamente für neun bis 12 Wochen. Die Diagnose von FASS wird sowohl durch die Klinik (passende Anamnese und klinische Symptome) als auch durch Ausschluss von Krankheiten mit ähnlichen klinischen Merkmalen gestellt (Santoro et al. 2021).

1.2.1. Allergietests und FASS

Allergietests sollten nur durchgeführt werden, wenn die Diagnose von FASS durch den Ausschluss anderer Erkrankungen gestellt wurde. Allergietests dienen nicht dazu, die Diagnose von FASS zu bestätigen. Sie dienen dazu, einen Hinweis auf beteiligte Allergene zu geben, welche die Krankheit bei dem konkreten Patienten triggern, und für eine allergenspezifische Immuntherapie ausgewählt werden sollten, wenn dies die bevorzugte Behandlung ist (Mueller 2019). ASIT bei Katzen kann entweder auf einem intradermalen Test (IDT) oder auf allergenspezifischen IgE-Serologie-Tests (ASIS) basieren (Santoro et al. 2021). IDT detektiert das Vorhandensein von allergenspezifischem IgE, welches an kutane Mastzellen gebunden ist, während ASIS das Vorhandensein von zirkulierendem allergenspezifischem IgE bewertet. Wie

bei Hunden sind auch bei Katzen weder IDT noch ASIS standardisierte Methoden, und sowohl falsch-positive als auch falsch-negative Reaktionen können vorkommen (Schleifer und Willemse 2003). Außerdem ist nicht bekannt, ob eine Kreuzreaktivität zwischen verwandten Allergenen (z. B. Hausstaubmilben und Vorratsmilbe) bei Katzen auftritt. Positive Reaktionen müssen demnach unter Berücksichtigung der Anamnese und der klinischen Symptome interpretiert werden. Aus diesen Gründen kann die Interpretation von Allergietests schwierig sein (Santoro et al. 2021).

1.2.2. Intradermal Test

Wie bei Hunden und Menschen basiert die Entscheidung, welche Allergene getestet werden sollen, auf der geografischen Lage und den Daten über die Prävalenz der Allergene in der unmittelbaren Umgebung des Patienten. Wie bei Hunden gilt auch bei der Katze der IDT immer noch als der "Goldstandard" (Santoro et al. 2021). IDT liefert sofortige Ergebnisse, ist aber nicht standardisiert. Darüber hinaus gilt der IDT bei Katzen als schwierig durchzuführen und zu interpretieren, als Folge der schwachen Reaktionen, die bei dieser Spezies oft beobachtet werden und für die es eine Reihe von möglichen Ursachen gibt. Eine Möglichkeit ist der erhöhte Stresspegel, den Katzen während eines Tierarztbesuchs zeigen. Stress induziert einen Anstieg des Serum-Cortisols, der die Reaktivität des Tests beeinträchtigen kann. Um Stress und in Folge davon die Frequenz von falsch negativen Reaktionen zu reduzieren, sollten Katzen für den IDT schnell sediert werden (Austel et al. 2006, Gentry und Messinger 2016, Scholz et al. 2017). Da Katzen typischerweise schwache Reaktionen auf den IDT zeigen, wurde die Verwendung von intravenös injizierten Farbstofflösungen (Evans-Blau und Fluoreszein) vorgeschlagen (Kadoya-Minegishi et al. 2002, Scholz et al. 2017). Intravenös verabreichter Fluoreszein-Farbstoff in einer Dosierung von 5 mg/kg, vor oder unmittelbar nach der IDT, verstärkt Ergebnisse 15-20 Minuten nach der IDT. Die Reaktionen können mit Hilfe der Wood-Lampe besser visualisiert werden (Santoro et al. 2021).



Abb. 11 Intradermal Test bei einer Katze. Bildquelle: Mag. med. vet. Skalova

10.02.2022 13:00:00

1.2.3. Allergenspezifische IgE-Serologie-Tests (ASIS)

Allergenspezifische IgE-Serologie-Tests finden oft Anwendung in der Allgemeinpraxis, da sie Vorteile gegenüber dem IDT bieten. Insbesondere erfordert der ASIS keine Sedierung, ist weniger traumatisch (keine wiederholten Injektionen) und bequemer (Scheren der Haare nur wegen der Venenpunktion, aber nicht an der Thoraxseite), weniger Zeitaufwand. ASIS misst jedoch nur das zirkulierende allergenspezifische IgE und berücksichtigt die kutanen histaminergen und nicht-histaminergen Signalwege nicht. Die Test-Zuverlässigkeit kann auch ein Problem sein, da positive Reaktionen bei nicht-allergischen, gesunden Katzen beobachtet wurden (Bexley et al. 2009). Die meisten Techniken verwenden Festphasen-Anti-IgE-Immunsorbent-Assay (ELISA), um die Menge des zirkulierenden allergenspezifischen IgE zu bestimmen. Die Detektion kann entweder mit monoklonalen (häufiger) oder polyklonalen Antikörpern erfolgen (Santoro et al. 2021).

1.3. Therapie des FAS mittels Allergenspezifischer Immuntherapie

Die allergenspezifische Immuntherapie hat sich bei der Behandlung der atopischen Dermatitis bei Katzen als vorteilhaft erwiesen (Trimmer et al. 2005). Im Zuge der ASIT werden einem

allergischen Patienten allmählich steigende Mengen eines Allergenextrakts verabreicht, mit dem Ziel die Symptome, welche mit nachfolgenden Expositionen gegenüber dem ursächlichen Allergen in Verbindung stehen, zu reduzieren oder sogar zu eliminieren (Olivry und Hill 2001). ASIT scheint eine wirksame Therapie für FASS zu sein (Mueller et al. 2021). Einige Studien wurden jedoch nur als Abstracts mit sehr begrenzten Informationen vorgelegt (Kwochka 1996). Keine der Studien war kontrolliert oder randomisiert, und alle waren durch unklare Ergebnismessungen gekennzeichnet, was eine endgültige Bewertung erschwert. Im Gegensatz dazu gibt es Belege für mäßige bis gute Wirksamkeit von ASIT bei Katzen mit Asthma und eine mäßige Wirksamkeit von Rush Immuntherapie (RIT) bei Katzen mit experimentellem Asthma. Unerwünschte Nebenwirkungen scheinen selten zu sein (Mueller et al. 2021) und wurden in den zehn Berichten nicht erwähnt (Kwochka 1996, Halliwell 1997, Moriello 2001, Lee-Fowler et al. 2009, Chang et al. 2011, Reiner et al. 2012, Ravens et al. 2014). Nach RIT zeigten zwei von vier Katzen Juckreiz und bei zwei von vier Katzen entwickelte eine Woche nach Beginn der Therapie ein alopetisches Knötchen (Trimmer et al. 2005).

1.4. Protokolle der Allergenspezifischen Immuntherapie

1.4.1. Konventionelles Protokoll

Die subkutane allergenspezifische Immuntherapie stellt in der Veterinärmedizin, die am häufigsten verwendete Applikationsform für ASIT dar (Foj et al. 2021). Von den verschiedenen Firmen, die Desensibilisierungslösungen herstellen, schlagen alle eine leicht modifizierte Version des Injektionsschemas vor, welches in Tabelle 1 dargestellt ist. Das Schema zeigt eine schrittweise Erhöhung der Allergenmenge über einen Zeitraum von mehreren Wochen, gefolgt von einer allmählichen Verringerung der Häufigkeit der Injektionen, wobei die Allergenmenge konstant bleibt. Um einen Therapieerfolg zu gewährleisten, ist es wichtig, dass die PatientenbesitzerInnen den Juckreiz der Katze vor und nach jeder Injektion während des gesamten Behandlungszeitraums bewerten. Der Juckreiz kann z. B. auf einer Skala von null bis zehn bewertet werden, wobei zehn für die Situationen steht, in denen die Katze den stärksten

Juckreiz gezeigt hat. Jedoch auch für die pruritische Katzen wurde vor Kurzem ein neues System der Juckreiz Beurteilung entwickelt, welches in einer Studie von Noli et al. (2019) eingesetzt wurde (Noli et al. 2019). Dies hilft dabei Fortschritte zu verfolgen und hält den PatientenbesitzerInnen vor Augen, dass der Juckreiz der Katze zwar noch vorhanden ist, aber an Intensität abgenommen hat. Ebenso ist dies bei der Anpassung der Therapie hilfreich (Trimmer et al. 2006).

Juckreiz veranlasst Katzen dazu, sich übermäßig zu putzen und/oder mit den Hinterbeinen zu kratzen. Eine gesunde Katze, die keinen Juckreiz hat, verbringt etwa 1 Stunde pro Tag mit der Fellpflege (normales Pflegeverhalten) und kratzt sich etwa 1 Minute pro Tag.

Bitte lesen Sie die Verhaltensbeschreibungen auf der rechten und linken Seite sorgfältig durch (von unten nach oben) und kreuzen Sie auf beiden Zeilen an, wie viel sich Ihre Katze im Durchschnitt über 24 Stunden schleckt/kratzt.

<u>Wie intensiv ist das SCHLECKEN?</u>	<u>Wie intensiv ist das KRATZEN?</u>
<p>Ununterbrochenes oder fast ununterbrochenes Schlecken Meine Katze putzt sich sogar während des Tierarztbesuchs und/oder versteckt sich ständig. Das Schlecken führt unweigerlich zu Haarausfall und verursacht oft Hautverletzungen.</p> <p>Intensives und lang anhaltendes Schlecken Meine Katze wacht auf und/oder hört auf zu fressen/spielen, um sich zu putzen, und/oder versteckt sich sehr oft. Das Schlecken führt sehr häufig zu Haarausfall.</p> <p>Moderates Schlecken Meine Katze versteckt sich oft und wacht manchmal auf, um sich zu putzen, hört aber nie auf zu fressen oder zu spielen, um dies zu tun. Das Schlecken führt häufig zu Haarausfall.</p> <p>Häufiges und langandauerndes leichtes Schlecken Meine Katze putzt sich nie beim Fressen, Schlafen oder Spielen. Gelegentlich versteckt sie sich. Das Schlecken führt nur selten zu Haarausfall.</p> <p>Leichtes und episodisches Schlecken Meine Katze putzt sich öfter als früher. Das Schlecken führt nie zu Haarausfall.</p> <p>Gesunde Katze: Putzt sich bis zu einer Stunde am Tag</p> <p>Gesunde Katze: Putzt sich bis zu einer Stunde am Tag</p>	<p>10</p> <p>Ununterbrochenes oder fast ununterbrochenes Kratzen Meine Katze kratzt sich sogar während des Tierarztbesuchs und/oder versteckt sich ständig. Das Kratzen führt unweigerlich Hautverletzungen.</p> <p>Intensives und lang anhaltendes Kratzen Meine Katze wacht auf und/oder hört auf zu fressen/spielen, um sich zu kratzen, und/oder versteckt sich sehr oft. Das Kratzen führt sehr häufig zu Hauerletzungen.</p> <p>Moderates Kratzen Meine Katze versteckt sich oft und wacht manchmal auf, um sich zu kratzen, hört aber nie auf zu fressen oder zu spielen, um dies zu tun. Das Kratzen führt häufig zu Hauerletzungen.</p> <p>Häufiges und langandauerndes leichtes Kratzen Meine Katze kratzt sich nie beim Fressen, Schlafen oder Spielen. Gelegentlich versteckt sie sich. Das Kratzen führt nur selten zu Hauerletzungen.</p> <p>Leichtes und episodisches Kratzen Meine Katze kratzt sich öfter als früher. Das Schlecken führt nie zu Hauerletzungen.</p> <p>Gesunde Katze: Kratzt sich bis zu einer Minute am Tag</p> <p>Gesunde Katze: Kratzt sich bis zu einer Minute am Tag</p>

Abb. 12 Dual feline pruritus Visual Analog Scale (pVAS) übernommen/adaptiert von: (Noli et al. 2019).

Tabelle I: ASIT Injektionsschema (Trimmer et al. 2006) bei Verwendung von wasserlöslichen Allergenen

Tag	Volumen (ml)
Phiole #1	
1	0.1
3	0.2
5	0.3
7	0.4
9	0.6
11	0.8
13	1.0
Phiole #2	
15	0.1
17	0.2
19	0.3
21	0.5
25	0.5
5 Tage Intervall	
30	0.5
35	0.5
40	0.5
7 Tage Intervall	
47	0.5
54	0.5
61	0.5
68	0.5
10 Tage Intervall	
78	0.5
88	0.5
89	0.5
108	0.5
118	0.5

1.4.2. Rush Immuntherapie

Die Rush-Immuntherapie hat sich bei atopischen Hundepatienten als ebenso sicher erwiesen wie die konventionelle Immuntherapie. Über die Rush-Immuntherapie bei atopischen Katzen wurde zum ersten Mal im Jahr 2005 in einer Pilotstudie mit vier Katzen berichtet (Trimmer et al. 2005). Konventionelle ASIT erfordert eine längere Induktionsphase. Während die Rush-Allergen-spezifische Immuntherapie eine Technik ist, mit der ein allergischer Patient, über einen kürzeren Zeitraum, als den für die traditionellen Einleitungszeit nötig, die Erhaltungsdosis eines Extraktes erreicht (Mueller und Bettenay 2001, Harvey et al. 2004, Mueller et al. 2004). In der Regel ist dies ein Zeitraum von 8 Stunden im Vergleich zu den 25 Tagen, die normalerweise für die Induktion benötigt werden. RIT ist eine interessante Alternative für feline Patienten, da der erfolgreiche Abschluss der verlängerten Induktionsphase, die mit der traditionellen ASIT einhergeht, sowohl BesitzerInnen-, als auch Patientencompliance erfordert. PatientenbesitzerInnen könnten während der Induktionsphase aus Frustration aufgeben und Katzen könnten sich gegen die Injektionen vermehrt wehren, wenn diese häufiger erfolgen. Obwohl die tatsächliche Auswirkung versäumter Injektionen auf die Gesamterfolgsrate von ASIT nicht bekannt ist, können ausgelassene Injektionen die Misserfolgsrate und das Auftreten von Nebenwirkungen erhöhen. Obwohl diese Studie gezeigt hat, dass die RIT eine praktikable Alternative für Katzen darstellt, ist die tatsächliche Häufigkeit von unerwünschten Nebenwirkungen nicht bekannt (Trimmer et al. 2006). In einer kleinen Studie über RIT aus dem Jahr 2000 entwickelten zwei von vier Katzen eine Woche nach der Injektion milden Pruritus und eine Hautschwellung im dorsalen Halsbereich (Power 2000). Eine Fallserie, aus dem Jahr 2021, welche die Rush Immuntherapie bei zwei Katzen mit FASS beschreibt, konnte über keine Nebenwirkungen nach der subkutanen Injektion der Allergenextrakte berichten (Jones und Bloom 2021). Die Allergenextrakte wurden in ansteigenden Konzentrationen alle 30 Minuten subkutan verabreicht, bis die Erhaltungsdosis von 20.000 Proteinstickstoffeinheiten (PNU)/ml erreicht war. Beide Katzen schlossen die RIT erfolgreich und ohne Nebenwirkungen ab. Ihre klinischen Symptome verbesserten sich anschließend.

1.4.3. Sublinguale Immuntherapie

Die allergenspezifische Immuntherapie hat sich bei Menschen und Hunden als nützlich erwiesen die klinische Anzeichen von allergischen Atemwegs- und Hauterkrankungen zu kontrollieren und auch den Einsatz anderer Langzeitbehandlungen zu reduzieren oder diese sogar zu ersetzen (Loewenstein und Mueller 2009, DeBoer 2017). Es wurden nur wenige Studien über den Einsatz von ASIT bei Katzen veröffentlicht. Diese haben alle die subkutane Applikationsform untersucht, weil diese in der Veterinärmedizin, die am häufigsten verwendete Applikationsform für ASIT darstellt (Trimmer et al. 2005, 2006, Loewenstein und Mueller 2009). Die sublinguale allergenspezifische Immuntherapie (SLIT) hat sich beim Menschen als wirksame Alternative zur subkutanen Immuntherapie erwiesen (Canonica et al. 2014). Es wird in mehreren Studien über die Wirksamkeit und Sicherheit der SLIT bei allergischen Erkrankungen bei Menschen (Cox et al. 2006, Choi et al. 2015), aber auch, obwohl selten, bei Hunden berichtet (DeBoer et al. 2016). Es wurde bereits über die Auswirkungen der ASIT auf das Immunsystem in Bezug auf die zelluläre Antwort des Zytokinmusters und der IgE/IgG-Produktion bei Menschen und Hunden berichtet (Griffin und Hillier 2001, Hou et al. 2008, Akdis und Akdis 2015, Heeringa et al. 2020). Es fehlten jedoch bislang jegliche Informationen über diese Auswirkungen bei Katzen. Im Jahr 2021 wurde die erste Studie über die Anwendung der SLIT bei 22 Katzen veröffentlicht (Foj et al. 2021). Das Hauptziel dieser Studie war es die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von SLIT bei Katzen mit feliner atopischen Dermatitis (FeAD) aufgrund einer Hypersensitivität gegenüber Hausstaubmilben und Speichermilben zu evaluieren. Ein sekundäres Ziel dieser Studie war es, die immunologischen Veränderungen, die durch SLIT induziert werden, anhand der Quantifizierung allergenspezifischer IgE- und IgG-Spiegel zu bewerten. Individuelle milbenspezifische SLIT wurde 12 Monate lang sublingual verabreicht. Die Katzen wurden alle drei Monate, über 12 Monate, klinisch untersucht, um das SCORing feline allergic dermatitis (SCORFAD), die für Katzen adaptierte pruritus Visual Analog Scale (pVAS) und allergenspezifisches Serum IgE und IgG zu erfassen. Sechzehn von 22 Katzen (73 %) schlossen die Studie ab. Drei von sechs Katzen, die aus der Studie ausschieden, wurden in eine „Intention-to-treat-Analyse“ einbezogen. Die SCORFAD- und pVAS-Werte sanken signifikant vom Ausgangswert bis zum dritten Monat der Behandlung. Die allergenspezifischen IgE-Werte sanken ab dem neunten Monat der Behandlung signifikant.

Während der gesamten Studie wurden keine signifikanten Unterschiede der allergenspezifischen IgG-Werte beobachtet. Es wurden über keine unerwünschten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von SLIT berichtet (Foj et al. 2021).

1.4.4. Intralymphatische Immuntherapie

Die intralymphatische Immuntherapie (ILIT) ist eine Form der Allergen-Immuntherapie, die drei Injektionen von Allergenextrakten direkt in den Lymphknoten über einen Zeitraum von 12 Wochen vorsieht (Senti et al. 2012a, Hylander et al. 2013). Bei der ILIT werden einer großen Anzahl hoch immunkompetenter Lymphozyten, geringe Dosen des Allergens zugeführt, um die Wahrscheinlichkeit für die Toleranzinduktion zu maximieren und gleichzeitig das Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen zu reduzieren. Die kumulative Dosis ist etwa tausendmal niedriger als bei SCIT. Die erste klinische Anwendung beim Menschen erfolgte mit einem Fusionsprotein (MAT-Fel d 1), bestehend aus dem Hauptallergen der Katzenhaare 1, der Translokationssequenz (TAT) des menschlichen Immunschwächevirusproteins und einem verkürzten Peptid der invarianten Kette, genannt (MAT-Fel d1). MAT-Fel d1 wurde mit Aluminiumhydroxid als Adjuvans intralymphatisch verabreicht. Die klinischen Symptome der allergischen Rhinitis verbesserten sich signifikant (Senti et al. 2012a), vermutlich durch Induktion einer Non-Responsivität der T-Zellen. ILIT hat sich bei Birken- und Gräserpollenallergikern als wirksam erwiesen (Hylander et al. 2013). In einer Studie von 2017 bei Menschen mit allergischer Rhinitis hielt die Wirkung ein Jahr lang an, aber es wurden zwei anaphylaktische Episoden verzeichnet, was die Sicherheit von ILIT in Frage stellt (Lee et al. 2017). Beim menschlichen Patienten wurden bei ILIT bessere klinische Erfolge erzielt als SCIT (Graf et al. 2014).

Über die intralymphatische Immuntherapie bei Hunden wurde erstmals vor mehr als 30 Jahren berichtet (Juillard und Bubbers 1983), als sich einige Hunde durch die intralymphatische Verabreichung des Allergenextrakts klinisch besserten, die zuvor auf eine konventionelle Immuntherapie nicht ansprachen. In einer Studie von 2018 wurde über intralymphatische Immuntherapie mit Aluminiumhydroxid als Adjuvans bei Hunden berichtet, die eine vergleichbare Wirksamkeit wie die konventionelle Immuntherapie aufweist (Timm et al. 2018).

Doppel- blinde und randomisierte Studien zur Bewertung der intralymphatischen Immuntherapie sind erforderlich. Darüber hinaus sind die langfristigen Auswirkungen der intralymphatischen Immuntherapie bei keiner Tierart bekannt (Mueller et al. 2018).

1.4.5. Epikutane Immuntherapie

Die epikutane Immuntherapie (EPIT) ist eine aufstrebende neue Methode für die Behandlung von Nahrungsmittelallergien beim Menschen. Die epikutane Verabreichung von Antigenen hat sich bei der Behandlung von Gräserpollenallergien bei Erwachsenen als nützlich erwiesen (Senti et al. 2012b, Dioszeghy et al. 2014, Jones et al. 2017). In einer multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie von Jones et. al (2017) mit Erdnussallergikern führte EPIT bei fast der Hälfte der humanen Patienten zu einer zehnfachen oder höheren Verträglichkeit. Selbst bei den Patienten mit einem hohen Risiko für unerwünschte Wirkungen wurden hauptsächlich lokale (Pflaster-) Reaktionen beobachtet (Mueller et al. 2018). Kürzlich wurde im Zuge des diesjährigen europäischen Veterinärdermatologie Kongresses ESVD-ECVD Congress 2021 eine Studie präsentiert, welche EPIT bei 16 Hunden mit spontaner, nicht saisonaler CAD untersuchte. Bei allen Hunden verbesserte sich der Pruritus-Score, und 13/15 Hunde (86,67 %) erzielten einen Erfolg. Der Läsionsscore verbesserte sich bei 8/12 Hunden. Ein gutes bis ausgezeichnetes Ansprechen auf die Therapie und eine verbesserte Lebensqualität mit einer durchschnittlichen prozentualen Verbesserung von 54,58 % berichteten 13/15 Besitzer (86,67 %). Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen verzeichnet. Diese Pilotstudie unterstreicht das große Potenzial von EPIT als wirksame, gut verträgliche und sichere CAD Behandlung und rechtfertigt weitere Untersuchungen zu dieser neuartigen Therapie (Pinto et al. 2021). In der folgenden Tabelle werden die verschiedene Applikationsrouten der ASIT vergleichend dargestellt:

Tabelle II Vergleich verschiedener Applikationsrouten der ASIT bei Mensch und Hund übernommen/adaptiert von Mueller et al. 2018.

ASIT Route	Mensch	Hund
SCIT	<p>Stärken</p> <ul style="list-style-type: none"> • Langjährige Erfahrung • Größte Anzahl klinischer Studien • SCIT Allergene haben die geringste Anzahl von NW bei Erwachsenen und Kindern <p>Schwächen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Benötigte Patienten Compliance für Injektionen (bis zu 70% Therapieabbrecher) • unterschiedliche Dosierungen, Arten von Allergenen, Adjuvantien, Formulierungen, Behandlungsdauer in Studien • wenige pädiatrische Studien • keine prophylaktischen Bevölkerungsstudien • kein Biomarker für den klinischen Erfolg der SCIT 	<p>Stärken</p> <ul style="list-style-type: none"> • umfangreiche Erfahrung • Geringe Rate akuter NW • Keine Langzeitfolgen • Ermittelte Erfolgsquote <p>Schwächen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anaphylaktische Reaktionen sind zwar selten, aber möglich • Regelmäßige Tierarztbesuche für Injektionen
SLIT	<p>Stärken</p> <ul style="list-style-type: none"> • SLIT ist leicht selbständig vom Patienten zu verabreichen • Immunologische Wirkung eindeutig nachgewiesen <p>Schwächen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Benötigte Patienten Compliance für tägliche Anwendung (bis zu 70% Therapieabbrecher) 	<p>Stärken</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Berichte über anaphylaktische Reaktionen • Leicht zuhause anwendbar <p>Schwächen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sehr wenige Daten veröffentlicht • Erfolgsquote bisher unklar
ILIT	<p>Stärken</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stärkste Induktion einer Immunreaktion <p>Schwächen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschultes Personal erforderlich • Wenige klinische Studien 	<p>Stärken</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preiswerteste ASIT • Geringe Rate akuter NW <p>Schwächen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenige Daten veröffentlicht • Erfolgsquote bisher unklar • Unklarheit bezüglich Langzeitfolgen
EPIT	<p>Stärken</p> <ul style="list-style-type: none"> • leicht anzuwenden • kommerziell erhältlich für Ei, Milch und Erdnuss <p>Schwächen</p> <ul style="list-style-type: none"> • starke lokale Reaktionen, Erythem, Pruritus • bisher wenige Studien • limitierte Anzahl an Herstellern 	<ul style="list-style-type: none"> • kaum Daten verfügbar • schwierige Anwendung bei Hunden und Katzen

2. Ziel der Studie

Da über die Nebenwirkungen der SCIT bei Katzen bisher nur anekdotenhaft berichtet wurde, war es Ziel dieser Studie, beobachtete Nebenwirkungen nach SCIT bei Katzen im Zuge einer Fragenbogenstudie, erfragt von SpezialistInnen und TierärztInnen mit besonderem Interesse in Veterinärdermatologie, zu erheben und statistisch auszuwerten. Besonderes Interesse galt hierbei, ob über die Entstehung eines Injektionsstellen-assoziierten Fibrosarkoms (FISS) oder andere gravierende Nebenwirkungen nach subkutaner Verabreichung von Allergenen im Zuge allergenspezifischer Immuntherapie berichtet wurde.

Die Hypothese dieser Diplomarbeit lautet: Die von den in Veterinärdermatologie spezialisierten/ interessierten TierärztInnen beobachtete Frequenz der Nebenwirkungen im Zusammenhang mit SCIT bei Katzen ist sehr niedrig.

3. Material und Methode

3.1. Datensammlung und Auswertung

Die Daten für diese Arbeit wurden anhand eines Online-Fragebogens mit Hilfe des Internetprogramms „LimeSurvey“ erfasst. Ein Link wurde an TierärztInnen mit Spezialisierung in/oder mit besonderem Interesse an der Veterinärdermatologie (VD) gesendet. Als SpezialistInnen wurden Diplomates der verschiedenen veterinärdermatologischen Colleges (ECVD, ACVD), aber auch VD Residents und nationale SpezialistInnen wie z. B. FachtierärztInnen für VD für Deutschland und Österreich angesehen. Insgesamt wurden die 116 auswertbaren Fragebögen von 78 (67,2 %) SpezialistInnen und 38 (32,8 %) AllgemeinmedizinerInnen aus 22 Ländern und fünf Kontinenten ausgefüllt. Die Umfrage fand innerhalb des Zeitraums vom 02.02.2021– 30.03.2021 statt und wurde über verschiedene veterinärdermatologische Listserver und Gruppen (Vetderm Listserv, ECVD Residents und ECVD Diplomates Listserv, Veterinärdermatologie ESAVS Kurse auf Facebook, Österreichische Veterinärdermatologie Listserv, sowie UK, oder über persönliche Kontakte der Supervisorin) an die Umfrageteilnehmer weitergeleitet. Der Fragebogen war in englischer sowie deutscher Sprache verfasst. Nur vollständig ausgefüllte Fragebögen wurden statistisch ausgewertet. Die Auswertung der Daten erfolgte in anonymisierter Form anhand der Programme Microsoft Excel für Mac Version 16.16.27 und dem Statistikprogramm IBM SPSS v24.

4. Ergebnisse

4.1. Geographische Lokalisation der UmfrageteilnehmerInnen

Die Umfrage wurde von 116 TierärztInnen aus 22 verschiedenen Ländern und 5 Kontinenten ausgefüllt. Nur vollständig ausgefüllte Fragebögen wurden berücksichtigt.

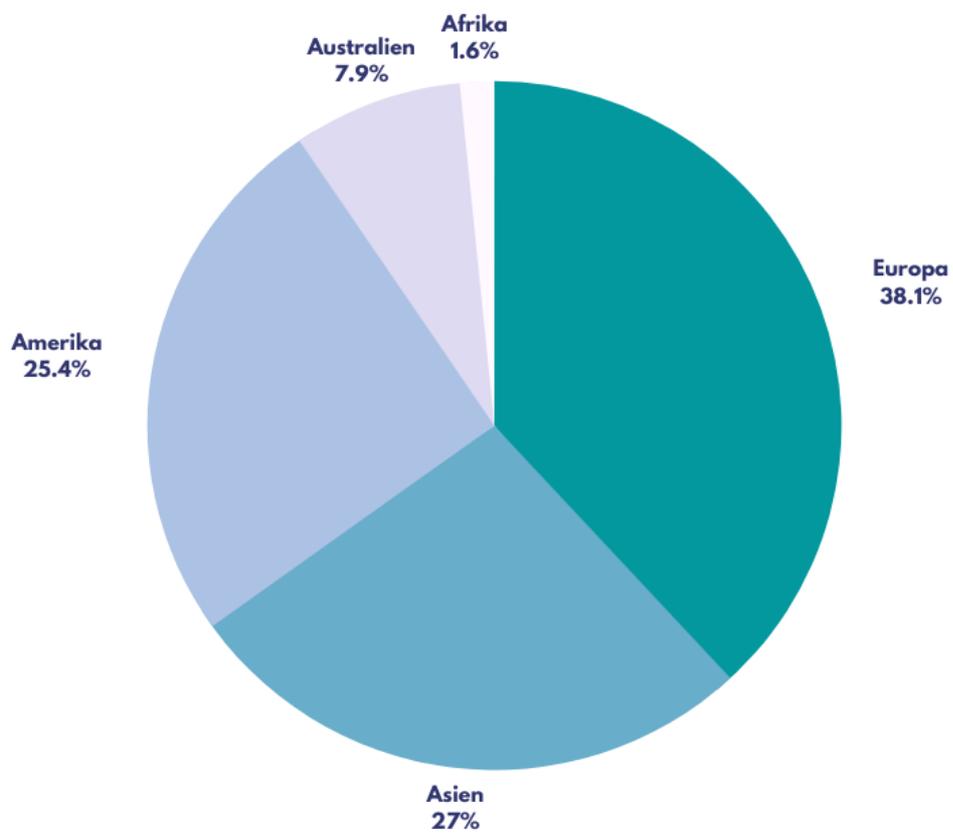


Abb. 13 Geographische Lokalisation

4.2. Grad der Spezialisierung

78 (67,2 %) der 116 befragten TierärztInnen waren SpezialistInnen im Fachgebiet der Veterinärdermatologie, während die restlichen 38 (32,8 %) UmfrageteilnehmerInnen, KleintierklinikerInnen mit besonderem Interesse an der Veterinärdermatologie (VD) ausmachten. Als SpezialistInnen wurden Diplomates in VD der verschiedenen Colleges oder VD Residents, aber auch nationale SpezialistInnen wie z. B. „FachtierärztInnen für VD“ für Deutschland und Österreich angesehen.

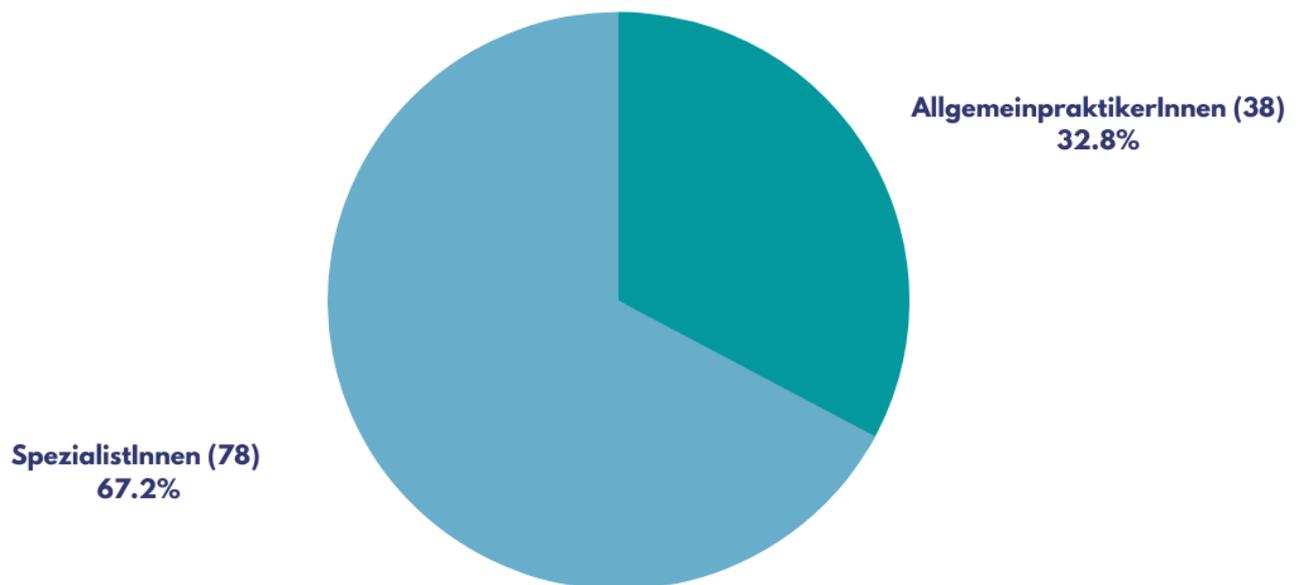


Abb. 14 Spezialisierungsgrad

4.3. FASS versus Felines Asthma

Die Umfrage ergab, dass 38 der 116 TierärztInnen sowohl Katzen mit FASS, als auch Katzen mit felinem Asthma mit SCIT behandelten. 78 der TierärztInnen gaben an ausschließlich Katzen mit FASS mit SCIT zu behandeln.

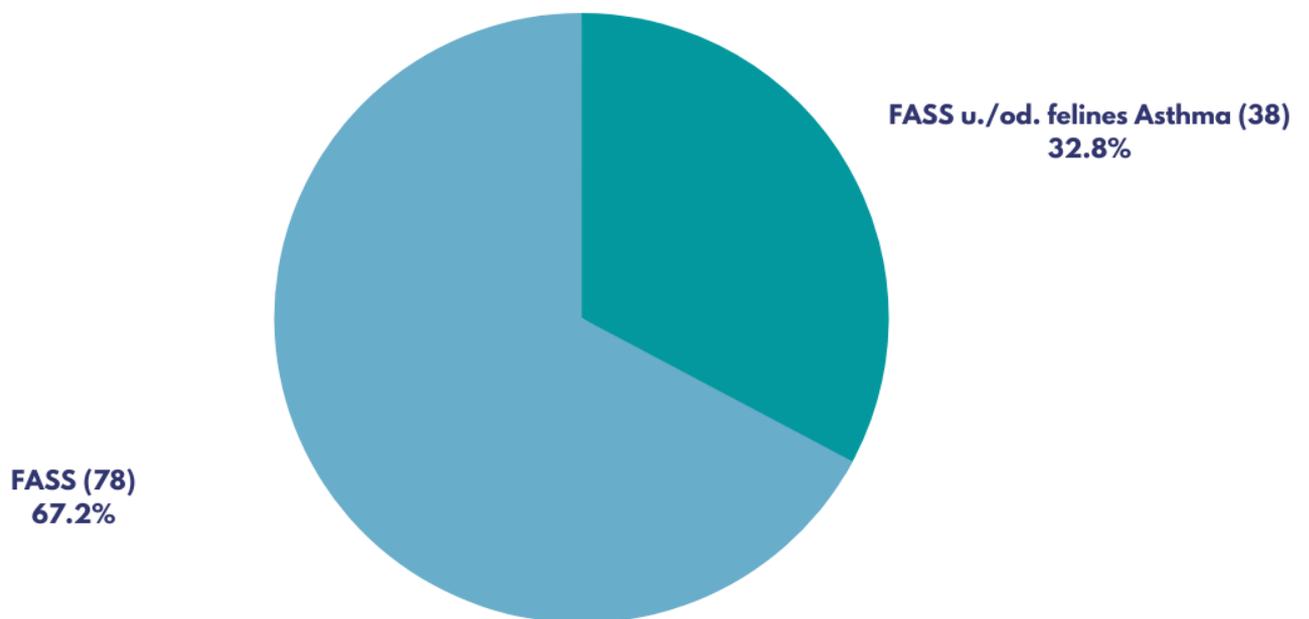


Abb. 15 FASS vs. felines Asthma

4.4. Adjuvantien

Auf die Frage welche Adjuvantien bei der SCIT benutzt wurden, spezifizierten 25 % der UmfrageteilnehmerInnen aluminiumhydroxidhaltige Adjuvantien zu verwenden. Ebensoviele, verwendeten Adjuvantien mit destilliertem Wasser als Basis. 6,9 % gaben an Adjuvantien mit Glycerin zu verwenden und 43 % der verwendeten Adjuvantien blieben unbekannt.

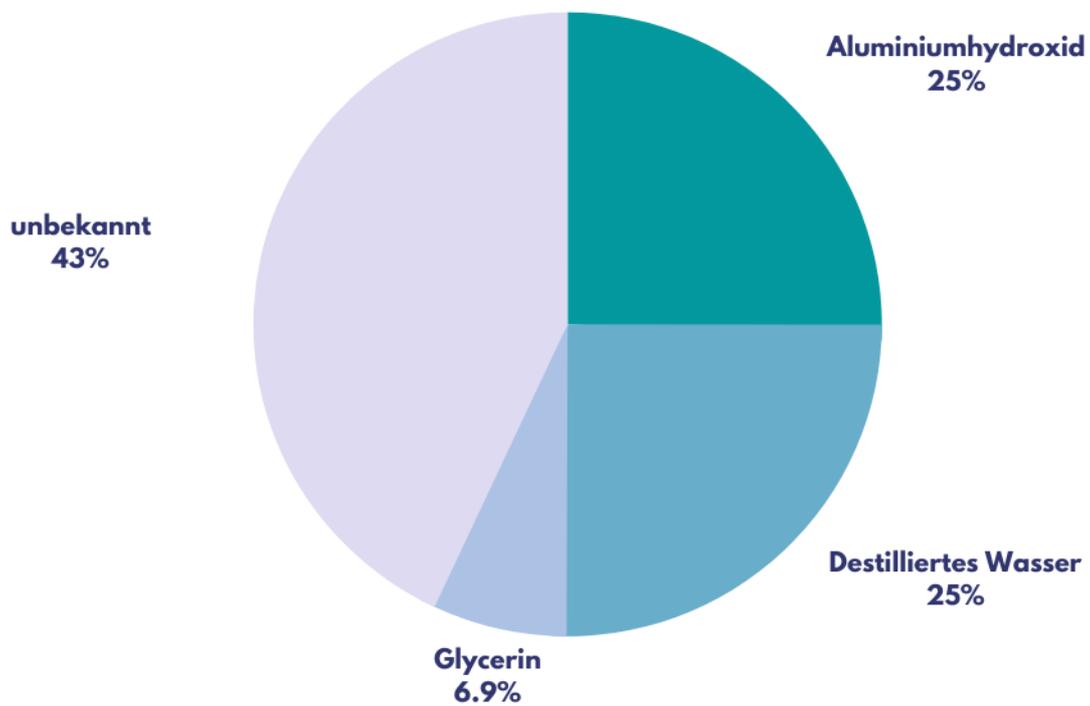


Abb. 16 Adjuvantien

4.5. Unerwünschte Nebenwirkungen nach SCIT

Von den 116 befragten TierärztInnen gaben 43 an, unerwünschte Nebenwirkungen nach der Verabreichung von SCIT beobachtet zu haben. An dieser Stelle sei erwähnt, dass von manchen dieser 43 TierärztInnen mehr als nur eine Nebenwirkung beobachtet wurde. Die restlichen 73 Befragten konnten von keinen Nebenwirkung nach SCIT berichten.

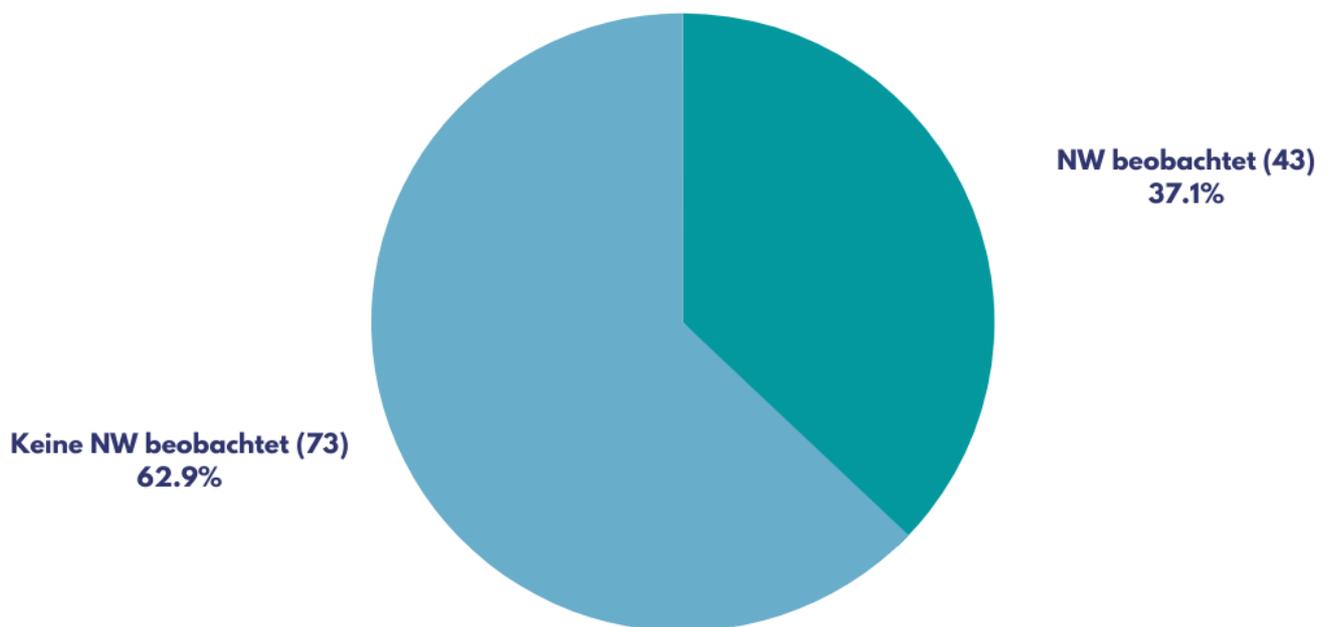


Abb. 17 Unerwünschte Nebenwirkungen

4.6. Leichte Nebenwirkungen

Insgesamt wurde 55 Mal von leichten Nebenwirkungen berichtet. Die am häufigsten beobachtete leichte Nebenwirkung war eine Zunahme an Juckreiz nach der Verabreichung von SCIT. Über diese wurde von 33 TierärztInnen berichtet. Gefolgt von Vomitus und Diarrhö, welche von 12 TierärztInnen beobachtet wurden. Außerdem berichteten zehn TierärztInnen über lokale Reaktionen an der Injektionsstelle der SCIT.

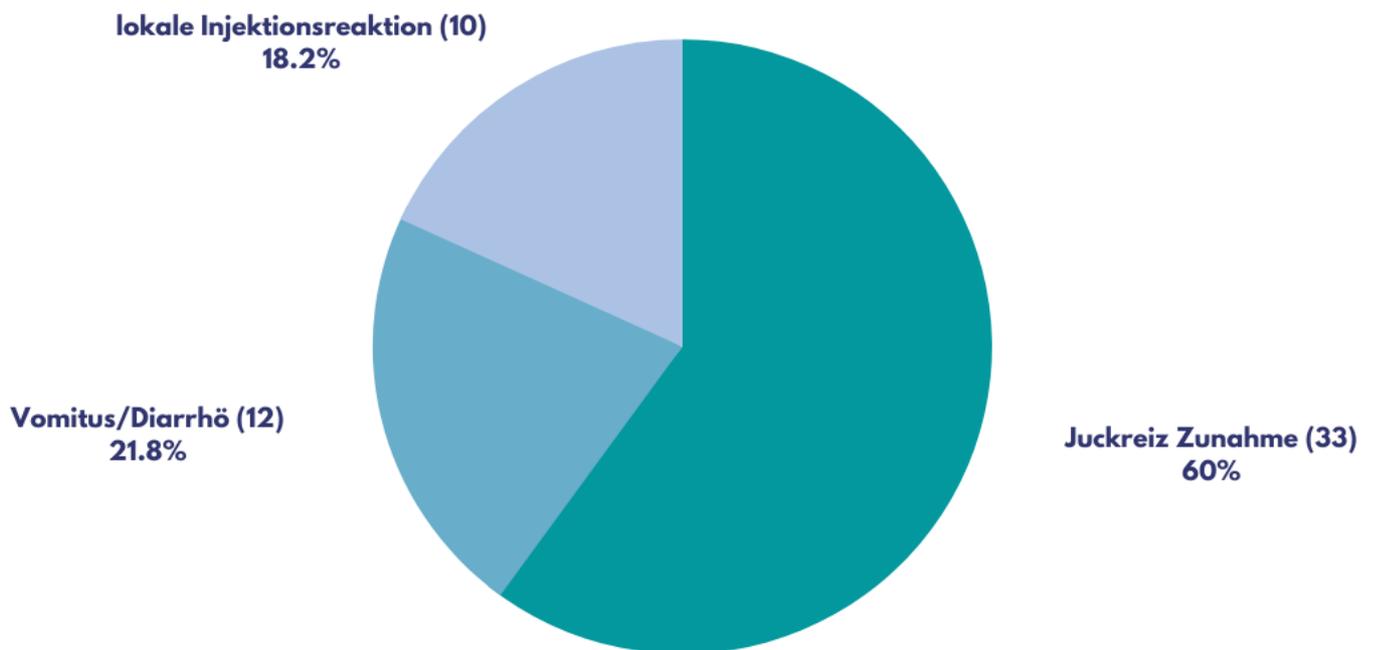


Abb. 18 Leichte Nebenwirkungen

4.7. Schwere Nebenwirkungen

Interessanterweise wurde in 13 Fällen schwere Nebenwirkung nach der Verabreichung von SCIT beobachtet. In diesen Fällen konnten die TierärztInnen genaue Angaben über die exakte Anzahl der betroffenen Patienten machen. Nach der Therapie zeigten zwei Katzen Dyspnoe, vier Katzen kollabierten, vier Katzen reagierten mit Anaphylaxie und drei Katzen verstarben plötzlich nach der subkutanen Injektion der Allergene. Keine/r der UmfrageteilnehmerInnen konnte über ein FISS als Nebenwirkung der SCIT berichten, obwohl ein/e Tierarzt/-ärztin ein FISS vermutete. Jedoch wurde dieses nicht histopathologisch bestätigt.

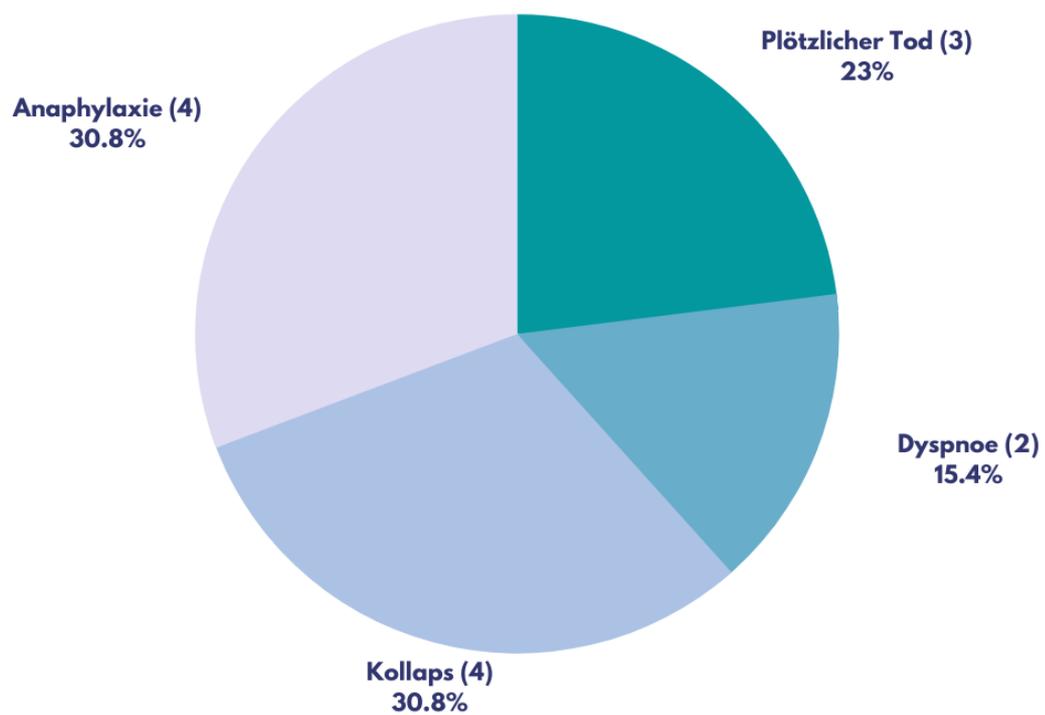


Abb. 19 Art der schweren Nebenwirkungen aus dreizehn Fällen

4.8. Dauer bis zur Entstehung der Nebenwirkung

In der Mehrzahl der Fälle wurde die Entstehung der Nebenwirkung binnen 24 bzw. 48 Stunden beobachtet (in jeweils 38,8 % der Fälle). In 16,3 % der Fälle dauerte es bis zu einer Woche bis die Nebenwirkung auftrat und in 6,1% der Fälle wurde die Entstehung der Nebenwirkung binnen 2 Monaten beobachtet. In den Fällen, in denen die Katzen plötzlich verstarben, trat dies in unmittelbarem zeitlichen Zusammenhang mit der subkutanen Injektion des Allergens ein.

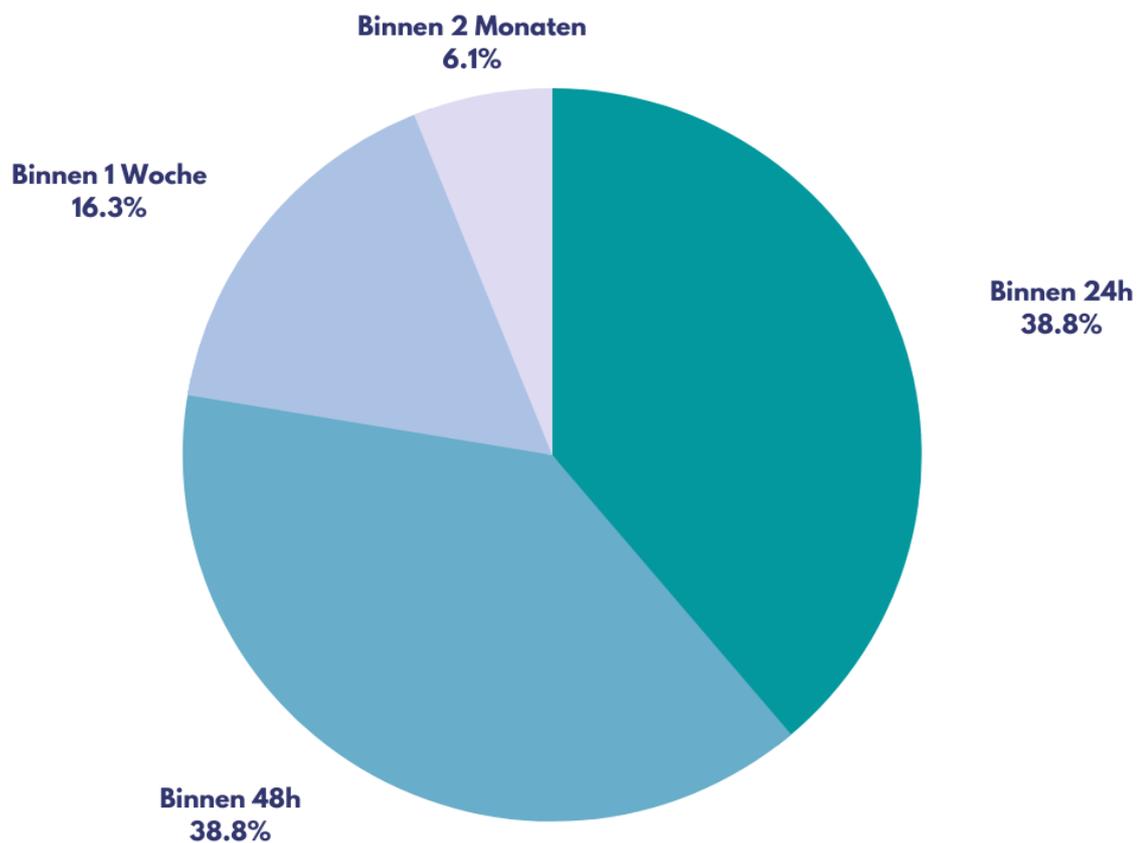


Abb. 20 Dauer bis zur Entstehung der NW

5. Diskussion

Nach bestem Wissen der Autorin stellt diese Studie den ersten Versuch dar, Nebenwirkungen der SCIT bei Katzen zu erheben und zu dokumentieren, indem eine große Anzahl von SpezialistInnen in Veterinärdermatologie und praktischen TierärztInnen mit besonderem Interesse an Veterinärdermatologie befragt wurde. Bereits im Jahre 1987 wurden in der Humanmedizin neben der positiven Wirkungen der Immuntherapie auch lokale oder systemische Nebenwirkungen und selten auch tödliche Folgen der Immuntherapie beschrieben (Lockey et al. 1987, Reid et al. 1993). Beim Menschen sind lokale Reaktionen auf ASIT durch Erytheme, Schwellungen und Juckreiz gekennzeichnet und treten typischerweise innerhalb von Stunden nach der Injektion auf (Nelson et al. 1986). Die häufigsten systemischen Reaktionen waren Rhinitis, Asthma und Anaphylaxie (Nettis et al. 2002), typischerweise innerhalb von 30 Minuten nach der Injektion des Allergenextrakts (Reid et al. 1993, Tinkelman et al. 1995). Daher sollten Patienten 20 Minuten bzw. Hochrisikopatienten 30 Minuten nach der Injektion in der Arztpraxis verbleiben und beobachtet werden (Reid et al. 1993). ASIT bei Menschen besteht aus einer Induktionsphase mit steigenden Allergendosen, gefolgt von einer Erhaltungsphase über 3–5 Jahre, um eine Toleranz auf dem höchstmöglichen Sicherheitsniveau zu erreichen. Unerwünschte Nebenwirkungen treten meist während der Induktionsphase auf. Dazu gehören lokale Reaktionen und systemische Anaphylaxie. Diese unerwünschten Nebenwirkungen treten sowohl bei Erwachsenen (Calderón et al. 2017) als auch bei Kindern (Rodríguez del Río et al. 2017) auf und sind bei der SCIT häufiger als bei der SLIT (Mueller et al. 2018). Die häufigste unerwünschte Nebenwirkung von SCIT bei Hunden ist eine Zunahme an Juckreiz (Loewenstein und Mueller 2009). In einer Placebo-kontrollierten Blindstudie litten drei von 27 mit Aluminium Präzipitat-Allergenen behandelten Hunden und zwei von 24 mit aluminiumhaltigem Placebo behandelten Hunden an generalisiertem Juckreiz. (Willemsse 1994). Im Zuge dieser Studie wurden keine anderen Adjuvantien außer der oben erwähnten verwendet. Dies deutet darauf hin, dass zumindest ein Teil des Juckreizes auf das aluminiumhydroxidhaltige Adjuvans zurückzuführen sein könnte. Über systemische Reaktionen wird bei etwa 1 % der Hunde berichtet. Diese umfassen Schwäche, Depression, Ängstlichkeit, Schläfrigkeit, Hecheln, Hyperaktivität, Durchfall, Erbrechen, Urtikaria/Angioödem, Kollaps und Anaphylaxie. Bei Katzen und Pferden gibt es nur wenige

Daten über die Inzidenz von unerwünschten Nebenwirkungen. Jedoch gibt es Berichte über tödliche Anaphylaxie bei einer kleinen Anzahl von Katzen (Loewenstein und Mueller 2009). In einer kleinen Studie über RIT entwickelten zwei von vier Katzen eine Woche nach der Injektion leichten Juckreiz und eine Hautschwellung am dorsalen Hals (Power 2000). Laut Literatur sind lokale Reaktionen an der Injektionsstelle bei Hunden, Katzen und Pferden selten und erfordern normalerweise keine Änderung des Behandlungsprotokolls (Rosenkrantz et. al 1998, Rosser 1998, Power 2000). Aus der Literaturrecherche ergibt sich, dass milde Nebenwirkungen wie, lokale Injektionsstellenreaktionen, eine Zunahme des Juckreizes, Vomitus, Diarrhoe und ebenso schwere Nebenwirkungen wie, Dyspnoe, Kollaps, Anaphylaxie und plötzliche Todesfälle nach der Anwendung von SCIT, selten sind, bzw. es nur wenige Daten diesbezüglich gibt. Besonders bei der Katze sind diese Daten nur sehr limitiert vorhanden. Die Hypothese dieser Fragebogenstudie/Diplomarbeit war daher, dass die Frequenz der berichteten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit SCIT bei Katzen sehr niedrig sein wird. Überraschenderweise gaben jedoch 43 (37,1 %) der 116 TierärztInnen an, bei Katzen Nebenwirkungen nach der Verabreichung von SCIT beobachtet zu haben. Einige dieser TierärztInnen beobachteten sogar mehr als nur eine NW. Insgesamt wurde 55 Mal von leichten Nebenwirkungen berichtet. Die am häufigsten beobachtete leichte Nebenwirkung war eine Zunahme an Juckreiz nach der Verabreichung von SCIT. Über diese wurde von 33 TierärztInnen berichtet. Gefolgt von Vomitus und Diarrhö, welche von 12 Tierärzten beobachtet wurden. Außerdem berichteten zehn TierärztInnen über lokale Reaktionen an der Injektionsstelle der SCIT.

Die prozentuelle Anzahl der TierärztInnen, welche über NW nach SCIT berichtet haben, ist überraschend hoch, jedoch sagt dies aufgrund des Studiendesigns nichts über die reale Frequenz der NW nach SCIT aus, da eine gesamte Zahl der desensibilisierten Katzen von den gesamten 116 TeilnehmerInnen unbekannt ist. Die genaue Frequenz der NW nach SCIT konnte wegen der Anonymität der UmfrageteilnehmerInnen auch im Nachhinein nicht eruiert werden. Interessanterweise wurde in 13 Fällen schwere Nebenwirkung nach der Verabreichung von SCIT beobachtet. In diesen Fällen konnten die TierärztInnen genaue Angaben über die exakte Anzahl der betroffenen Patienten machen. Nach der Therapie zeigten zwei Katzen Dyspnoe, vier Katzen kollabierten, vier Katzen reagierten mit Anaphylaxie und drei Katzen verstarben plötzlich nach der subkutanen Injektion der Allergene. Dies ist auch nicht überraschend, denn

schwere Nebenwirkungen stellen meistens einen enormen Stress für den Besitzer und den Tierarzt dar und werden deshalb einfach in Erinnerung bleiben. Zudem werden schwere Nebenwirkungen häufiger genau dokumentiert, was ebenfalls zu genaueren Angaben auch retrospektiv führen kann.

Keine/r der UmfrageteilnehmerInnen konnte über ein FISS als Nebenwirkung der SCIT berichten, obwohl ein/e Tierarzt/-ärztin ein FISS vermutete. Jedoch wurde dieses nicht histopathologisch bestätigt.

Beim Hund ist die häufigste unerwünschte Nebenwirkung von SCIT eine Zunahme an Juckreiz (Loewenstein und Mueller 2009). Die Umfrage, welche im Zuge dieser Diplomarbeit durchgeführt wurde, ergab, dass 33 der 116 TierärztInnen von einer Zunahme an Juckreiz direkt nach SCIT Injektionen berichteten, somit stellt die Zunahme an Juckreiz nach SCIT ebenso bei der Katze, die am häufigsten beobachtete Nebenwirkung nach SCIT dar. Über systemische Nebenwirkungen wie Vomitus und Diarrhö berichteten 12 (10,3 %) der 116 befragten Tierärzte, was allerdings auch nicht der realen Frequenz der SCIT bei den Katzen entspricht, da die Teilnehmer der Fragebogenstudie unterschiedliche und eine unbekannte Anzahl an Katzen behandelt hatten. In der Literatur wird über systemische Reaktionen wie Schwäche, Depression, Ängstlichkeit, Schläfrigkeit, Hecheln, Hyperaktivität, Durchfall, Erbrechen, Urtikaria/Angioödem, Kollaps und Anaphylaxie nach SCIT bei etwa 1 % der Hunde berichtet (Loewenstein und Mueller 2009).

Zehn der im Zuge dieser Fragebogenstudie befragten 116 TierärztInnen berichteten über lokale Reaktionen an der Injektionsstelle. Laut Literatur sind lokale Reaktionen an der Injektionsstelle bei Hunden, Katzen und Pferden selten (Rosenkrantz et. al 1998, Rosser 1998, Power 2000). In einer kleinen Studie über RIT entwickelten zwei von vier Katzen eine Woche nach der Injektion eine Hautschwellung am dorsalen Hals (Power 2000).

Den Ergebnissen der vorliegenden Fragebogenstudie zufolge haben 8,6 % der TierärztInnen lokale Reaktionen an der Injektionsstelle nach SCIT beobachtet. Die potentiellen Reaktionen im Bereich der Injektionsstellen waren von besonderem Interesse im Zuge dieser Diplomarbeit. Es ist bekannt, dass bei Katzen die schwerwiegendsten unerwünschten Nebenwirkungen nach Impfungen, das Auftreten von lokal invasiven Sarkomen (meist Fibrosarkome), so genannte "feline injection-site sarcomas" sind. Diese entwickeln sich an Stellen, an denen zuvor geimpft oder injiziert wurde. Sie weisen Merkmale auf, die sich von denen der Fibrosarkome in anderen

Bereichen unterscheiden und verhalten sich aggressiver. Die Rate der Metastasierung liegt zwischen zehn und 28 % (Hartmann et al. 2015). Die Pathogenese dieser Sarkome ist noch nicht endgültig geklärt. Allerdings werden chronische Entzündungsreaktionen als Auslöser für die spätere bösartige Transformation in Erwägung gezogen. Injektionen von lang wirkenden Medikamenten (wie Glukokortikoide und andere) wurden mit der Entstehung von Sarkomen in Verbindung gebracht. Adjuvantierte Impfstoffe induzieren intensive lokale Entzündungen und scheinen daher besonders mit der Entwicklung von FISS in Verbindung zu stehen (Hartmann et al. 2015). Da im Zuge der subkutanen Allergenspezifischen Immuntherapie adjuvantierte Allergenextrakte wiederholt subkutan injiziert werden, ist die Überlegung gerechtfertigt, dass auch diese Art der Therapie möglicherweise zur Entstehung von FISSs beitragen könnte. Aus diesem Grund wurden die TeilnehmerInnen der Umfrage gefragt, ob die Entstehung eines FISS nach SCIT beobachtet wurde. Interessanterweise konnte keiner der TierärztInnen ein FISS nach SCIT anhand der klinischen und histopathologischen Merkmale nachweisen. Obwohl ein/e Tierarzt/-ärztin ein FISS vermutete. Jedoch wurde dieses nicht histopathologisch bestätigt. Über schwere Nebenwirkungen wie Anaphylaxie nach SCIT wird in der Humanmedizin berichtet. Diese treten meist während der Induktionsphase auf (Calderón et al. 2017). Beim Hund treten anaphylaktische Reaktionen nach SCIT selten auf, sind aber möglich (Mueller et al. 2018). Den Ergebnissen der im Zuge dieser Diplomarbeit durchgeführten Umfrage zufolge, wurde Anaphylaxie bei vier Katzen nach SCIT beobachtet. Weitere schwere Nebenwirkungen waren Dyspnoe, beobachtet bei zwei Katzen nach der Verabreichung von SCIT und Kollaps, über welchen bei 4 Katzen berichtet wurde. Bedauerlicherweise wurden auch plötzliche Todesfälle beschrieben. Drei Katzen starben laut der Umfrage in unmittelbarem zeitlichen Zusammenhang mit der subkutanen Injektion der allergenspezifischen Immuntherapie.

Über solch schwere Nebenwirkungen der SCIT bei der Katze wurde in der Literatur lediglich von einem Autor berichtet. Es wurde bereits in einer Publikation über anaphylaktische Reaktionen mit Todesfolge bei einer geringen Anzahl von Katzen nach SCIT (Loewenstein und Mueller 2009) berichtet.

In der Humanmedizin wurden ebenfalls, auch wenn selten, tödliche Folgen der Immuntherapie beschrieben (Lockey et al. 1987, Reid et al. 1993). In unserer retrospektiven Studie wurde festgestellt, dass sowohl leichte als auch schwere Nebenwirkungen nach SCIT bei Katzen auftreten können. Leider war es aufgrund des Aufbaus der Umfrage und der Anonymität der

TeilnehmerInnen nicht möglich Rückschlüsse darauf zu machen, ob die Katzen, welche mit schweren Nebenwirkungen auf SCIT reagierten, asthmatische Katzen oder Katzen mit FASS waren. Die genaue Prävalenz der Nebenwirkungen nach SCIT bei Katzen mit FAS sollte in einer prospektiven Studie untersucht werden.

Außerdem stellt sich die Frage, ob Adjuvantien eine Rolle bezüglich Schwere und Häufigkeit von Nebenwirkungen bei diesen Katzen spielen. Die Ergebnisse der placebokontrollierten Blindstudie von Willemsse (1994) deuten darauf hin, dass zumindest ein Teil des Juckreizes nach SCIT bei Hunden auf das Aluminium enthaltende Adjuvans zurückzuführen sein könnte. Im Zuge der Umfrage wurde erhoben, dass 25 % der TierärztInnen aluminiumhydroxidhaltige Adjuvantien für SCIT verwendeten. Neun dieser TierärztInnen gaben an Nebenwirkungen nach SCIT bei Katzen beobachtet zu haben. Sieben davon berichteten über eine Zunahme des Juckreizes. Zwei dieser TierärztInnen gaben an sowohl eine Zunahme an Juckreiz als auch eine lokale Reaktion an der Injektionsstelle im Sinne einer Schwellung, Erythem, Ödem oder Hautnekrose beobachtet zu haben. Ebenso 25 % der UmfrageteilnehmerInnen gaben an destilliertes Wasser als Adjuvans verwendet zu haben. Von diesen beobachteten 17 Nebenwirkungen nach SCIT. Fünfzehn dieser TierärztInnen gaben an eine Zunahme des Juckreizes beobachtet zu haben. Zwei TierärztInnen berichteten sowohl über eine Zunahme an Juckreiz als auch über eine lokale Reaktion an der Injektionsstelle im Sinne einer Schwellung, Erythem, Ödem oder Hautnekrose. Dies bedeutet, dass im Zuge dieser Umfrage mehr TierärztInnen, welche destilliertes Wasser als Adjuvans verwendeten über Nebenwirkungen nach SCIT berichteten, als TierärztInnen die Aluminiumhydroxid als Adjuvans verwendeten. Ob die beobachteten Nebenwirkungen auf das enthaltene Aluminiumhydroxid zurückzuführen sind, ist jedoch trotzdem nicht ausgeschlossen. Glycerin wurde von 6,9 % der UmfrageteilnehmerInnen verwendet. Hierbei ist anzumerken, dass Glycerin eher im Zuge der SLIT als bei der SCIT Anwendung findet.

Schließlich stellt sich die Frage, ob die Art der Verabreichung (subkutane Injektionen) besonders in Anbetracht der möglichen Entstehung eines felinen Injektionsstellen assoziierten Sarkoms an Injektionsstellen, geändert werden sollte. Keine/r der TeilnehmerInnen der Umfrage konnte über ein FISS als Nebenwirkung der SCIT berichten, dies bedeutet jedoch nicht, dass man das FISS als potentielle Nebenwirkung der SCIT ausschließen kann. Alternative Applikationsarten wie die sublinguale Immuntherapie könnten in Zukunft vermehrt

Anwendung finden und somit das Restrisiko der Entstehung eines FISS als Folge einer subkutanen Injektion gänzlich ausschließen. In der neueren Studie von Foj, welche die Anwendung der SLIT bei 22 Katzen untersuchte, wurde über keine unerwünschten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von SLIT berichtet (Foj et al. 2021). Eine weitere Alternative zu SCIT stellt die intralymphatische Immuntherapie dar. In einer Studie von Timm über die intralymphatische Immuntherapie mit aluminiumhydroxidhaltigen Allergenen bei Hunden, wurde eine vergleichbare Wirksamkeit wie bei der konventionellen Immuntherapie festgestellt (Timm et al. 2018). Bei menschlichen Patienten wurde mit ILIT bessere klinische Erfolge erzielt als mit SCIT (Graf et al. 2014). In einer Studie von 2017 mit Menschen mit allergischer Rhinitis hielt die Wirkung der ILIT ein Jahr lang an, aber es wurden zwei anaphylaktische Episoden verzeichnet, was die Sicherheit von ILIT in Frage stellt (Lee et al. 2017).

Des Weiteren sind sowohl Doppelblindstudien als auch randomisierte Studien zur Bewertung der intralymphatischen Immuntherapie erforderlich. Darüber hinaus sind die langfristigen Auswirkungen der intralymphatischen Immuntherapie bei keiner Tierart bekannt (Mueller et al. 2018). Eine weitere vielversprechende alternative Applikationsform stellt die epikutane Immuntherapie dar. Die epikutane Verabreichung von Antigen hat sich bei der Behandlung von Gräserpollenallergien bei Erwachsenen als nützlich erwiesen (Senti et al. 2012b, Dioszeghy et al. 2014, Jones et al. 2017). Selbst bei den menschlichen Patienten mit einem hohen Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen wurden hauptsächlich lokale Reaktionen nach der Pflasterapplikation beobachtet (Mueller et al. 2018). Bis vor kurzem gab es keine Berichte über EPIT in der Veterinärmedizin. Bei der kürzlich präsentierten Studie von Pinto erzielten 13/15 Hunde einen Erfolg nach EPIT. Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen verzeichnet. Diese Pilotstudie unterstreicht das große Potenzial von EPIT als wirksame, gut verträgliche und sichere CAD Behandlung und rechtfertigt weitere Untersuchungen zu dieser neuartigen Therapie (Pinto et al. 2021). Ob diese Form der Immuntherapie bei Katzen praktikabel ist, ist jedoch fraglich. Den Hunden, welche an der Studie von Pinto teilgenommen haben, wurde im Zuge der EPIT drei Monate lang für jeweils zwölf Stunden wöchentlich Pflaster appliziert, welche sie gut tolerierten. Ob Katzen die Pflaster gleich gut tolerieren würden ist fraglich, da diese vermutlich irritiert wären und versuchen würden die Pflaster zu entfernen.

6. Konklusion

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in dieser retrospektiven fragebogengestützten Studie, in der SpezialistInnen in Veterinärdermatologie und praktische TierärztInnen mit besonderem Interesse an Veterinärdermatologie über Nebenwirkungen nach subkutaner allergenspezifischer Immuntherapie bei allergischen Katzen befragt wurden, zwar häufiger über leichte Nebenwirkungen berichtet wurde, jedoch hat sich gezeigt, dass auch schwere Nebenwirkungen wie Anaphylaxie, plötzlicher Kollaps und sogar Tod nach subkutaner allergenspezifischer Immuntherapie bei Katzen mit FAS von TierärztInnen beobachtet wurden.

7. Zusammenfassung

Über die Anwendung der allergenspezifischen Immuntherapie bei allergischen Katzen wird seit über 30 Jahren berichtet (Reedy 1982, McDougal 1986), die Daten über Nebenwirkungen der subkutanen allergenspezifischen Immuntherapie sind jedoch begrenzt. Das Ziel dieser Studie war es, TierärztInnen zu ihrer Anwendung der subkutanen allergenspezifischen Immuntherapie bei Katzen zu befragen und die spezifischen Nebenwirkungen zusammenzufassen. Ein Link für einen Online-Fragebogen wurde an TierärztInnen, die auf Veterinärdermatologie spezialisiert und/oder daran interessiert sind, geschickt. Der Fragebogen wurde anonym von 116 TierärztInnen 78 (67,2 %) davon SpezialistInnen und 38 (32,8 %) AllgemeinpraktikerInnen aus 22 Ländern und fünf Kontinenten ausgefüllt. 78 (67,2 %) TeilnehmerInnen verwendeten subkutane allergenspezifische Immuntherapie nur beim sogenannten Feline Allergic Skin Syndrom (Felines allergisches Hautsyndrom), und 38 (32,8 %) bei Feline Allergic Skin Syndrom und/oder felinem Asthma. Aluminiumhydroxid (25 %), destilliertes Wasser (25 %) und Glycerin (6,9 %) wurden als Adjuvantien verwendet; (43 %) der verwendeten Adjuvantien blieben unbekannt. Dreiundvierzig (37 %) der TeilnehmerInnen berichteten über Nebenwirkungen im Zusammenhang mit subkutaner allergenspezifischer Immuntherapie. Histopathologisch wurde kein felines Injektionsstellen-assoziiertes Sarkom bestätigt, obwohl ein/eine Tierarzt/ärztin ein felines Injektionsstellen-assoziiertes Sarkom vermutete. Leichte berichtete Nebenwirkungen waren: Die Zunahme von Juckreiz von 33, Erbrechen/Durchfall von zwölf und lokale Injektionsreaktion von zehn TierärztInnen. Interessanterweise wurden folgende schwere Nebenwirkungen beobachtet: Plötzlicher Tod wurde bei drei, Kollaps bei vier, Dyspnoe bei zwei und Anaphylaxie bei vier Katzen beobachtet. Das Auftreten akuter Nebenwirkungen nach subkutaner allergenspezifischer Immuntherapie wurde in 38,8 % der Fälle innerhalb von 24 Stunden, in 38,8 % innerhalb von 48 Stunden, in 16,3 % zwischen einem Tag und einer Woche und in 6,1 % der Fälle innerhalb von zwei Wochen – zwei Monaten beobachtet. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass, obwohl über kein bestätigtes felines Injektionsstellen-assoziiertes Sarkom nach subkutaner allergenspezifischer Immuntherapie berichtet wurde, TierärztInnen von schweren Nebenwirkungen wie Anaphylaxie, plötzlichem Kollaps und sogar Tod von Katzen nach der Verabreichung von subkutaner allergenspezifischer Immuntherapie berichteten. In der vorliegenden Arbeit wurde die

Gesamtzahl der Injektionen/Tiere nicht erhoben, daher kann auch der Prozentsatz der schweren Reaktionen in Bezug auf tatsächlich verabreichte Injektionen nicht dargestellt werden. Dies sollte in zukünftigen, idealerweise prospektiven, Studien noch erhoben werden.

8. Summary

The use of allergen-specific immunotherapy in allergic cats has been reported for over 30 years (Reedy 1982, McDougal 1986), but data on adverse events of subcutaneous allergen-specific immunotherapy is limited. The purpose of this study was to survey veterinarians on their use of subcutaneous allergen-specific immunotherapy in cats and to summarize the specific adverse events of subcutaneous allergen-specific immunotherapy. A link for an online questionnaire was sent to veterinarians specialized in and/or particularly interested in veterinary dermatology. The questionnaire was completed anonymously by 116 veterinarians. 78 (67.2 %) of whom were specialists and 38 (32.8 %) of whom were general practitioners from 22 countries and five continents. 78 (67.2 %) participants used subcutaneous allergen-specific immunotherapy only for cats with Feline Allergic Skin Syndrome and 38 (32.8 %) for Feline Allergic Skin Syndrome and/or feline asthma. Aluminum hydroxide (25 %), distilled water (25 %) and glycerol (6.9 %) were used as adjuvants; (43 %) remained unknown. Forty-three (37 %) participants reported adverse events associated with subcutaneous allergen-specific immunotherapy. No feline injection site-associated sarcoma was confirmed histopathologically, although one veterinarian suspected feline injection site-associated sarcoma. Mild reported adverse events were: Increase in pruritus in 33, vomiting/diarrhea by twelve, and local injection reaction in ten occasions. Interestingly, the following severe adverse events were observed: Sudden death was observed in three, collapse in four, dyspnea in two, and anaphylaxis in four cats. The occurrence of acute adverse events after subcutaneous allergen-specific immunotherapy was observed by 38.8 % within 24 hours, in 38.8 % within 48 hours, in 16.3 % between one day and one week, and by 6.1 % of the survey participants within two weeks to two months. In conclusion, although no confirmed feline injection site-associated sarcoma was reported after subcutaneous allergen-specific immunotherapy, veterinarians reported severe adverse events such as anaphylaxis, sudden collapse, and even death in cats after subcutaneous allergen-specific immunotherapy administration.

9. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACVD	American College of Veterinary Dermatology
AIT	Allergen Immuntherapie
AD	Atopische Erkrankungen des Menschen
ASIS	Allergenspezifischer IgE-Serologie-Test
ASIT	Allergen Spezifische Immuntherapie
CAD	Canine Atopische Dermatitis
Dr. med. vet.	<i>Doctor medicinae veterinariae</i>
ECVD	European College of Veterinary Dermatology
EKH	Europäisch Kurzhaar
ELISA	Festphasen-Anti-IgE-Immunsorbent-Assay
EPIT	Epikutane Immuntherapie
ESAVS	European School for Advanced Veterinary Studies
ESVD	European Society of Veterinary Dermatology
FAS	Felines Atopische Syndrom
FASS	Felines Atopische Hautsyndrom
FISS	Injektionsstellen-assoziiertes Fibrosarkom
IDT	Intradermaler Test
Ig	Immunoglobulin
ILIT	Intralymphatische Immuntherapie
Mag. med. vet.	<i>Magister/Magistra medicinae veterinariae</i>
NW	Nebenwirkungen
pVAS	Pruritus Visual Analog Scale
RIT	Rush Immuntherapie
SCIT	Subkutane Allergenspezifische Immuntherapie
SCORFAD	SCORing Feline Allergic Dermatitis
SLIT	Sublinguale Allergenspezifische Immuntherapie
TAT	Translokationssequenz
UK	United Kingdom
VD	Veterinärdermatologie

10. Literaturverzeichnis

Akdis CA, Akdis M. 2015. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens. *World Allergy Organization Journal*, 8:17.

Austel M, Hensel P, Jackson D, Vidyashankar A, Zhao Y, Medleau L. 2006. Evaluation of three different histamine concentrations in intradermal testing of normal cats and attempted determination of „irritant“ threshold concentrations for 48 allergens. *Veterinary Dermatology*, 17(3):189–194.

Bettenay S. 1998. Response to hyposensitization in 29 atopic cats: volume 3. In: Kwochka, Willemsse KW, Tscharnner T, Hrsg. *Proceedings of the Third World Congress of Veterinary Dermatology*, Endinburgh, Scotland. Oxford: Butterworth Heinemann, 517–518.

Bexley J, Hogg JE, Hammerberg B, Halliwell REW. 2009. Levels of house dust mite-specific serum immunoglobulin E (IgE) in different cat populations using a monoclonal based anti-IgE enzyme-linked immunosorbent assay: House dust mite-specific IgE in cats. *Veterinary Dermatology*, 20(5–6):562–568.

Calderón MA, Vidal C, Rodríguez del Río P, Just J, Pfaar O, Tabar AI, Sánchez-Machín I, Bubel P, Borja J, Eberle P, et al. 2017. European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): a real-life clinical assessment. *Allergy*, 72(3):462–472.

Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Blaiss M, Bonini S, Bousquet J, Calderón M, Compalati E, Durham SR, et al. 2014. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organization Journal*, 7:6.

Chang C-H, Lee-Fowler TM, DeClue AE, Cohn LA, Robinson KL, Reinero CR. 2011. The impact of oral versus inhaled glucocorticoids on allergen specific IgE testing in experimentally asthmatic cats. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 144(3–4):437–441.

Choi J-S, Ryu H-R, Yoon C-H, Kim J-H, Baek J-O, Roh J-Y, Lee J-R. 2015. Treatment of Patients with Refractory Atopic Dermatitis Sensitized to House Dust Mites by Using Sublingual Allergen Immunotherapy. *Annals of Dermatology*, 27(1):82.

Cox LS, Linnemann DL, Nolte H, Weldon D, Finegold I, Nelson HS. 2006. Sublingual immunotherapy: A comprehensive review. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 117(5):1021–1035.

DeBoer DJ. 2017. The future of immunotherapy for canine atopic dermatitis: a review.

Veterinary Dermatology, 28(1):25-e6.

DeBoer DJ, Verbrugge M, Morris M. 2016. Clinical and immunological responses of dust mite sensitive, atopic dogs to treatment with sublingual immunotherapy (SLIT). *Veterinary Dermatology*, 27(2):82-e24.

Dioszeghy V, Mondoulet L, Dhelft V, Ligouis M, Puteaux E, Dupont C, Benhamou P -H. 2014. The regulatory T cells induction by epicutaneous immunotherapy is sustained and mediates long-term protection from eosinophilic disorders in peanut-sensitized mice. *Clinical & Experimental Allergy*, 44(6):867–881.

Foj R, Carrasco I, Clemente F, Scarpella F, Calvet A, Prats A, Vivancos S, Brazis P, Puigdemont A. 2021. Clinical efficacy of sublingual allergen-specific immunotherapy in 22 cats with atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 32(1):67.

Ganz EC, Griffin CE, Keys DA, Flatgard TA. 2012. Evaluation of methylprednisolone and triamcinolone for the induction and maintenance treatment of pruritus in allergic cats: a double-blinded, randomized, prospective study: Treatment of pruritus in allergic cats. *Veterinary Dermatology*, 23(5):387-e72.

Gentry CM, Messinger L. 2016. Comparison of intradermal and percutaneous testing to histamine, saline and nine allergens in healthy adult cats. *Veterinary Dermatology*, 27(5):370.

Graf N, Dinkel B, Rose H, Hothorn LA, Gerhard D, Johansen P, Kundig TM, Klimek L, Senti G. 2014. A critical appraisal of analyzing nasal provocation test results in allergen immunotherapy trials. *Rhinology journal*, 52(2):137–141.

Griffin CE, Hillier A. 2001. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXIV): allergen-specific immunotherapy. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81(3–4):363–383.

Halliwell R. 1997. Efficacy of hyposensitization in feline allergic diseases based upon results of in vitro testing for allergen-specific immunoglobulin E. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 33(3):282–288.

Halliwell R, Pucheu-Haston CM, Olivry T, Prost C, Jackson H, Banovic F, Nuttall T, Santoro D, Bizikova P, Mueller RS. 2021. Feline allergic diseases: introduction and proposed nomenclature. *Veterinary Dermatology*, 32(1):8.

Hartmann K, Day MJ, Thiry E, Lloret A, Frymus T, Addie D, Boucraut-Baralon C, Egberink

H, Gruffydd-Jones T, Horzinek MC, et al. 2015. Feline injection-site sarcoma: ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 17(7):606–613.

Harvey SM, Laurie S, Hilton K, Khan DA. 2004. Safety of rush immunotherapy to multiple aeroallergens in an adult population. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 92(4):414–419.

Heeringa JJ, McKenzie CI, Varese N, Hew M, Bakx ATCM, Aui PM, Rolland JM, O’Hehir RE, Zelm MC. 2020. Induction of IgG₂ and IgG₄ B-cell memory following sublingual immunotherapy for ryegrass pollen allergy. *Allergy*, 75(5):1121–1132.

Hou C-C, Griffin CE, Hill PB. 2008. *Dermatophagoides farinae* -specific IgG responses in atopic dogs undergoing allergen-specific immunotherapy with aqueous vaccines. *Veterinary Dermatology*, 19(4):215–220.

Hylander T, Latif L, Petersson-Westin U, Cardell LO. 2013. Intralymphatic allergen-specific immunotherapy: An effective and safe alternative treatment route for pollen-induced allergic rhinitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 131(2):412–420.

Jones S, Bloom P. 2021. Rush immunotherapy in two cats with atopic skin syndrome. *Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports*, 7(1):205511692110233.

Jones SM, Sicherer SH, Burks AW, Leung DYM, Lindblad RW, Dawson P, Henning AK, Berin MC, Chiang D, Vickery BP, et al. 2017. Epicutaneous immunotherapy for the treatment of peanut allergy in children and young adults. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 139(4):1242-1252.e9.

Juillard GJF, Bubbers JE. 1983. Experimental Intralymphatic Immunotherapy (ILI) of Canine Allergic Disease. In: Federation Proceedings of the 67th Annual Meeting of the American Society of Experimental Biology, 42:441.

Kadoya-Minegishi M, Park S, Sekiguchi M, Nishifuji K, Momoi Y, Iwasaki T. 2002. The use of fluorescein as a contrast medium to enhance intradermal skin tests in cats. *Australian Veterinary Journal*, 80(11):702–703.

Kwochka KW. 1996. Advances in veterinary dermatology: volume 3. In: Proceedings of the third World Congress of Veterinary Dermatology, Edinburgh, Scotland, 11-14 September, 1996. Oxford: Butterworth Heinemann.

- Lee SP, Choi SJ, Joe E, Lee SM, Lee MW, Shim JW, Kim YJ, Kyung SY, Park J-W, Jeong SH, et al. 2017. A Pilot Study of Intralymphatic Immunotherapy for House Dust Mite, Cat, and Dog Allergies. *Allergy, Asthma & Immunology Research*, 9(3):272.
- Lee-Fowler TM, Cohn LA, DeClue AE, Spinka CM, Reinero CR. 2009. Evaluation of subcutaneous versus mucosal (intranasal) allergen-specific rush immunotherapy in experimental feline asthma. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 129(1–2):49–56.
- Lockey R, Benedict L, Turkeltaub P, Bukantz S. 1987. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 79(4):660–677.
- Loewenstein C, Mueller RS. 2009. A review of allergen-specific immunotherapy in human and veterinary medicine. *Veterinary Dermatology*, 20(2):84–98.
- Loewenstein C, Mueller RS. 2009. A review of allergen-specific immunotherapy in human and veterinary medicine. *Veterinary Dermatology*, 20(2):84–98.
- McDougal BJ. 1986. Allergy testing and hyposensitization for 3 common feline dermatoses. *Modern Vet Pract*, 67: 629–633.
- Moriello KA. 2001. Feline atopy in three littermates: Feline atopy in three littermates. *Veterinary Dermatology*, 12(3):177–181.
- Mueller RS. 2019. Update on Allergen Immunotherapy. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 49(1):1–7.
- Mueller RS, Bettenay SV. 2001. Evaluation of the safety of an abbreviated course of injections of allergen extracts (rush immunotherapy) for the treatment of dogs with atopic dermatitis. *American Journal of Veterinary Research*, 62(3):307–310.
- Mueller RS, Fieseler KV, Zabel S, Rosychuk RAW. 2004. Conventional and rush immunotherapy in canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 15(s1):4–4.
- Mueller RS, Jensen-Jarolim E, Roth-Walter F, Marti E, Janda J, Seida AA, DeBoer D. 2018. Allergen immunotherapy in people, dogs, cats and horses – differences, similarities and research needs. *Allergy*, 73(10):1989–1999.
- Mueller RS, Nuttall T, Prost C, Schulz B, Bizikova P. 2021. Treatment of the feline atopic syndrome – a systematic review. *Veterinary Dermatology*, 32(1):43.

Nelson BL, Dupont LA, Reid MJ. 1986. Prospective survey of local and systemic reactions to immunotherapy with pollen extracts. *Annals of Allergy*, 56(4):331–334.

Nettis E, Giordano D, Pannofino A, Ferrannini A, Tursi A. 2002. Safety of inhalant allergen immunotherapy with mass units-standardized extracts: Safety of inhalant allergen immunotherapy. *Clinical & Experimental Allergy*, 32(12):1745–1749.

Noli C, Matricoti I, Schievano C. 2019a. A double-blinded, randomized, methylprednisolone-controlled study on the efficacy of oclacitinib in the management of pruritus in cats with nonflea nonfood-induced hypersensitivity dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 30(2):110-e30.

Noli C, della Valle MF, Miolo A, Medori C, Schievano C, The Skinalia Clinical Research Group, Balletti E, Beccati M, Bomben L, Cerqua A, et al. 2019b. Effect of dietary supplementation with ultramicrozoned palmitoylethanolamide in maintaining remission in cats with nonflea hypersensitivity dermatitis: a double-blind, multicentre, randomized, placebo-controlled study. *Veterinary Dermatology*, 30(5):387.

Olivry T, Hill PB. 2001. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (VIII): is the epidermal lipid barrier defective? *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81(3–4):215–218.

Peters S. 2016. Krankheitsbilder und typische Verteilungsmuster. In: Peters S, Hrsg. *Dermatologie-Atlas Katze*. Erste Aufl. Stuttgart: Georg-Thieme-Verlag. 15.

Pinto M, Marto J, Ramino-Lluch L, Fernandes B, Bizarro A, Pereira H, Schmidt V, Morais Almeida M, Braz B, Mafalda Lourenco A. 2021. Epicutaneous immunotherapy as a novel route of allergen administration in dogs with atopic dermatitis: a proof of concept study. In: *Proceedings of the 32th European Veterinary Dermatology Congress*.

Power HT. 2000. Why do owners discontinue immunotherapy? *Veterinary Dermatology*, 11:14.

Prost C. 1992. Atopy in the cat: 28 cases. In: *Proceedings of the Second World Congress of Veterinary Dermatology*. Montreal Quebec, Canada.

Prost C. 2004. P-45 Treatment of allergic feline asthma with allergen avoidance and specific immunotherapy: 20 cats. *Veterinary Dermatology*, 15(s1):55–55.

Ravens PA, Xu BJ, Vogelnest LJ. 2014. Feline atopic dermatitis: a retrospective study of 45 cases (2001-2012). *Veterinary Dermatology*, 25(2):95-e28.

Reid M, Lockey R, Turkeltaub P, Plattsmills T. 1993. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985–1989. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 92(1):6–15.

Reedy LM. 1982. Results of allergy testing and hyposensitization in selected feline skin deases. *J Am Animl Hosp Assoc*, 18: 618–623.

Reedy LM, Miller WH Jr, Willemse T. 1997. Immunotherapy. In: Reedy LM ed. *Allergic Skin Diseases of Dogs and Cats*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1997: 116–44.

Reinero C, Lee-Fowler T, Chang C-H, Cohn L, DeClue A. 2012. Beneficial cross-protection of allergen-specific immunotherapy on airway eosinophilia using unrelated or a partial repertoire of allergen(s) implicated in experimental feline asthma. *The Veterinary Journal*, 192(3):412–416.

Rodríguez del Río P, Vidal C, Just J, Tabar AI, Sanchez-Machin I, Eberle P, Borja J, Bubel P, Pfaar O, Demoly P, et al. 2017. The European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): A paediatric assessment. *Pediatric Allergy and Immunology*, 28(1):60–70.

Roosje PJ, Thepen T, Rutten VPMG et al. 2000. Feline atopic dermatitis: a review. In: Thoday KL, Foil CS, Bond Reds. *Advances in Veterinary Dermatology*, Vol. 4. Malden: Blackwell Science, 2000: 178–87

Rosenkrantz WS, Griffin CE, Esch RE, Mullens BA. 1998. Responses in horses to intradermal challenge of insects and environmental allergens with specific immunotherapy. In: Kwochka KW, Willemse A, von Tscharner C, eds. *Advances in Veterinary Dermatology*. Oxford, UK: Butterworth Heinemann, 1998: 191–200.

Rosser EJ. 1998. Aqueous hyposensitization in the treatment of canine atopic dermatitis: a retrospective study of 100 cases. In: Kwochka KW, Willemse A, von Tscharner C, eds. *Advances in Veterinary Dermatology*, Vol. 3. Oxford, UK: Butterworth Heinemann, 1998: 169–76.

Santoro D, Pucheu-Haston CM, Prost C, Mueller RS, Jackson H. 2021. Clinical signs and diagnosis of feline atopic syndrome: detailed guidelines for a correct diagnosis. *Veterinary Dermatology*, 32(1):26.

Schleifer SG, Willemse T. 2003. Evaluation of skin test reactivity to environmental allergens in healthy cats and cats with atopic dermatitis. *American Journal of Veterinary Research*,

64(6):773–778.

Scholz FM, Burrows AK, Griffin CE, Muse R. 2017. Determination of threshold concentrations of plant pollens in intradermal testing using fluorescein in clinically healthy nonallergic cats. *Veterinary Dermatology*, 28(4):351-e78.

Senti G, Cramer R, Kuster D, Johansen P, Martinez-Gomez JM, Graf N, Steiner M, Hothorn LA, Grönlund H, Tivig C, et al. 2012a. Intralymphatic immunotherapy for cat allergy induces tolerance after only 3 injections. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 129(5):1290–1296.

Senti G, von Moos S, Tay F, Graf N, Sonderegger T, Johansen P, Kündig TM. 2012b. Epicutaneous allergen-specific immunotherapy ameliorates grass pollen-induced rhinoconjunctivitis: A double-blind, placebo-controlled dose escalation study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 129(1):128–135.

Timm K, Mueller RS, Nett-Mettler CS. 2018. Long-term effects of intralymphatic immunotherapy (ILIT) on canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 29(2):123-e49.

Tinkelman DG, Cole WQ, Tunno J. 1995. Immunotherapy: A one-year prospective study to evaluate risk factors of systemic reactions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 95(1):8–14.

Trimmer AM, Griffin CE, Boord MJ, Rosenkrantz WS. 2005. Rush allergen specific immunotherapy protocol in feline atopic dermatitis: a pilot study of four cats. *Veterinary Dermatology*, 16(5):324–329.

Trimmer AM, Griffin CE, Rosenkrantz WS. 2006. Feline Immunotherapy. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 21(3):157–161.

Willemsse A. 1994. Hyposensitization of dogs with atopic dermatitis based on the results of in vivo and in vitro (IgGd ELISA) diagnostic tests. In: *Proceedings of the Annual Meeting of the American Academy of Veterinary Dermatology and the American College of Veterinary Dermatology*. Charleston, SC, 1994:61.

Willemsse A, Van den Brom WE, Rijnberk A. 1984. Effect of hyposensitization on atopic dermatitis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 184(10):1277–1280.

Wisselink MA, Willemsse T. 2009. The efficacy of cyclosporine A in cats with presumed atopic dermatitis: A double blind, randomised prednisolone-controlled study. *The Veterinary*

Journal, 180(1):55–59.

11. Abbildungs-/ Tabellenverzeichnis

Abb. 1 Europäisch Kurzhaar (EKH) mit selbstinduzierten Exkorationen/Ulzera (Reaktionsmuster) im Kopf- und Halsbereich. Bildquelle: Dr. med. vet. Panakova	4
Abb. 2 EKH mit selbstinduzierten Exkorationen/Ulzera (Reaktionsmuster) im Kopf- und Halsbereich. Bildquelle: Dr. med. vet. Panakova.....	4
Abb. 3 EKH mit selbstinduzierten Exkorationen/Ulzera (Reaktionsmuster) im dorsalen Nackenbereich und im Bereich des cranialen Drittels des Rückens. Bildquelle: Dr. med. vet. Panakova.....	5
Abb. 4 EKH mit selbstinduzierter Alopezie und seltener Lichenifikation im Kopfbereich. Bildquelle: Dr. med. vet. Panakova	5
Abb. 5 EKH mit selbstinduzierter Alopezie im Halsbereich. Bildquelle: Dr. med. vet. Panakova.....	6
Abb. 6 EKH mit selbstinduzierter Alopezie und eosinophiler Plaque im Bereich des Ventrums. Bildquelle: Dr. med. vet. Panakova	6
Abb. 7 EKH mit selbstinduzierter Alopezie und eosinophiler Plaque im Bereich des Ventrums. Bildquelle: Dr. med. vet. Panakova	7
Abb. 8 EKH mit eosinophilem Granulom im Bereich der Zunge. Bildquelle: Dr. Panakova ...	7
Abb. 9 Schwere Form des indolenten Ulkus. Bildquelle: Dr. Panakova	8
Abb. 10 EKH mit linearem eosinophilem Granulom. Bildquelle: Dr. med. vet. Panakova	8
Abb. 11 Intradermal Test bei einer Katze. Bildquelle: Mag. med. vet. Skalova	11
Abb. 12 Dual feline pruritus Visual Analog Scale (pVAS) übernommen/adaptiert von: (Noli et al. 2019).	13
Abb. 13 Geographische Lokalisation	22
Abb. 14 Spezialisierungsgrad.....	23
Abb. 15 FASS vs. felines Asthma.....	24
Abb. 16 Adjuvantien	25
Abb. 17 Unerwünschte Nebenwirkungen	26
Abb. 18 Leichte Nebenwirkungen	27
Abb. 19 Art der schweren Nebenwirkungen aus dreizehn Fällen.....	28
Abb. 20 Dauer bis zur Entstehung der NW.....	29

Tabelle I: ASIT Injektionsschema (Trimmer et al. 2006) bei Verwendung von wasserlöslichen Allergenen 14

Tabelle II Vergleich verschiedener Applikationsrouten der ASIT bei Mensch und Hund übernommen/adaptiert von Mueller et al. 2018..... 19

12. Anhang

12.1 Fragebogen

Sehr geehrte Tierärztinnen und Tierärzte!

Mein Name ist Anna Zuzzi-Krebitz. Ich bin Studentin der Veterinärmedizin auf der Vetmed Uni Wien und hiermit möchte ich Sie gerne um Ihre Hilfe bitten. Durch das Ausfüllen dieses kurzen Fragebogens, würden Sie mir nicht nur ungemein bei der Realisierung meiner Diplomarbeit, betreut von Dr.med.vet. Lucia Panakova Dipl.ECVD, helfen, sondern tragen auch zum Wissen über die Häufigkeit möglicher Nebenwirkungen der subkutanen Allergen-Immuntherapie bei Katzen bei.

Die Teilnahme an dieser Umfrage ist anonym und dauert ca. 5-7 Minuten.

Häufigkeit der Entstehung spezifischer Nebenwirkungen nach Allergen Immuntherapie (AIT) bei der Katze

1. Sind Sie Tierarzt in einer Allgemeinpraxis/-klinik oder haben eine Spezialisierung in Veterinärdermatologie (Diplomate of a Veterinary College of Vet Derm, Fachtierarzt für Veterinärärdermatologie, Cert VD)?
 - Zertifizierte Spezialisierung in Veterinärdermatologie, tätig in (Land)
 - in der Praxis tätiger Tierarzt in (Land)

2. Wie lange praktizieren Sie schon in diesem Bereich?
 - weniger als 5 Jahre
 - mehr als 5 Jahre
 - mehr als 10 Jahre

3. Wie viele **NEUE** allergische Patienten (feline atopische Dermatitis und felines Asthma) behandeln Sie im Durchschnitt jährlich mit Allergen-Immuntherapie (AIT)?

- keine
- 1-3
- 3-6
- 6-10
- mehr als 10

3. Wenn Sie Allergen-Immuntherapie anwenden, welche Art von Adjuvantien verwenden Sie?

- Aluminiumhydroxid
- destilliertes Wasser
- Glycerin
- Ich weiß es nicht

Wenn Sie möchten, können Sie gerne den Hersteller auflisten.....

4. Haben Sie jemals Nebenwirkungen nach der Verabreichung von AIT bei Katzen bemerkt?

- Ja,.....x Mal in meiner Karriere
- Nein

5. Wenn ja, wählen Sie bitte unter den folgenden Punkten:

- Felines Injektionsstellen-assoziiertes Sarkom (histopathologisch nachgewiesen).....x Mal
- Vermutliches Felines Injektionsstellen-assoziiertes Sarkom (ohne histopathologischer Untersuchung).....x Mal
- Lokale Injektionsreaktion (z. B. Ödem, Erythem, Hautnekrose, Schwellung).....x Mal
- Zunahme des Juckreizes....x Mal
- Erbrechen/Durchfall....x Mal
- plötzlicher Kollaps.....x Mal
- Dyspnoe.....x Mal
- Anaphylaxie.....Mal
- Tod.....x Mal
- andere:.....x Mal

6. Wenn Sie bei einem AIT-Patienten ein Sarkom an der Injektionsstelle diagnostiziert haben, wie sicher sind Sie, dass es mit der AIT-Verabreichung im Zusammenhang steht?

nicht sicher (z. B. Injektionen wurden vom Besitzer vor Jahren verabreicht)

- 1
- 2
- 3

sehr sicher (z. B. ich habe die Injektion mehrere Wochen/Monate vor dem Auftreten des Sarkoms an dieser spezifischen Lokalisation getätigt)

7. Wie lange nach der AIT-Injektion trat die angeführte Nebenwirkung auf?

Falls weitere Nebenwirkungen auftraten, führen Sie sie bitte alle an.

a. Nebenwirkung:

- sofort nach der Injektion
- 1 Tag nach der Injektion
- nach mehr als 1 Tag, aber weniger als 1 Woche nach der Injektion
- 1 – 2 Wochen nach der Injektion
- zwischen 2 Wochen und 2 Monaten nach der Injektion
- nach mehr als 2 Monaten

b. Nebenwirkung:

- sofort nach der Injektion
- 1 Tag nach der Injektion
- nach mehr als 1 Tag, aber weniger als 1 Woche nach der Injektion
- 1 – 2 Wochen nach der Injektion
- zwischen 2 Wochen und 2 Monaten nach der Injektion
- nach mehr als 2 Monaten

c. Nebenwirkung:

- sofort nach der Injektion
- 1 Tag nach der Injektion
- nach mehr als 1 Tag, aber weniger als 1 Woche nach der Injektion
- 1 – 2 Wochen nach der Injektion
- zwischen 2 Wochen und 2 Monaten nach der Injektion
- nach mehr als 2 Monaten

9. Haben Sie jemals Katzen mit felinem Asthma mit AIT behandelt?

- Ja,x Mal
- Nein

Vielen herzlichen Dank für Ihre Teilnahme!