

Leishmaniosi Canina aggiornamenti su diagnosi e terapia. Parte II: terapia

RIASSUNTO

Dalla prima edizione delle linee guida sulla terapia della leishmaniosi canina a cura del Gruppo di Studio sulla Leishmaniosi Canina (GSLC), avvenuta nel 2008, sono stati pubblicati un discreto numero di lavori riguardanti la terapia di questa zoonosi. Nel presente articolo gli Autori passano in rassegna i lavori pubblicati sull'argomento negli ultimi tre anni. La novità più significativa emersa in questo periodo è stata la comparsa di lavori riguardanti la miltefosina, della quale sono stati pubblicati i risultati sull'efficacia clinica e parassitologica e sulla tollerabilità. Il farmaco, inoltre, è stato valutato in alcuni lavori in associazione con l'allopurinolo. Tra gli altri lavori passati in rassegna senza dubbio interessanti sono quelli riguardanti la valutazione d'efficacia a lungo termine dell'associazione antimoniales-allopurinolo, ed uno studio sull'efficacia dell'allopurinolo utilizzato in monoterapia, nel ripristino della risposta immune. In base alla scarsità di nuovi lavori comparativi sui farmaci anti-*Leishmania*, e allo stato attuale delle conoscenze, non si ritiene ci siano gli elementi per una modifica di quanto raccomandato nelle precedenti linee guida.

INTRODUZIONE

Le linee guida sulla terapia della leishmaniosi canina (LCan) prodotte nel 2008 dal Gruppo di Studio sulla Leishmaniosi Canina (GSLC) fanno riferimento a lavori bibliografici pubblicati su riviste internazionali fino agli inizi dell'anno 2008.¹ In virtù della continua pubblicazione di nuovi lavori concernenti la LCan, il GSLC, analogamente a quanto prodotto per le tematiche riguardanti la diagnosi, ha deciso di fornire un aggiornamento al medico veterinario sulle novità terapeutiche pubblicate in questi ultimi tre anni. La presente rassegna ha utilizzato gli stessi criteri di ricerca bibliografica utilizzati nelle linee guida del 2008: inserire nel motore di ricerca PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) le seguenti parole chiave (dog* OR canine) AND (drug OR treat* OR therap* OR efficac* OR effect* OR action* OR activit* OR against OR versus) AND (leishm* OR antileishm*) NOT vaccin*) e limitare la revisione degli articoli da marzo 2008 a marzo 2011.

RASSEGNA DEGLI STUDI PUBBLICATI NEL PERIODO MARZO 2008 - MARZO 2011

La ricerca ha consentito di selezionare 142 articoli, 25 dei quali sono stati considerati per la stesura del presente articolo perché direttamente o indirettamente inerenti la terapia della LCan. I rimanenti sono stati esclusi perché non riportavano alcuna notizia utile riguardante il trattamento terapeutico o perché riguardavano prove *in vitro*, non definitive e non applicabili nella pratica professionale. Prima di affrontare in dettaglio il contenuto è utile ricordare che molti degli articoli selezionati, sicuramente tutti interessanti dal punto di vista scientifico, continuano a mostrare i "limiti" già ricordati nelle precedenti linee guida, purtroppo ancora molto frequenti nella letteratura scientifica veterinaria internazionale.¹

¹ "Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 19/04/2011 ed accettato per la pubblicazione dopo revisione il 19/04/2011".

A CURA DEL GRUPPO DI STUDIO SULLA LEISHMANIOSI CANINA (G.S.L.C.)

Gaetano Oliva¹, Xavier Roura², Alberto Crotti³, Alessandra Fondati⁴, Luigi Gradoni⁵, George Lubas⁶, Michele Maroli⁷, Saverio Paltrinieri⁸, Andrea Zatelli⁹, Eric Zini¹⁰

¹ Prof., DVM, Ordinario di Clinica Medica Veterinaria, Dipartimento di Scienze Cliniche Veterinarie, Università di Napoli Federico II, Via Federico Delpino 1, Napoli (I)

² Dr., DVM, PhD, Dipl ECVIM-CA, Hospital Clinic Veterinari, Universitat Autònoma de Barcelona (E)

³ Dr., DVM, Studio Veterinario Associato, Via P. Revelli Beaumont 43, Genova (I)

⁴ Dr., DVM, PhD, Dipl ECVI, libero professionista, Padova-Roma (I)

⁵ Dr., BSc, PhD, Dirigente di Ricerca, Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie e Immunomediate, Reparto di Malattie trasmesse da Vettori e Sanità Internazionale, Istituto Superiore di Sanità, V.le Regina Elena 299, Roma (I)

⁶ Prof., DVM, Dipl ECVIM-CA Internal Medicine, Dipartimento di Clinica Veterinaria, Università di Pisa, Via Livornese, lato monte, San Piero a Grado Pisa (I)

⁷ Dr., BSc, PhD, già Dirigente di Ricerca, Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate, Reparto di Malattie trasmesse da Vettori e Sanità Internazionale, Istituto Superiore di Sanità, V.le Regina Elena 299, Roma (I)

⁸ Prof., DVM, PhD, Dipl ECVCP, Dipartimento di Patologia Animale Igiene e Sanità Pubblica Veterinaria, Università di Milano, Via Celoria 10, Milano (I)

⁹ Dr., DVM, Clinica Veterinaria Pirani, Via Majakowski 2/L,M,N, Reggio Emilia (I)

¹⁰ Dr., DVM, PhD, Dipl ECVIM-CA, Clinic for Small Animal Internal Medicine, University of Zurich, Winterthurerstrasse 260, Zurich, Svizzera (CH)

Le conclusioni descritte nel presente articolo sono relative a pubblicazioni scientifiche, il cui contenuto riguardava: (i) miltefosina in monoterapia [2 lavori]; (ii) miltefosina e allopurinolo [2 lavori]; (iii) miltefosina *versus* antimoniali (con o senza associazione con allopurinolo) [3 lavori]; (iv) terapia combinata antimoniali-allopurinolo [3 lavori]; (v) terapia combinata antimoniali-metronidazolo e spiramicina *versus* antimoniali-allopurinolo [1 lavoro]; (vi) antimoniali in formulazione liposomiale [1 lavoro]; (vii) allopurinolo in monoterapia [1 lavoro].

Miltefosina in monoterapia

Il primo lavoro pubblicato in ordine temporale aveva come obiettivo principale non tanto la valutazione dell'efficacia clinica della miltefosina, quanto il suo impatto sulla carica parassitaria monitorata prima e dopo la terapia attraverso l'uso della Real Time PCR (RT-PCR).² Nello studio sono stati utilizzati 18 cani, trattati per un mese (2 mg/kg per OS, SID) e seguiti per un anno. Gli Autori concludono che la miltefosina mostra una buona efficacia clinica nel 90% degli animali trattati, con riduzione dei titoli anticorpali. Il miglioramento clinico corrisponde ad una riduzione della carica parassitaria, più precoce nel sangue che nei linfonodi. Quest'ultima matrice è stata considerata dagli Autori come più attendibile per seguire l'evoluzione della carica parassitaria. In alcuni casi, tra il 9° e il 12° mese del decorso della malattia, sono comparse recidive cliniche in concomitanza dell'aumento dei parassiti, monitorato attraverso l'uso della RT-PCR.

Nel 2009 è stato pubblicato un altro lavoro nel quale la miltefosina è stata utilizzata in monoterapia.³ Lo studio, pur contemplando un numero di cani relativamente elevato (96 cani inclusi, di cui 82 utilizzati per la valutazione dell'efficacia), ha previsto un *follow-up* molto breve che rende non valutabili nel medio-lungo periodo gli effetti del farmaco. Gli Autori, pur con i limiti prima descritti, descrivono una discreta efficacia della miltefosina, sia in termini di riduzione dei segni clinici sia nel miglioramento dei parametri ematobiochimici considerati (urea, creatinina, enzimi epatici, proteine sieriche); il miglioramento di tali parametri, tuttavia è espresso in termini di "trend positivo" che non viene specificato. Nello studio la tollerabilità del farmaco è stata buona, poiché i segni gastroenterici registrati (11,7% dei soggetti) sono apparsi transitori e auto-limitanti.

Miltefosina e allopurinolo

Sempre a cura di Manna e collaboratori sono stati pubblicati nei mesi successivi altri due lavori nei quali la miltefosina è stata provata unitamente all'allopurinolo.^{4,5} Nel primo studio, in particolare, oltre all'efficacia clinica, è stato valutato l'impatto della terapia sul sistema immunitario. Sono stati

selezionati 20 cani, trattati con miltefosina (2 mg/kg per OS, SID) ed allopurinolo (10 mg/kg per OS, SID), per 1 mese; il trattamento con allopurinolo è stato continuato per l'intero *follow-up*, della durata di un anno. L'efficacia clinica del protocollo si è dimostrata ottimale in 18/20 cani (miglioramento clinico nell'arco di tre mesi); due di questi cani hanno mostrato recidiva dopo 6 mesi. Anche in questo caso è stata osservata una "drammatica" (definizione degli Autori) riduzione della carica parassitaria durante i primi mesi della terapia, cui corrispondeva un incremento dell'interferone gamma (IFN γ). Gli Autori hanno anche osservato nei mesi finali del *follow-up* un progressivo aumento della carica parassitaria, associato ad una diminuzione dell'IFN γ e dell'interleuchina 4 (IL4); queste modificazioni non erano accompagnate da alcuna modificazione dello stato clinico. Il secondo lavoro riguardava 28 cani trattati con lo stesso protocollo descritto in precedenza; in 8 di questi cani è stato ripetuto il trattamento con miltefosina dopo 6 mesi dall'inizio della terapia, indipendentemente dalla comparsa di recidive che comunque ha riguardato 4 cani. Le conclusioni degli Autori sono molto simili a quelle del lavoro precedente, nel senso che la combinazione dei due farmaci assicura un buon risultato in termini di efficacia clinica, accompagnato da una drastica riduzione della carica parassitaria, più evidente nei linfonodi che nel sangue circolante. I risultati sono apparsi più soddisfacenti nel breve-medio periodo, potendosi sviluppare recidive dopo i 6 mesi dall'inizio del trattamento. A giudizio degli Autori, non ci sono elementi sufficienti derivanti dal loro studio per consigliare in maniera indiscriminata una seconda somministrazione di miltefosina a distanza di 6 mesi dalla prima. In ogni caso, anche un secondo ciclo terapeutico non è in grado di eliminare in maniera definitiva il parassita. Nello studio gli effetti collaterali tipici della miltefosina (vomito, diarrea) sono comparsi in 2 cani su 26 (2 sono morti dopo pochissimi giorni dall'inizio della terapia per uno stato di insufficienza renale preesistente) e hanno comportato l'esclusione dei due cani dallo studio, per interruzione della terapia.

Miltefosina *versus* antimoniali (con o senza associazione con allopurinolo)

Il primo lavoro comparativo (miltefosina *versus* antimoniali) è stato pubblicato nel febbraio del 2009, con lo scopo di valutare la tollerabilità e l'efficacia della miltefosina, in quanto il periodo di osservazione era limitato a sole 6 settimane.⁶ Lo studio ha riguardato 90 cani divisi in due gruppi di trattamento; anche in questo studio la miltefosina è stata utilizzata al dosaggio standard (2 mg/kg, per OS, SID, per 28 giorni). I dati riportati hanno mostrato un miglioramento clinico ed

una drastica riduzione della carica parassitaria, monitorata attraverso esame citologico del midollo osseo, in entrambi i gruppi. I parametri clinici e parassitologici non mostravano alcuna differenza statisticamente significativa. La tollerabilità della miltefosina è stata giudicata buona; gli effetti collaterali hanno riguardato 17/56 cani che hanno mostrato quasi esclusivamente problemi gastroenterici che comunque non pregiudicavano il prosieguo della terapia.

Il lavoro descritto in precedenza è stato ampliato da uno studio pubblicato pochi mesi dopo nel quale è stata comparata l'efficacia dell'associazione miltefosina/allopurinolo *versus* antimoniali/allopurinolo, con la somministrazione dei due farmaci leishmanicidi per 1 mese, e prosieguo con somministrazione di allopurinolo per l'intero *follow-up* (7 mesi).⁷ Nello studio sono stati inclusi 72 cani che sono stati monitorati per valutare l'efficacia clinica e parassitologica con metodica RT-PCR e la tollerabilità dei due protocolli. Le conclusioni degli Autori, già in parte riportate nelle linee guida a cura del GSLC precedentemente pubblicate,¹ sembrano indicare che tra i due protocolli non ci siano differenze significative, sia dal punto di vista della efficacia clinica che parassitologica. Lo studio conferma la validità della RT-PCR nella valutazione dell'abbattimento della carica parassitaria, analogamente a quanto già descritto da Manna e collaboratori;³⁻⁵ gli Autori, inoltre, ribadiscono che un singolo mese di terapia "combinata", indipendentemente dal farmaco leishmanicida utilizzato, è sufficiente per ridurre drasticamente la carica parassitaria. Il miglioramento clinico e parassitologico non corrisponde sempre all'abbassamento dei titoli anticorpali, almeno nel periodo di tempo considerato, ad ulteriore riprova che tale parametro non può essere considerato come sicuramente indicativo di efficacia terapeutica. Le conclusioni dello studio dimostrano anche la buona tollerabilità di entrambi i protocolli, indipendentemente dalla condizione clinica iniziale.

I lavori pubblicati sull'uso della miltefosina comprendono anche la descrizione di un caso clinico con localizzazione "atipica" del parassita (noduli linguali), trattato con successo con terapia combinata miltefosina/allopurinolo,⁸ ed uno studio nel quale è stata valutata la potenziale tossicità renale della miltefosina e degli antimoniali somministrati a dosaggio standard, in 8 cani Beagle sani, di età inferiore ad un anno, divisi in due gruppi riceventi il singolo trattamento.⁹ Nel lavoro sono stati presi in considerazione numerosi parametri, clinici ed anatomo-istopatologici, indicativi di danno renale. Tutti i parametri (esame clinico, esami ematobiochimici ed urinari, osservazione microscopica di sezioni istologiche renali ottenuti mediante biopsia) sono stati monitorati prima e dopo 55 giorni (dopo 28 giorni dal-

la sospensione della terapia). Al giorno 28 (sospensione della terapia), sono stati valutati solo i parametri clinici, ematobiochimici ed urinari. I risultati hanno messo in luce un danno morfologico, particolarmente rilevante a livello tubulare, solo nei cani trattati con antimoniali. I reperti anatomoistopatologici, tuttavia, non sono correlabili ad alcuno dei parametri clinici, ematobiochimici ed urinari considerati, risultati normali in entrambi i gruppi durante l'intero periodo di osservazione. Allo stato attuale, il lavoro sopra descritto fornirebbe le prime evidenze scientifiche di danno renale indotto da antimoniali nel cane, da interpretare comunque con le dovute e numerose cautele, soprattutto derivanti dall'evidente discrasia tra i danni strutturali descritti e l'assenza di disturbi funzionali rilevabili.

Terapia combinata con antimoniali-allopurinolo

Nell'arco degli ultimi tre anni, i lavori riguardanti la terapia combinata con antimoniali-allopurinolo, indicata dal GSLC nel precedente lavoro come protocollo di riferimento,¹ sono stati due.

Lo studio pubblicato nel 2010¹⁰ è senza dubbio quello che tra i due chiarisce numerosi aspetti legati al *follow-up* "a lungo termine", dopo terapia. Nel lavoro sono stati presi in considerazione in maniera retrospettiva 23 cani, classificati al tempo della diagnosi in stadio II, cioè in condizioni cliniche non particolarmente gravi¹¹ e trattati con antimoniali (100 mg/kg SC, SID per 4 settimane) ed allopurinolo (10 mg/kg, OS, BID, per almeno un anno). Il *follow-up* considerato variava tra 2 e 9 anni, durante il quale 15/23 cani ricevevano costantemente l'allopurinolo; in 10/23 cani gli antimoniali sono stati somministrati per più di un ciclo. Lo studio conferma che i cani trattati con questo protocollo e seguiti correttamente durante il *follow-up* hanno un'ottima possibilità di sopravvivenza unita ad una buona qualità di vita. In particolare, solo tre cani hanno mostrato una recidiva clinica della malattia (ricomparsa dei segni clinici, disprotidemia, elevati titoli anticorpali), mentre 8/23 mostravano complicazioni legate a patologie da deposito di immunocomplessi (vasculite, artrite, uveite), in combinazione con il riscontro di elevati titoli anticorpali, già alti al momento della diagnosi, elemento quest'ultimo considerato come fattore di rischio. Nello studio non sono stati messi in evidenza effetti collaterali legati alla somministrazione di antimoniali, anche negli animali che ricevevano più cicli di terapia. Al contrario, 3/23 cani, mostravano la comparsa di calcoli urinari di xantina particolarmente grave in un soggetto, associata alla somministrazione di allopurinolo per lunghi periodi. Anche in questo studio è emersa l'inaffidabilità del titolo anticorpale nel monitoraggio della risposta alla terapia, al contrario delle proteine plasmatici-

che, la cui normalizzazione è stata giudicata un indice di buona efficacia della terapia, soprattutto derivante dalla diminuzione delle globuline. Il secondo lavoro riguardante la combinazione antimoniali-allopurinolo, sicuramente interessante dal punto di vista scientifico, offre pochi spunti dal punto di vista applicativo.¹²

Lo studio prende origine da un'osservazione degli stessi Autori, secondo la quale in molti cani leishmaniotici si manifestano disturbi dei processi di aggregazione piastrinica, correlati alla presenza di anticorpi anti-piastrine che si formano durante il corso della malattia. Secondo gli stessi Autori, l'aggiunta di prednisone (2 mg/kg OS, SID per 7 giorni; 1 mg/kg SID nei 7 giorni successivi e 0,5 mg/kg SID per ulteriori 7 giorni) al protocollo farmacologico anti-*Leishmania* consente una più rapida normalizzazione della funzionalità piastrinica. Il lavoro, come già anticipato, trova importanti limitazioni applicative, poiché tali disturbi funzionali non si esprimono con manifestazioni cliniche e i test per la determinazione degli anticorpi anti-piastrine sono particolarmente complessi e non alla portata di tutti i laboratori. Tali limiti non consentono, a giudizio degli stessi Autori, di consigliare un'utilizzazione "alla cieca" dei glucocorticoidi nella terapia della LCan.

Antimoniali in associazione con metronidazolo e spiramicina versus antimoniali-allopurinolo

Gli antimoniali associati all'allopurinolo sono stati anche valutati in associazione con altri farmaci, in particolare con una preparazione farmaceutica che associa il metronidazolo alla spiramicina.¹³ Nello studio sono stati utilizzati 45 cani, 16 dei quali però non hanno completato il *follow-up* e non sono stati considerati. I rimanenti sono stati suddivisi in 4 gruppi, 2 trattati con antimoniali (55-100 mg/kg) per 1 mese e gli altri 2 per 2 mesi. L'associazione spiramicina (150.000 UI/kg OS, SID) - metronidazolo (25 mg/kg OS, SID) è stata somministrata nei gruppi I e II per 90 giorni; l'allopurinolo (10 mg/kg OS, BID) è stato somministrato per lo stesso periodo temporale nei gruppi III e IV. Il *follow-up* è stato di 12 mesi, con valutazione dell'efficacia clinica del trattamento. A giudizio degli Autori, pur con i limiti imposti dalla ridotta numerosità del campione e dai criteri d'efficacia utilizzati, esclusivamente clinico-patologici, il trattamento con l'associazione spiramicina-metronidazolo ha fornito migliori risultati clinici, specialmente quando gli antimoniali venivano somministrati per 2 mesi.

Antimoniali in formulazione liposomiale

I farmaci antimoniali sono stati saggiati anche in formulazione liposomiale in uno studio eseguito in Brasile.¹⁴ In particolare, sono stati trattati 12 cani

leishmaniotici (altri 24 riceventi placebo fungevano da controllo), nei quali il farmaco è stato somministrato a dosaggi e con tempi nettamente inferiori (6,5 mg Sb/kg, EV, per 4 somministrazioni, ogni 4 giorni) a quelli della terapia standard. I risultati descrivono una buona efficacia parassitologica, dimostrata in più organi in un arco di 5 mesi, associata a ridotta infettività dei flebotomi (xenodiagnosi). I risultati clinici ottenuti nello studio non sembrano essere altrettanto confortanti, specialmente per quanto riguarda la loro durata nel tempo. La tollerabilità del farmaco somministrato in questo particolare tipo di veicolo è stata sicuramente buona, anche se non sono mancati effetti collaterali acuti (scialorrea, abbattimento, diarrea, tachipnea), probabilmente legati alla somministrazione endovenosa.

Per la terapia con antimoniali, in formulazione non liposomiale, si ritiene utile segnalare la descrizione di un caso clinico riguardante una cagna gravida sottoposta a terapia.¹⁵ Gli Autori descrivono il decorso normale della gravidanza nonostante il trattamento farmacologico, e la nascita di 5 cuccioli apparentemente normali, tre dei quali però morti due giorni dopo la nascita. I due cuccioli sopravvissuti sono stati seguiti per un anno, senza alcun rilievo clinico e parassitologico riferibile a leishmaniosi. Anche i tre soggetti morti, testati per leishmaniosi con tecnica RT-PCR sono stati considerati negativi. L'ovariosterectomia della cagna eseguita 2 mesi dopo il parto ha mostrato positività del tessuto uterino alla RT-PCR, per cui gli Autori hanno ritenuto possibile che la terapia con antimoniali abbia potuto prevenire l'insorgenza dell'infezione nei due cuccioli sopravvissuti. A giudizio del GSLC, tuttavia, un singolo caso clinico non autorizza nessun tipo di conclusione, anche perché la dimostrazione di trasmissione verticale del parassita in tutte le cagne gravide non è stata mai sufficientemente accertata.

Allopurinolo in monoterapia

Anche la terapia con allopurinolo usato in monoterapia è stata valutata in uno studio il cui obiettivo principale, tuttavia, non era quello dell'accertamento dell'efficacia clinica.¹⁶ Gli Autori, infatti hanno monitorato l'efficacia del farmaco nel ripristino delle popolazioni linfocitarie del sangue periferico, in particolare i linfociti CD4+. I risultati dello studio hanno dimostrato che l'allopurinolo, utilizzato da solo per lunghi periodi (18 mesi) e con doppia somministrazione giornaliera (10 mg/kg, OS) non è in grado di riportare nella normalità la quota di tali cellule, ritenute fondamentali per l'eliminazione del parassita. A giudizio degli Autori, tale divario potrebbe essere uno dei motivi che autorizzano a sconsigliare l'uso dell'allopurinolo in monoterapia, poiché i cani così trattati potrebbero costituire un serbatoio particolarmente attivo per i flebotomi. Anche al-

la luce di questo lavoro, il GSLC esprime alcune riserve sui contenuti di una "lettera all'editore"¹⁷ a commento di un articolo pubblicato nell'anno precedente.¹¹ Nella sua lettera l'Autore contesta i presupposti scientifici che ad oggi fanno ritenere la combinazione tra gli antimoniali e l'allopurinolo superiore in termini di efficacia alla terapia con il solo allopurinolo. L'Autore, inoltre, evoca la possibilità di selezione di ceppi parassitari chemio-resistenti agli antimoniali, a suo giudizio pericolosi anche per l'uomo. Senza voler entrare nei dettagli della discussione, il GSLC sente il dovere di ribadire che ci sono numerose evidenze scientifiche che dimostrano una migliore e più rapida efficacia della terapia combinata antimoniali-allopurinolo, soprattutto in termini di abbattimento della carica parassitaria, cui costantemente consegue il miglioramento clinico che perdura per mesi o addirittura per anni. Quanto alla selezione di ceppi chemio-resistenti, sicuramente possibile soprattutto nei casi di trattamenti fatti con protocolli non idonei (tempi e dosaggi non adeguati), la stessa non costituisce un reale pericolo per l'uomo, almeno nei Paesi europei, poiché l'uso degli antimoniali nella terapia della Leishmaniosi Viscerale Umana è quasi del tutto abbandonato.

CONSIDERAZIONI FINALI

L'avvento sul mercato italiano della miltefosina ha senza dubbio fornito al Medico Veterinario un farmaco anti-*Leishmania* di sicura efficacia clinica e parassitologica dimostrabile, per quanto riportato in letteratura, nel breve-medio periodo. Anche l'associazione con l'allopurinolo, farmaco utilizzato da molti anni in monoterapia o come terapia d'associazione con gli antimoniali, sembra fornire ottimi risultati. La somministrazione orale della miltefosina e la sua buona maneggevolezza, inoltre, offrono indubbi vantaggi in termini di *compliance*, specialmente nei cani nei quali la terapia sistemica per via iniettabile non sia possibile. Tuttavia, allo stato attuale, in base alla scarsità dei lavori comparativi pubblicati, il GSLC non ritiene ci siano ancora gli elementi per una modifica di quanto raccomandato nelle precedenti linee guida,¹ e cioè che il protocollo terapeutico di cui si hanno maggiori supporti bibliografici circa l'efficacia terapeutica anche a lungo termine, è l'associazione Antimoniato di N-metilglucammina e Allopurinolo. Tale associazione può essere proposta come prima scelta in tutti i soggetti degli stadi B, C e D, al dosaggio di 100 mg/kg SID, SC, per 4 settimane di Antimoniato di N-metilglucammina e di 10 mg/kg BID, OS, di Allopurinolo per un periodo di almeno 4-6 mesi. Il dosaggio dell'Antimoniato di N-metilglucammina può essere suddiviso in due dosi da 50 mg/kg BID e protratto, a giudizio del Medico Veterinario, da un minimo di 4 fino ad un massimo di 8 settimane.

È auspicabile che nell'immediato futuro siano sempre più numerosi i lavori scientifici che facciano chiarezza sui numerosi punti ancora oscuri della terapia anti-*Leishmania*. A dimostrazione dell'interesse che la terapia anti-*Leishmania* suscita nel campo medico, soprattutto per le implicazioni zoonosiche e per il coinvolgimento di milioni di persone, fa piacere segnalare una recente ed interessantissima rassegna sintetica che fa il punto sulle prospettive future dei farmaci anti-*Leishmania*, prendendo in considerazione sia le moleco-

SUROSOLVE®

Per la salute
delle loro orecchie
e il piacere
del tuo olfatto



Da FIDAVET® il nuovo detergente auricolare

- Potente ed efficace
- Non irritante, con pH 6,8
- Neutralizza il cattivo odore lasciando una piacevole fragranza



Tris-EDTA
+ PCMX +
acido salicilico

DERMATOLOGIA

GASTROENTEROLOGIA

ARTICOLAZIONI

FERITE



fidavet®

La cura per i tuoi compagni di vita

www.fidavet.com

le sintetiche e naturali anti-*Leishmania* identificate negli ultimi anni, sia i possibili bersagli biochimici del parassita che sono oggetto di attenzione da parte dei ricercatori per selezionare farmaci sempre più efficaci e maneggevoli.¹⁸

Parole chiave

Leishmaniosi, cane, linee-guida, terapia, aggiornamento.

Canine Leishmaniasis update on diagnosis and therapy. Part II: therapy

Summary

After the first guidelines for the treatment of canine leishmaniasis (CanL) published in 2008 by the "Canine Leishmaniasis Working Group" (CLWG), several new papers have been published. In the present manuscript, papers published between March 2008 and March 2011 dealing with treat-

ment of CanL have been reviewed. During the above period, the most important innovation is represented by the publication of results from studies on miltefosine, aimed to evaluate the clinical and parasitological efficacy, as well as its tolerance in dogs. Controlled clinical studies to evaluate the effectiveness of miltefosine in combination with allopurinol have also been published. Other interesting papers report the results of long-term evaluation of CanL treatment with pentavalent antimony associated to allopurinol. Another study on the efficacy of allopurinol used as monotherapy aiming to restore the immunological response has been carried out. To treat CanL the CLWG believes that, due to the current lack of comparative studies on anti-*Leishmania* drugs, the recommendation reported in the previous guidelines should still be followed.

Key words

Leishmaniosi, dog, guidelines, therapy, update.

BIBLIOGRAFIA

1. Oliva G, Roura X, Crotti A, Zini E, et al.: Leishmaniosi canina: linee guida su diagnosi, stadiazione, terapia, monitoraggio e prevenzione. Parte II: Approccio terapeutico. *Veterinaria* 22(6): 9-20, 2008.
2. Manna L, Reale S, Picillo E, Vitale F, et al.: Interferon-gamma (INF- γ), IL4 expression levels and Leishmania DNA load as prognostic markers for monitoring response to treatment of leishmaniotic dogs with miltefosine and allopurinol. *Cytokine* 44: 288-292, 2008a.
3. Woerly V, Maynard L, Sanquer A, Eun HM: Clinical efficacy and tolerance of miltefosine in the treatment of canine leishmaniosis. *Parasitol Res* 105:463-469, 2009.
4. Manna L, Gravino AE, Picillo E, Decaro N, et al.: Leishmania DNA quantification by Real-time PCR in naturally infected dogs treated with miltefosine. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1149: 358-360, 2008b.
5. Manna L, Vitale F, Reale S, Picillo E, et al. Study of efficacy of miltefosine and allopurinol in dogs with leishmaniosis. *Vet J* 182: 441-445, 2009.
6. Mateo M, Maynard L, Vischer C, Bianciardi P, et al.: Comparative study on the short term efficacy and adverse effects of miltefosine and meglumine antimoniate in dogs with natural leishmaniosis. *Parasitol Res* 105: 155-162, 2009.
7. Miró G, Oliva G, Cruz I, Cavate C, et al.: Multicentric, controlled clinical study to evaluate effectiveness and safety of miltefosine and allopurinol for canine leishmaniosis. *Vet Dermatol* 20: 397-404, 2009.
8. Foglia Manzillo V, Papparoni R, Cappiello S, De Santo R, et al.: Resolution of tongue lesions caused by *Leishmania infantum* in a dog treated with the association miltefosine-allopurinol. *Parasit Vectors* 2 (Suppl 1):S6, 2009.
9. Bianciardi P, Brovida C, Valente M, Aresu L, et al.: Administration of miltefosine and meglumine antimoniate in healthy dogs: clinicopathological evaluation of the impact on the kidneys. *Toxicol Pathol* 37: 770-775, 2009.
10. Torres M, Bardagi M, Roura X, Zanna G, et al.: Long term follow-up of dogs diagnosed with leishmaniosis (clinical stage II) and treated with meglumine antimoniate and allopurinol. *Vet J*. 2010 Jun 29. [Epub ahead of print].
11. Solano Gallego L, Koutinas A, Miró G, Cardoso L, et al.: Directions for the diagnosis, clinical staging, treatment and prevention of canine leishmaniosis. *Vet Parasitology*, 165:1-18, 2009.
12. Cortese L, Pelagalli A, Piantedosi D, Mastellone V, et al.: The effects of prednisone on haemostasis in leishmaniotic dogs treated with meglumine antimoniate and allopurinol. *Vet J* 177: 405-410, 2008.
13. Pennisi MG, Lo Giudice S, Masucci M, De Majo M, et al.: Clinical efficacy of two different drug combinations for the treatment of canine leishmaniosis. *Vet Res Commun* 32 (Suppl 1): S303-S305, 2008.
14. Ribeiro RR, Moura EP, Pimentel VM, Sampaio WM, et al.: Reduced tissue parasitic load and infectivity to sand flies in dogs naturally infected by *Leishmania (Leishmania) chagasi* following treatment with a liposome formulation of meglumine antimoniate. *Antimicrob Agents Chemother* 52(7): 2564-2572, 2008.
15. Spada E, Proverbio D, Groppetti D, Perego R, et al.: First report of the use of meglumine antimoniate for treatment of canine leishmaniosis in a pregnant dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 47(1):67-71, 2011.
16. Papadogiannakis E, Andritsos G, Kontos V, Spanakos G, et al.: Determination of CD4+ and CD8+ T cells in the peripheral blood of dogs with leishmaniosis before and after prolonged allopurinol monotherapy. *Vet J* 186: 262-263, 2010.
17. Lamothe J: Some remarks about the LeishVet directions for the treatment of canine leishmaniosis. *Vet Parasitol* 169: 416-417, 2010.
18. Shukla AK, Singh BK, Patra S, Dubey VK: Rational approaches for drug designing against leishmaniosis. *Appl Biochem Biotechnol* 160: 2208-2218, 2010.