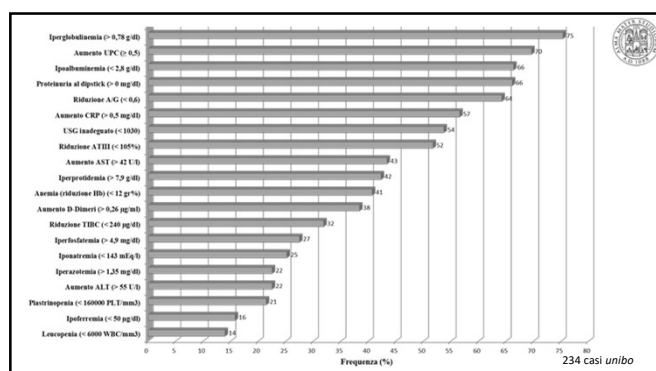
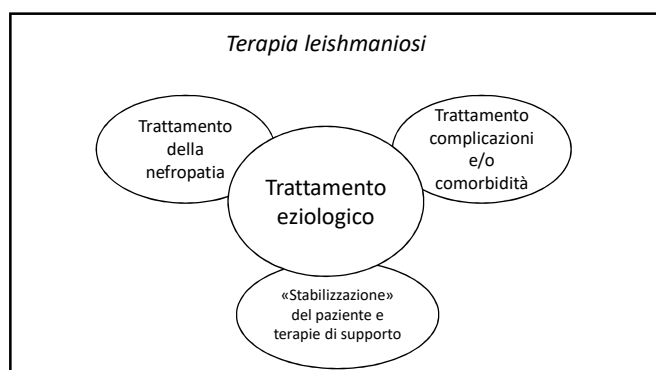


Gestione terapeutica: novità e certezze

Francesco Dondi
DVM PhD Ricercatore
Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie
Alma Mater Studiorum - Università di Bologna

Consulente Laboratorio «La Vallonea»
Nefrologia e Urologia





«Stabilizzazione» del paziente e trattamento comorbidità

Solo se necessaria

- nutrizione !
- trattamento co-infezioni (se presenti)
- fluidoterapia ?
- terapia antibatterica (cute, urine, occhio ...) ?
- gastroprotezione / antiemetici ?

Terapia leishmaniosi

- Qual è il protocollo ideale?
- Quante volte può essere ripetuto lo stesso trattamento?
- Resistenza ai farmaci anti-Leishmania?
- Un cane trattato ha comunque un ruolo epidemiologico ?

5

Terapia leishmaniosi

Alcune regole da ricordare:

- il trattamento non elimina definitivamente il parassita
- guarigione clinica VS parassitologica
- le recidive possono essere frequenti (tempi variabili)
- l'eutanasia non modifica l'epidemiologia della malattia

6

Terapia - scopi

Cura clinica o cura parassitologica?



- miglioramento clinico
- ↓ titolo Ab
- *shift* risposta umorale → cellulo-mediata
- riduzione immunocomplessi

Terapia - stadiazione

| STADI CLINICI | SEROLOGIA* | SEGN CLINICI | DATI DI LABORATORIO | TERAPIA | PROGNOSI |
|-----------------------------------|---|---|--|---|----------------------|
| STADIO I Malattia lieve | Seronegativo o titolo anticorpale basso | Casi con segni clinici lievi come prurito o eritema di un singolo follicolo o dermatite papulosa | Generalmente non si osservano alterazioni clinicopatologiche. Profilo ematico normale. Concentrazione < 1.4 ng/ml, non protrattiva (DPC) < 0.2 | Scarsamente suggerito** Monitoraggio della progressione della malattia (vedi tabella 3) | Buona |
| STADIO II Malattia moderata | Titolo anticorpale da basso a elevato | Casi che, oltre ai segni clinici elevati per lo stadio I, possono presentare altri segni clinici quali lesioni cutanee simmetriche o diffuse come dermatite subottoculare, alopecia, lesioni dentali, crocchiati plantari, prurito, eritema, gonfiore mucoso labiale, labiodermite, ingrossamento gengivale, perdita di appetito, perdita di peso | Alterazioni clinicopatologiche come lesioni cutanee non tipiche, gonfiore gengivale, alopecia, lesioni dentali, crocchiati plantari, prurito, eritema, gonfiore mucoso labiale, labiodermite, ingrossamento gengivale, perdita di appetito, perdita di peso. Sottostante al profilo ematico normale. Concentrazione < 1.4 ng/ml, non protrattiva (DPC) < 0.5 . Inconferenza < 0.4 ng/ml (DPC) < 0.5 | Anticinetico e antistaminico di meglutina o mifetofosina | Da buona a incerta |
| STADIO III Malattia grave | Titolo anticorpale da medio a elevato | Casi che, oltre ai segni clinici elevati negli Stadi I e II, possono presentare segni cutanei da lesioni da eritema comparsi su g. snette e generalizzate | Alterazioni clinicopatologiche elevates nello Stadio II. Infezione orale (DPC) in stadio III con DPC > 1.5 o stadio II con DPC > 1.5 o stadio II con DPC > 1.5 o stadio II con DPC > 1.5 | Anticinetico e antistaminico di meglutina o mifetofosina Secondo le linee guida WHO per DPC** | Da incerta a infuata |
| STADIO IV Malattia molto grave | Titolo anticorpale da medio a elevato | Casi con segni clinici elevati nello Stadio III. Comparsa di lesioni cutanee simmetriche o diffuse come dermatite subottoculare, alopecia, lesioni dentali, crocchiati plantari, prurito, eritema, gonfiore mucoso labiale, labiodermite, ingrossamento gengivale, perdita di appetito, perdita di peso | Alterazioni clinicopatologiche elevates nello Stadio III. Infezione orale (DPC) in stadio III con DPC > 1.5 o stadio II con DPC > 1.5 o stadio II con DPC > 1.5 o stadio II con DPC > 1.5 | Non esiste consenso su un trattamento specifico. Si raccomanda individualizzare Secondo le linee guida WHO per DPC** | Infuata |

*Casi sieronegativi o con titolo anticorpale da basso a medio dovrebbero ricevere una conferma dell'infezione attraverso il disegno di altri tecniche diagnostiche quali: citologia, immunofluorescenza e PCR. Gli test sierologici sono sufficienti per una diagnosi di C. canis quando riportano di 3.4 volte il cut-off di riferimento stabilito dal laboratorio.

LeishVet 4th Edition September 2018

**http://www.who.int/publications/malaria/chapter3

Stadio I

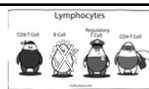
Immunostimolanti

- Domperidone (0,5 mg/kg PO SID x 30 gg)
- Nucleotidi & Alfa-glucani (active hexose correlated compound, AHCC) (17 mg/kg AHCC plus 32 mg/kg nucleotides PO SID)

Evidenza scientifica scarsa!

**Dogs in Stage I (mild disease) are likely to require less prolonged treatment with one or two combined drugs (allopurinol, domperidone, meglumine antimoniate or mifetofosine) or alternatively monitoring with no treatment. There is limited information on dogs in this stage and, therefore, treatment options remain to be defined.

LeishVet 4th Edition September 2018

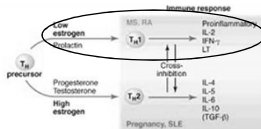


Stadio I

Use of domperidone in canine visceral leishmaniasis:
gaps in veterinary knowledge and epidemiological implications
Bruno L Travi¹*, Guadalupe Miró²
Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Vol. 113(11): e180301, 2018

Domperidone

- derivato del benzimidazole → antagonista selettivo recettori dopamina D2
- Diversi scopi terapeutici (anti-emetico, pro-cinetico, aumento della produzione latte),
effetto secondario ↑ secrezione di prolattina



pro-infiammatorio → stimola Th1

↑ produzione di $\text{INF-}\gamma$, IL-2, IL-12, and $\text{TNF-}\alpha$

attivazione di macrofagi e natural killer cells

Stadio I

Use of domperidone in canine visceral leishmaniasis:
gaps in veterinary knowledge and epidemiological implications
Bruno L Travêz¹*, Guadalupe Miró²

Effetti collaterali:



aumento rischio di morte per cause cardiache

effetti cardiaci: aumento dell'intervallo QT



farmaci che inibiscono il citocromo P450 (ketoconazolo, itraconazolo, eritromicina, cimetidina, fluorochinoloni, fenobarbitale) causano un aumento della biodisponibilità

Galattorrea e iperplasia mammaria
Apatia, anoressia, diarrea e dolore addominale

Valutare età, razza, stato ormonale e cardiologico prima dell'inizio della terapia!

Stadio I

Use of the nitroblue tetrazolium reduction test for the evaluation of Domperidone effects on the neutrophilic function of healthy dogs

Pablo Gómez-Ochoa^{a,*}, David Sabate^b, Josep Homedes^b, Uuis Ferrer^c

Veterinary Immunology and Immunopathology 146 (2012) 97–99

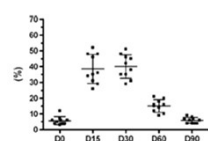


Fig. 2. Evolution of the NBT reduction rate during the study in group B (Domperidone treated dogs).

Domperidone (0.5 mg/kg SID x 30 giorni)

- Efficacia entro 1 mese dalla fine del trattamento

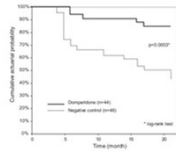
Stadio I

A single-centre, open-label, controlled, randomized clinical trial to assess the preventive efficacy of a domperidone-based treatment programme against clinical canine leishmaniasis in a high prevalence area

David Sabaté^{1,2}, Jorge Llinás³, Josep Homedes¹, Mariano Sest¹, Lluís Ferrer²
Preventive Veterinary Medicine 115 (2014) 56–63

Domperidone (0.5 mg/kg SID x 30 giorni ogni 4 mesi)

- Soggetti sani sieronegativi
- Rischio inferiore di 7 volte di sviluppare CanL (prevention rate 77% in 21 mesi di follow up)

*Stadio I*

Domperidone (1 mg/kg BID x 30 giorni)

- 98 cani, follow up 12 mesi
 - Cani con moderati segni clinici → 74,3% riduzione tit Ab (40% IFI -)
 - Cani con severi segni clinici → 86% miglioramento clinico
38% riduzione tit Ab

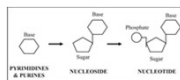


Use of domperidone in the treatment of canine visceral leishmaniasis: A clinical trial

J. Gómez-Gómez¹, R. de la Cruz², J. A. Casellas³, M. Gascón^{1,3}, J. J. Zarate¹, F. Álvarez¹, C. G. Cordero¹
The Veterinary Journal
Volume 179, Issue 2, February 2009, Pages 259–263

*Stadio I***Nucleotidi**

- molecole a basso peso molecolare → sintesi ac. nucleici
- sintesi endogena
- le fonti esogene (nucleoproteine) → essenziali in alcune situazioni di stress per maggiore richiesta di sintesi di acido nucleico (immunosoppressione, infezioni e alcuni stati patologici)



The Role of Nucleotides in the Immune and Gastrointestinal Systems
Jennifer R. Hess MS, Norman A. Greenberg
Nutrition in Clinical Practice
Volume 27 Number 2
April 2012 266–269

Stadio II-III

Antimoniato di meglumina

Effetti collaterali:

reazioni locali !



Antimoniato di meglumina è nefrotossico ?

Stadio II-III

Antimoniato di meglumina - effetti avversi

| Effetti avversi | Supporting evidences/data | Questioning evidences or data |
|--|--|---|
| Nefrotossicità | Poche evidenze. Bianciardi et al., 2009 hanno dimostrato cambiamenti strutturali renali in animali sani trattati. | Pratica clinica. Possibile miglioramento della funzionalità renale in corso di trattamento. |
| Cardiotossicità e pancreatite | Documentata in medicina umana. Comunemente si riscontra un aumento della troponina I e della lipasi in corso di trattamento. | Non è stato osservato nel cane. Xenoulis et al., 2014 non hanno dimostrato cambiamenti in CTnl e lipasi pancreatiche. |
| Sviluppo di resistenze farmacologiche | Dati derivanti dalla medicina umana o altre forme di leishmaniosi: VL in India. Pochi studi sulle recidive in medicina veterinaria. | Recenti studi in medicina umana, Pratica clinica. |

Stadio II-III

Antimoniato di meglumina - Farmaco-resistenza?

- Studi *in vitro* hanno dimostrato una minor sensibilità del parassita al farmaco dopo trattamento farmacologico *in vivo* (Carrio *et al.*, 2001; Carrio *et al.*, 2002)

Stadio II-III

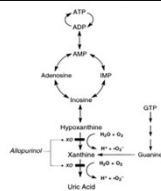
Antimoniato di meglumina

- è stato utilizzato in corso di gravidanza nel cane
- i cuccioli non hanno sviluppato evidenza clinica, sierologica e molecolare della malattia (Spada *et al.*, 2011).

Stadio II-III

Allopurinolo

- Inibizione xantina-ossidasi
- È un composto ipoxantinico → metabolizzato da *Leishmania spp.* producendo un analogo della inosina
- Incorporato nell'RNA del protozoo → sintesi proteica inefficace
- Leishmaniostatico



Stadio II-III

Allopurinolo

Interazioni farmacologiche:

- Inibizione metabolismo di azatioprina → aumenta la tossicità (ridurre il dosaggio di 25-33%) (NSW Health Safety Notice. Allopurinol and Azathioprine. A Serious and Known Drug Interaction. 2009; Geary et al., 2010)
- Ciclosporina → aumento rischio tossicità (Plumb's Veterinary Drug Handbook, 6th ed, 2008)
- Acidificanti urinari (metionina) → diminuiscono solubilità ac. urico favorendo urolitiasi (Plumb's Veterinary Drug Handbook, 6th ed, 2008)

Stadio II-III

Allopurinolo

Effetti avversi:

- Case report: anemia emolitica e neuropatia trigemino



Gastroenterici
Mielosoppressione
• Rash cutaneo
Epatiti
Vasculiti
Nefrite intestiziale



Plumb's Veterinary Drug Handbook, 6th ed, 2008

Stadio II-III

Allopurinolo

Effetti avversi:

- Studio retrospettivo (n: 320)
- 42/320 (13%) hanno sviluppato effetti avversi

- urolitiasi e nefrolitiasi → trattamenti a lungo termine
- "xantinuria" → registrata già dopo tre settimane di trattamento

Adverse urinary effects of allopurinol in dogs with leishmaniasis

M. Tsiakas¹, J. Parnis², A. Bousc³, M. D. Tsiak⁴, Y. Ekmekci⁵, A. Fourn⁶, J. Boucsein⁷ and M. Proulx⁸
Journal of Small Animal Practice (2015) 57, 299-304
DOI: 10.1111/jsap.12485

| Groups | Number of dogs | Percentage (%) |
|--|----------------|----------------|
| Group 1: Xanthinuria alone | 9 | 21.4 |
| Group 2: Renal mineralisation with xanthinuria | 11 | 26.2 |
| Group 3: Urolithiasis with xanthinuria | 9 | 21.4 |
| Group 4: All three alterations | 13 | 31 |

Stadio II-III

Allopurinolo

Prevenzione effetti avversi ?

- Aumento consumo acqua
- Dieta: basso contenuto di purine
- Alcalinizzazione delle urine
- Controllo delle urine!

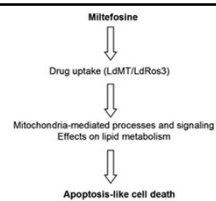


Stadio II-III

Miltefosina

- alchilfosfolipide
- effetto tossico diretto → membrane cellulari
(Achterberg and Gercken 1987; Verma and Dey 2004)

- Buona biodisponibilità
- Emivita: 150 ore
- Giorni per raggiungere livello plasmatico efficace → effetto più tardivo



Stadio II-III

Miltefosina

Effetti avversi: vomito, diarrea, anoressia

- 26.6% casi con effetti avversi, ma solo 11.7% direttamente correlati alla terapia
- Più frequente *vomito* → di solito auto-limitante

Clinical efficacy and tolerance of miltefosine in the treatment of canine leishmaniasis

Virginie Mearns • Laurence Mearns •
Annabelle Naegele • Hyoun-Myoung Kim

Parasitol Res (2005) 105:452–459

*Stadio II-III***Miltefosina**

- 73 cani inclusi
- Gruppo 1: miltefosina+ allopurinolo (n: 37)
- Gruppo 2: *Antimoniato di meglumina* + allopurinolo (n: 36)

Multicentric, controlled clinical study to evaluate effectiveness and safety of miltefosine and allopurinol for canine leishmaniosis

Guadalupe Miró^a, Gastano Oliva^a, Israel Cruz^a, Carmen Calavara^a, Michele Martarano^b, Claudia Vissher^a and Paolo Bianciardi^a

2009 ESVD and ACVD, Veterinary Dermatology, 20, 397-404.

Efficacia comparabile

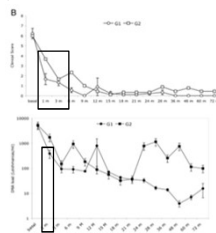
*Stadio II-III****Antimoniato di meglumina (G1) vs miltefosina (G2) - RECIDIVE***

- 18 cani inclusi (follow up: 6 anni)
- Recidive:
 - G1: 1 recidiva (12 mesi)
 - G2: 3 recidive (6-28-48 mesi)

Long-term follow-up of dogs with leishmaniosis treated with meglumine antimoniate plus allopurinol versus miltefosine plus allopurinol

Leizaola M^a, Alfaro C^a, Garcia-Sanchez J, Ariza-Castano J, Pardo-Muñoz J and Angeli De Guebara J

Parasites & Vectors (2015) 8:389

**Leishmaniosi e corticosterodi**

Cortisone sì o no ?

Quando ?

Dosaggio ?

Altre terapie immunosoppressive ?



Leishmaniosi e terapia della malattia renale (stadio II - III – IV Leishvet)

1° terapia è la terapia eziologica !

- *Terapia antiproteinurica* standard → linee guida JVIM / IRIS
- *Terapia CKD* → linee guida IRIS

Ringraziamenti:

Sofia Segatore

Roberta Troia
Chiara Grisetti
Erika Monari
Kateryna Vasylyeva
Silvia Zamagni
Alessandro Tirolo
Linda Perissinotto

Tutti i colleghi della UO di Nefrologia e Urologia

f.dondi@unibo.it

