

η "χρυσή" θεραπεία

Η αντιμετώπιση της λεισμανίασης του σκύλου:



Η αντιμετώπιση της
λεισμανίασης του
σκύλου:

η "χρυσή" θεραπεία

www.fatro-hellas.gr



FATRO HELLAS S.P.A.

ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΚΑΙ ΖΩΟΤΕΧΝΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

FATRO HELLAS Μ.Ε.ΠΕ - 2ο χλμ/τρο ΠΑΙΑΝΙΑΣ-ΣΠΑΤΩΝ, 190 02, ΠΑΙΑΝΙΑ ΑΤΤΙΚΗΣ

ΤΗΛ: + 30 210 6644331 - FAX: +30 2106644334 - www.fatro-hellas.gr - E-mail: fatro@fatro-hellas.gr



FATRO HELLAS S.P.A.

Η αντιμετώπιση της
λεισμανίασης του
σκύλου:

η “χρυσή” θεραπεία

► Ευρετήριο

Εισαγωγή	5
Κύκλος ζωής και μετάδοση	6
Η ζωοανθρωπονόσος	7
Προσέγγιση “Ενιαία Υγεία”	8
Επιδημιολογία στην Ευρώπη	9
Πρόληψη	10
Εμβόλια	11
Συμπτωματολογία	14
Διάγνωση	18
Θεραπεία - Κλινικά στάδια	20
Η “χρυσή” θεραπεία - Antishmania	23
Αντιμονιακή μεγλουμίνη	23
Μηχανισμός δράσης	24
Οδός χορήγησης και φαρμακοκινητική	25
Λεισμανιοκτόνος δράση	26
Ανεπιθύμητες ενέργειες	29
Άλλες επιλογές θεραπείας	31
Μιλτεφοσίνη	31
Αλλοπουρινόλη	34
Δομπεριδόνη	35
Μαρβοφλοξακίνη	36
Συμπεράσματα	39
Συνοπτική περιγραφή	40
Ερωτήσεις & απαντήσεις	42
Βιβλιογραφία - πηγές	45

► Εισαγωγή

Η λεισμανίαση του σκύλου (CanL) αποτελεί σοβαρή ζωοανθρωπονόσο που προκαλείται από τρυπανοσώματα του γένους *Leishmania* που προσβάλλουν κυρίως τους σκύλους, οι οποίοι γίνονται “δεξαμενές” μετάδοσης της λεισμανίασης στον άνθρωπο (HL)⁽⁴⁾.

Η νόσος μεταδίδεται με αιμομυζητικές σκνίπες του γένους *Phlebotomus*⁽¹³⁾.

Η λεισμανίαση αποτελεί σοβαρή νόσο για τον σκύλο, προσβάλλει αρκετά εκατομμύρια κατοικίδιους σκύλους σε χώρες δυτικά και ανατολικά του Ατλαντικού Ωκεανού (κυρίως στην Ευρώπη και τη Νότιο Αμερική, αλλά εξαπλώνεται πλέον στην Αφρική και την Ασία) και μπορεί να οδηγήσει τους σκύλους, που δεν λαμβάνουν θεραπεία, στον θάνατο.



Εικόνα 1
Phlebotomus
CDC/Frank Collins;
Φωτογραφία του: James Gathany

► Κύκλος ζωής και μετάδοση

Η *Leishmania* ολοκληρώνει τον κύκλο ζωής της σε δύο ξενιστές: σε φλεβοτόμους σκνίπες, που μεταδίδουν την προμαστιγοφόρο και μολυσματική μορφή της, και σε ένα θηλαστικό, όπου αναπτύσσεται και πολλαπλασιάζεται η αμαστιγοφόρος μορφή.

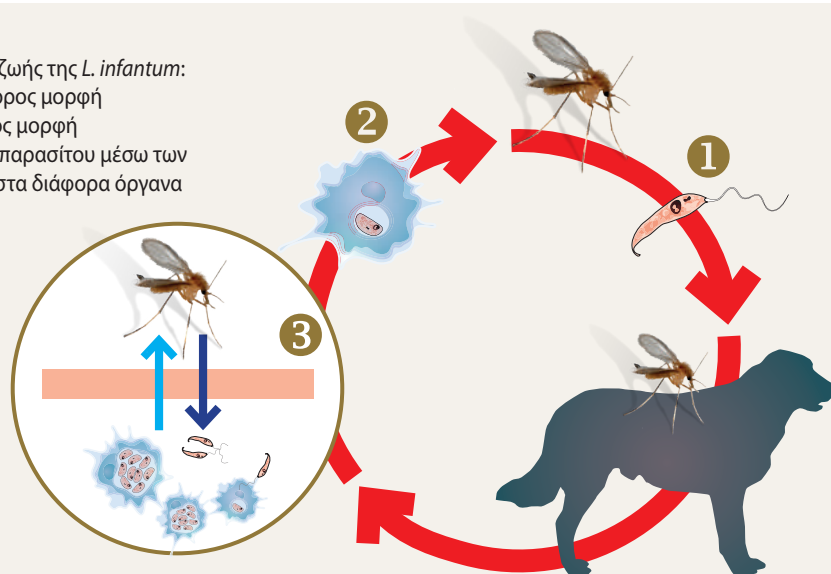
Οι σκνίπες είναι τα μοναδικά αρθρώποδα που είναι κατάλληλα για την βιολογική μετάδοση της *Leishmania*. Το σχετικά χαμηλό ποσοστό των σκνιπών που φέρουν την *L. infantum* (0,5 - 3%) είναι αρκετό για να διατηρήσει την μεταδοτικότητα της σε ενδημικές περιοχές.

Ακόμη, έχουν περιγραφεί τρόποι μετάδοσης χωρίς την μεσολάβηση σκνιπών, ωστόσο ο ρόλος τους στην φυσική εξέλιξη και επιδημιολογία της λείσμανιάσης παραμένει ασαφής (Εικόνα 2). Ένας αποδεδειγμένος τρόπος μετάδοσης χωρίς την μεσολάβηση των σκνιπών είναι μέσω της μετάγγισης αίματος από αιμοδότες που είναι φορείς για κάθετη μόλυνση και αφροδίσια μετάδοση⁽¹⁹⁾.

Εικόνα 2

Συνήθης κύκλος ζωής της *L. infantum*:

1. Προμαστιγοφόρος μορφή
2. Αμαστιγοφόρος μορφή
3. Διασπορά του παρασίτου μέσω των μακροφάγων στα διάφορα όργανα



Εικόνα 3

Leishmania spp.
Wikipedia

► Η ζωοανθρωπονόσος

Η λείσμανίαση είναι ενδημική σε 88 χώρες, με περισσότερους από 350 εκατομμύρια ανθρώπους σε κίνδυνο. Η εκτιμώμενη συχνότητα είναι 2 εκατομμύρια νέα κρούσματα σε ανθρώπους ανά έτος: 0,5 εκατομμύρια με σπλαχνική λείσμανίαση (VL) και 1,5 εκατομμύρια με δερματική λείσμανίαση (CL).

Η σπλαχνική λείσμανίαση εκτιμάται ότι προκαλεί 59.000 θανάτους ετησίως (από τις παρασιτικές νόσους, μόνο η ελονοσία προκαλεί περισσότερους θανάτους) και 2.357.000 έτη ασθενείας (DALYs κατά τον Π.Ο.Υ.), κατατάσσοντας την λείσμανίαση στην 9η θέση της παγκόσμιας ανάλυσης για τα λοιμώδη νοσήματα.

Η λείσμανίαση είναι μία από τις κυριότερες ασθένειες που προσβάλλει τους φτωχότερους πληθυσμούς ανθρώπων που διαβιούν σε αγροτικές και προάστιες περιοχές⁽¹⁹⁾.

Λόγω της μεταδοτικής φύσης της νόσου, οι σκύλοι που μολύνονται με την *L. infantum* αποτελούν λόγο για σοβαρή ανησυχία για την υγεία των ζώων καθώς και την δημόσια υγεία^(3, 14).

Από τα 15 σαφώς αναγνωρισμένα είδη *Leishmania* που είναι γνωστό ότι προσβάλλουν τον άνθρωπο, τα 13 προκαλούν ζωοανθρωπονόσο, που συμπεριλαμβάνουν τις σπλαχνικές, δερματικές και βλεννογονοδερματικές μορφές της νόσου στον Νέο και Παλαιό Κόσμο. Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι η λείσμανίαση εμφανίζει μεγαλύτερη κατανομή και αυξημένη συχνότητα εμφάνισης νέων περιστατικών παγκοσμίως, σε σχέση με αυτά που γνωρίζαμε μέχρι σήμερα. Περιβαλλοντικοί, δημογραφικοί και ανθρωπίνι παράγοντες συμβάλλουν στην μεταβολή των δεδομένων που διαθέτουμε για την λείσμανίαση, όπως είναι η αύξηση των παραγόντων κινδύνου για την ζωοανθρωπονοσογόνο δερματική λείσμανίαση και νέα σενάρια εμφανίζονται σχετικά με την ζωοανθρωπονοσογόνο σπλαχνική λείσμανίαση⁽¹⁵⁾.

► Προσέγγιση “Ενιαία Υγεία”

Με αφετηρία το 2017, οι κτηνίατροι είναι υποχρεωμένοι να γνωρίζουν την προσέγγιση “Ενιαία Υγεία”, που προτείνει την ενοποίηση της Ιατρικής και Κτηνιατρικής με την εγκαθίδρυση συνεργασίας στην κλινική φροντίδα των ζώων, την επιτήρηση και έλεγχο των νοσημάτων που μεταδίδονται σε περισσότερο από ένα ζωικό είδος, την εκπαίδευση και την έρευνα στην παθογένεια ασθενειών, την διάγνωση, την θεραπεία και, τέλος, τον εμβολιασμό.

Η ιδέα αυτή αφορά στον άνθρωπο, τα κατοικίδια και άγρια ζώα, καθώς και την επίδραση των περιβαλλοντικών μεταβολών (“υγεία του περιβάλλοντος”), όπως η υπερθέρμανση του πλανήτη, σε αυτούς τους πληθυσμούς.

Η λείσμανίαση είναι ένα εξαιρετο παράδειγμα ασθένειας ζώων συντροφιάς, ο έλεγχος και η πρόληψη της οποίας μπορεί να περιορίσει ή και να εξαλείψει την επιβάρυνση της υγείας των ανθρώπων και των σκύλων, γεγονός που συνάδει απόλυτα με την προσέγγιση “Ενιαία Υγεία”⁽¹⁾.

► Επιδημιολογία στην Ευρώπη

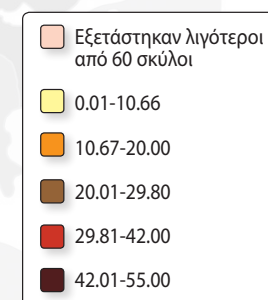
Η υψηλή συχνότητα λείσμανίασης στον σκύλο στην Νότια Ευρώπη είναι ευρύτατα γνωστή και εκτιμάται ότι τουλάχιστον 2,5 εκατομμύρια σκύλοι ενδέχεται να είναι μολυσμένοι(16,7%)⁽³⁾. Η Ελλάδα, η Ισπανία και η Πορτογαλία, τρεις χώρες σε ενδημικές περιοχές, ανέφεραν μεγαλύτερη συχνότητα διάγνωσης σκύλων με λείσμανίαση, όπως υπογραμμίζεται στον Πίνακα 1.

Ποσοστό Κτηνιάτρων που εξέτασαν σκύλο με λείσμανίαση στην διάρκεια ενός έτους

Περιστατικά λείσμανίασης	Ελλάδα (%)	Ισπανία (%)	Πορτογαλία (%)
0	1.5	5.1	7.1
1-5	15.1	24.9	27
5-10	15.6	14.7	10
10-20	22.6	21.3	19
20-50	30.7	21.1	21
>50	14.5	12.7	16

Πίνακας 1

Μέσος αριθμός σκύλων με λείσμανίαση που εξετάστηκαν σε ετήσια βάση σε κτηνιατρικές κλινικές (3, τροποποιημένο)



Γράφημα 1

Κατανομή των οροθετικών σκύλων στην Ελλάδα

► Πρόληψη

Σημαντική μείωση του κινδύνου να γίνουν οι σκύλοι, δεξαμενή του παρασίτου αναμένεται στην περίπτωση που οι κτηνίατροι δύνανται να συνδυάσουν τις πιο αποτελεσματικές θεραπείες της νόσου μαζί με την πιο δραστική προφύλαξη των υγιών σκύλων από νύγματα σκνιπών⁽⁴⁾. Ο έλεγχος της μόλυνσης βασίζεται σε εκείνα τα μέτρα που εμποδίζουν την αναπαραγωγή των φορέων ή τα νύγματά τους. Τα πιο χρήσιμα μέτρα προφύλαξης είναι η χρήση των εντομοκτόνων και απωθητικών⁽²⁰⁾. Τα περισσότερα σκευάσματα εντομοκτόνων έχουν ως βάση τα ημισυνθετικά πυρεθροειδή, ως μοναδικά συστατικά ή σε συνδυασμό με άλλα εντομοκτόνα που ενισχύουν την δραστικότητα του μίγματος. Οι αγωγές με τοπικά εντομοκτόνα για την προστασία σκύλων από την σκνίπα-φορέα της λείσμανιάσης έχουν δείξει ότι η απομύζηση αίματος και το ποσοστό επιβίωσης των σκνιπών που απομύζησαν ή όχι αίμα, μειώθηκαν με την χρήση περμεθρίνης, δελταμεθρίνης και fenthion. Η δελταμεθρίνη έχει προταθεί σε ιδιοκτήτες σκύλων, λόγω του ότι μειώνει σε μεγαλύτερο βαθμό την απομύζηση αίματος και οδηγεί σε μεγαλύτερο ποσοστό θανάτωσης των σκνιπών. Δύο εβδομάδες μετά από την εφαρμογή, η μείωση της απομύζησης αίματος ήταν >90% στην διάρκεια των πρώτων 4 μηνών και ελαττώθηκε στο 84% μετά από 6 μήνες. Το ποσοστό θανάτωσης των σκνιπών ήταν 76% μετά από 2 εβδομάδες και μειώθηκε στο 42% μετά από 6 μήνες^(4, 21). Πολλά σκευάσματα εντομοκτόνων διατίθενται στην αγορά κατά των φλεβοτόμων, συμπεριλαμβανομένων των πλαστικών κολλάρων, λοσιόν, spot-on διαλυμάτων και spray που διευκολύνουν την εφαρμογή από τον ιδιοκτήτη στον σκύλο⁽²²⁾. Εκτός από την εξασφάλιση υψηλής προστασίας, οι σκύλοι με κολλάρο εντομοκτόνου παρουσίασαν μείωση του τίτλου αντισωμάτων κατά της *Leishmania* κατά το ήμισυ, επειδή δεν υπάρχει επιπρόσθετη έκθεση στο παράσιτο (προστασία από την απομύζηση αίματος), μειώνοντας καθ' αυτόν τον τρόπο τον κίνδυνο εμφάνισης της λείσμανιάσης του σκύλου και κατ' επέκταση, του ανθρώπου⁽⁴⁾. Για να προληφθεί η εξάπλωση

της νόσου, οι κτηνίατροι πρέπει να συμβουλεύουν τους ιδιοκτήτες να εφαρμόζουν τα μέτρα αυτά και σε ήδη μολυσμένους σκύλους⁽⁶⁾, ενώ άλλα μέτρα προφύλαξης των σκύλων που διαβιούν σε ενδημικές περιοχές είναι: παραμονή εντός οικίας στην διάρκεια της νύχτας και χρήση πλεγμάτων παγίδευσης κουνουπιών και/ή εντομοκτόνων χώρου.

► Εμβόλια

Το πρώτο εμβόλιο που εγκρίθηκε στην Ευρώπη κατά της λείσμανιάσης του σκύλου είναι το Canileish®, ένα ενέσιμο σκεύασμα που περιέχει απεκκρινόμενες-εκκρινόμενες πρωτεΐνες από την *L. infantum* (LiESP). Ένα νέο εμβόλιο που εγκρίθηκε πρόσφατα στην Ευρώπη είναι το Letifend, αλλά μέχρι στιγμής υπάρχουν λίγα μόνο δεδομένα σχετικά με αυτό.

Το Canileish® χορηγείται ακολουθώντας ένα πρωτόκολλο που περιλαμβάνει τρεις υποδόριες εγχύσεις ανά 21 ημέρες, ενώ ένας ετήσιος επανεμβολιασμός είναι απαραίτητος για την ολοκλήρωση της ανοσοποίησης, με συνολικό κόστος που ποικίλλει μεταξύ των χωρών της Ε.Ε. από 140 € έως και 200 € ανά σκύλο. Πρέπει να διεξάγεται ορολογική δοκιμή πριν από τον πρώτο εμβολιασμό, για να διασφαλίζεται ότι ο σκύλος είναι υγιής και οροαρνητικός. Ωστόσο, σε ενδημικές περιοχές, ένα ποσοστό των μολυσμένων σκύλων παραμένει οροαρνητικό για αρκετό χρονικό διάστημα⁽²⁸⁾. Μία πρόσφατη μελέτη έχει δείξει ότι η ευαισθησία των ταχέων





ορολογικών δοκιμών που χρησιμοποιούνται για την εξέταση των σκύλων πριν από τον εμβολιασμό με το Canileish® είναι χαμηλή⁽²⁰⁾. Έτσι, είναι πιθανό μερικοί σκύλοι να είναι ήδη μολυσμένοι με Leishmania κατά τον εμβολιασμό και αυτό περιπλέκει την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας του εμβολίου στην πράξη.

Πρέπει να σημειωθεί ότι, **τα αντισώματα που παράγονται σε εμβολιασμένους σκύλους δεν δύνανται να διαφοροποιηθούν με τις υπάρχουσες ορολογικές μεθόδους^(10, 28)**.

Οι εμβολιασμένοι σκύλοι μειώνουν το ποσοστό μόλυνσης, όμως μπορεί να αναπτύξουν ανά πάσα στιγμή κλινική μορφή λείσμανίασης. Ακόμη, προτείνεται η συνδυαστική χρήση κολλάρων με εντομοκτόνα συστατικά μαζί με την εφαρμογή εμβολιακού προγράμματος, έτσι ώστε να περιορίζεται η πιθανότητα μετάδοσης στις σκνίπες⁽⁴⁾.

Το εμβόλιο συνοδεύεται από ανεπιθύμητες ενέργειες. Αρχικά, το πλήρες πρωτόκολλο εμβολιασμού διαρκεί πολύ χρόνο και απαιτεί μεγάλη δαπάνη χρημάτων από τον ιδιοκτήτη, ενώ το ποσοστό εγκατάλειψης του εμβολιασμού είναι υψηλό, με λίγα δεδομένα διαθέσιμα. Σε μία online έρευνα με ερωτηματολόγιο που διεξήχθη στην Ισπανία⁽⁶⁾, το 18% των ερωτηθέντων ανέφερε περιστατικά εμβολιασμένων σκύλων που εκδήλωσαν κλινική μορφή λείσμανίασης. Επίσης, παρόλο που το εμβόλιο έχει περιγραφεί ως πολύ ασφαλές ως προς την δοσολογία του, την ηλικία και την φυλή του σκύλου⁽²³⁾, το γεγονός αυτό έχει αποτελέσει πεδίο διαρκούς αντιπαράθεσης. Η πιο αξιοσημείωτη ανεπιθύμητη ενέργεια φαίνεται να είναι το τοπικό οίδημα και άλγος⁽²³⁾.

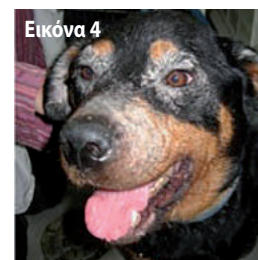
Στην προαναφερθείσα μελέτη⁽⁶⁾, 82 τοις εκατό των χρηστών του εμβολίου ανέφεραν ανεπιθύμητες ενέργειες⁽⁶⁾: σε πολλές περιπτώσεις, υπήρχαν τοπικές αντιδράσεις (ήπιες έως οξείες) και απάθεια. Έχουν αναφερθεί ακόμη και οξείες αντιδράσεις, όπως αγγειο-πνευμονογαστρική συγκοπή, αναφυλακτικό σοκ, έως και θάνατος, με πολύ χαμηλή, ωστόσο, συχνότητα⁽⁶⁾.

► Συμπτωματολογία

Σε ενδημικές περιοχές, ο αριθμός των μολυσμένων σκύλων είναι σημαντικά υψηλότερος από το ποσοστό των σκύλων με κλινική μορφή της νόσου⁽¹⁶⁾. Η κλινική μορφή της λείσμανιάσης είναι χρόνια συστηματική νόσος που χαρακτηρίζεται από ποικίλα και μη συγκεκριμένου εύρους και έντασης συμπτώματα, που καθορίζονται από την ανοσολογική απόκριση του ξενιστή^(17,18).

Για να περιγραφεί το ευρύ φάσμα των κλινικών εκδηλώσεων της λείσμανιάσης του σκύλου και για να παρέχεται ένα εργαλείο επιλογής των καλύτερων θεραπευτικών πρωτοκόλλων και πρόγνωσης, έχει προταθεί από την ομάδα LeishVet ένα σύστημα ταξινόμησης σε τέσσερα κλινικά στάδια με βάση τα κλινικά συμπτώματα, τα κλινικο-παθολογικά ευρήματα και τις ορολογικές δοκιμές⁽¹⁹⁾. Η Ομάδα αυτή αποτελεί σύνδεσμο επιστημόνων και ιδρύθηκε το 2005 στην διάρκεια του Worldleish 3rd forum στο Παλέρμο (Ιταλία) από κτηνιάτρους ακαδημαϊκών ιδρυμάτων σε διάφορες Ευρωπαϊκές χώρες, εστιάζοντας την έρευνα και την κλινική πράξη τους στην λείσμανιάση, στα πλαίσια της Κτηνιατρικής. Σύμφωνα με το σύστημα αυτό (βλέπε “Θεραπεία - Κλινικά στάδια”), τα κύρια κλινικά συμπτώματα της λείσμανιάσης του σκύλου είναι ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω: απώλεια βάρους, λήθαργος, μυϊκή ατροφία, μη αναγεννητική αναιμία, γενικευμένη λεμφαδενομεγαλία, σπληνομεγαλία, διαταραχές νεφρικής λειτουργίας, οφθαλμικές βλάβες, αρθροπάθειες, ονυχογρύπωση και δερματικές αλλοιώσεις (Εικόνες 4-14)^(18,19).

Ο πίνακας 3⁽³⁾ δείχνει την συχνότητα των κλινικών συμπτωμάτων λείσμανιάσης όπως αναφέρθηκαν από κτηνιάτρους στην Ελλάδα, την Πορτογαλία και την Ισπανία, ενώ για άλλες χώρες (Σλοβενία, Γαλλία και Ιταλία) τα δεδομένα δεν είναι πάντα διαθέσιμα και επαρκή. Αυτό το ευρύ φάσμα κλινικών συμπτωμάτων συνεπάγεται ότι η λίστα των νοσημάτων που περιλαμβάνονται στην διαφορική διάγνωση της λείσμανιάσης του σκύλου είναι μεγάλη⁽¹⁹⁾ και είναι απαραίτητη μία ενιαία προσέγγιση για την ορθή διάγνωση και θεραπεία.



Εικόνα 4
Αποφολιδωτική περιοφθαλμική αλωπεκία και βλεφαρίτιδας⁽¹⁹⁾



Εικόνα 5
Ελκωτικές ρινο-βλεννογονοδερματικές αλλοιώσεις⁽¹⁹⁾



Εικόνα 6
Βλατιδώδης δερματίτιδα στην βουβωνική περιοχή⁽¹⁹⁾



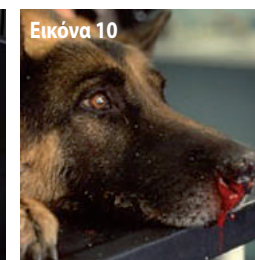
Εικόνα 7
Οζώδεις αλλοιώσεις “σαν κρατήρες” στην περιφέρεια των μυκτήρων⁽¹⁹⁾



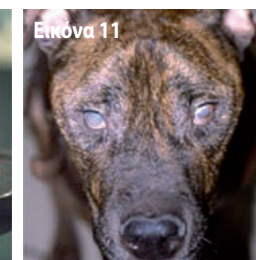
Εικόνα 8
Ελκωτικές ερυθματώδεις αλλοιώσεις στα πέλματα και ανάμεσα στα πελματικά φύματα⁽¹⁹⁾



Εικόνα 9
Ονυχογρύπωση⁽¹⁹⁾



Εικόνα 10
Επίσταξη⁽¹⁹⁾



Εικόνα 11
Αμφοτερόπλευρη ραγοειδίτιδα και θόλωση κερατοειδούς χιτώνα⁽¹⁹⁾



Εικόνα 12
Πυώδης επιπεφυκίτιδα και βλεφαρίτιδα⁽¹⁹⁾



Εικόνα 13
Αποφολιδωτική αλωπεκία στα πίσω άκρα και διόγκωση ιγνυακών λεμφογαγγλίων⁽¹⁹⁾



Εικόνα 14
Εμφανής καχεξία και γενικευμένη αποφολιδωτική αλωπεκία⁽¹⁹⁾



	ΕΛΛΑΔΑ			ΙΣΠΑΝΙΑ			ΠΟΡΤΟΓΑΛΙΑ		
Κλινικά συμπτώματα	Ποτέ	Σπάνια έως συχνά	Πάντα	Ποτέ	Σπάνια έως συχνά	Πάντα	Ποτέ	Σπάνια έως συχνά	Πάντα
Απώλεια βάρους	0.5	73.7	25.8	3.1	70.8	26.1	1.4	66.2	26.6
Αλωπεκία	2.8	92.7	4.5	1.6	85.9	12.5	1.4	80.6	10.1
Λεμφαδενομεγαλία	0.5	70.8	28.6	13.0	61.3	25.7	2.9	69.8	18.0
Λήθαργος	4	88.4	7.5	3	90.4	6.7	5.8	77.0	3.6
Ωχροί βλεννογόνοι	1.1	87	12	4.3	87.7	8	6.5	76.3	4.3
Αποφολιδωτική δερματίτιδα	4.8	91.1	4.1	2.8	82.8	14.4	3.6	77.0	6.5
Ονυχογρύπωση	5	90	5	5.7	85.8	8.5	3.6	81.3	5.8
Δερματικά έλκη	5.5	89	5.5	5.5	88	6.4	7.2	79.9	2.2
Πυόδερμα	12.5	86.9	0.6	7.3	86.7	6.1	8.6	78.4	0.7
Αλλοιώσεις πελματικών φυμάτων	19.6	80.4	0	13.2	84.2	2.6	10.8	76.3	1.4
Αποχρωματισμός δέρματος	34	66	0	21.9	75.4	2.7	2.9	53.2	3.6
Δερματικά οζίδια	46.1	53.9	0	23.8	73.7	2.5	20.1	48.9	15.8
Νεφρική νόσος	2.8	97.2	0	7	89.1	4	3.6	85.6	1.4
Οφθαλμικές αλλοιώσεις	5.5	89.5	5	7.9	87.1	4.9	10.1	77.7	1.4
Επίσταξη	7.5	91.9	0.5	8.2	73	18.8	8.6	79.1	0.0
Αρθροπάθειες	16	83.4	0.6	13.2	84.9	1.9	21.6	64.7	0.7
Πυρετός	41.4	58.6	0	38.7	60.5	0.7	32.4	54.0	0.0
Διάρροια	33.5	66.5	0	30.02	69.3	0.5	33.1	51.8	0.0

Πίνακας 3

Συχνότητα των κλινικών συμπτωμάτων λεισμανίασης του σκύλου, όπως περιγράφηκε από κτηνιάτρους σε Ελλάδα, Πορτογαλία και Ισπανία⁽⁶⁾

► Διάγνωση

Η διάγνωση της λείσμανιάσης του σκύλου τυπικά βασίζεται σε συμβατά με την νόσο κλινικά συμπτώματα και κλινικοπαθολογικές διαταραχές, τον αποκλεισμό των κυριότερων νοσημάτων της διαφορικής διάγνωσης, τον προσδιορισμό της μόλυνσης (καλλιέργεια, κυτταρολογία, ιστοπαθολογία, ανοσοϊστοχημία, άμεσος ανοσοφθορισμός και μοριακές τεχνικές) και τέλος, την παρουσία ειδικών ανοσοσφαιρινών G κατά της *Leishmania* (IgG) και αντισωμάτων (ορολογικά ευρήματα). Εκτός από τα παραπάνω, η ταυτόχρονη ύπαρξη άλλων ασθενειών, η εκτίμηση της ανοσολογικής επάρκειας του ξενιστή (π.χ. δοκιμή ενδοδερμικής έγχυσης λείσμανίνης), καθώς και η κλινική σταδιοποίηση της νόσου, αποτελούν σημαντικά βήματα μίας ενδελεχούς διαγνωστικής διερεύνησης⁽¹⁰⁾. Όταν υπάρχει υποψία της νόσου, χρησιμοποιούνται ειδικές δοκιμές για την επιβεβαίωσή της. Αυτές οι διαγνωστικές δοκιμές ταξινομούνται στις παρακάτω κατηγορίες:

- Κυτταρολογικές εξετάσεις και μικροσκόπηση (υλικό από δερματικές αλλοιώσεις, λεμφογαγγλία ή μυελό των οστών)
- Ορολογικές δοκιμές (IFAT, ELISA και ταχείες δοκιμές)
- Άλλες τεχνικές (PCR, ιστοπαθολογικές, ανοσοϊστοχημικές τεχνικές και ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών)

Σε μία έρευνα⁽³⁾ Ευρωπαίοι κτηνίατροι ανέφεραν ως πρώτη επιλογή για αιτιολογική διάγνωση της λείσμανιάσης την εξέταση στο μικροσκόπιο επιχρισμάτων λεμφογαγγλίων (σε ποσοστό 62%). Στην Ελλάδα, μεγάλο ήταν το ποσοστό των κτηνιάτρων που δεν θα χρησιμοποιούσαν ποτέ επεμβατική τεχνική για κυτταρολογική εξέταση μυελού των οστών (69,6%), ενώ οι περισσότεροι κτηνίατροι που ποτέ δεν εξέτασαν δείγματα από δερματικές αλλοιώσεις προέρχονταν από την Πορτογαλία (82,9%). Οι πιο συχνές ποσοτικές ορολογικές τεχνικές που επιλέγονται είναι η IFAT (82,7%), ταχείες ποσοτικές δοκιμές (78,2%) και ELISA (72,2%). Οι ταχείες δοκιμές χρησιμοποιούνται κατά κόρον στην Ελλάδα (58,3%) και την Πορτογαλία (63,5%) για διαγνώσεις ρουτίνας.

Ωστόσο μία πρόσφατη μελέτη έχει δείξει ότι η ευαισθησία των ταχέων ορολογικών δοκιμών που χρησιμοποιούνται για τον σκύλο είναι χαμηλή⁽²⁰⁾. Παράλληλα, τα αντισώματα που παράγονται σε εμβολιασμένους σκύλους δεν υπάρχει δυνατότητα να διαφοροποιηθούν με τις υπάρχουσες ορολογικές μεθόδους^(EFSA, 28). Από την κατηγορία "Άλλες τεχνικές" που αναφέραμε, η PCR επιλέγεται κατά κύριο λόγο (61%). Ο EFSA⁽²⁸⁾ αναφέρει ότι οι πιο χρήσιμες διαγνωστικές προσεγγίσεις για την διερεύνηση της λοίμωξης σε νοσούντες και κλινικώς υγιείς, αλλά μολυσμένους σκύλους, περιλαμβάνουν την ανίχνευση ειδικών αντι-λείσμανιακών αντισωμάτων στον ορό αίματος, με την χρήση ποσοτικών ορολογικών τεχνικών και τον προσδιορισμό του DNA του παρασίτου, εφαρμόζοντας μοριακές τεχνικές. Με σκοπό να αυξηθεί η ευαισθησία της διαγνωστικής διερεύνησης της λείσμανιάσης, ιδίως σε σκύλους με υποκλινική μορφή της νόσου, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται παράλληλα οι δύο παραπάνω τεχνικές.



► Θεραπεία - Κλινικά στάδια

Η Ομάδα LeishVet δημιούργησε μία κλινική σταδιοποίηση βασισμένη στα κλινικά συμπτώματα, τους τίτλους αντισωμάτων στον ορό αίματος και τα εργαστηριακά ευρήματα από τους μολυσμένους σκύλους, η οποία αποτελείται από διάκριση 4 σταδίων και διαμόρφωση ειδικής θεραπείας και πρόγνωσης για κάθε στάδιο.

Ο σκοπός της θεραπείας είναι ο έλεγχος των κλινικών συμπτωμάτων και των κλινικοπαθολογικών διαταραχών, η βελτίωση της ειδικής κυτταρικής ανοσίας κατά της Leishmania, η πρόληψη των υποτροπών, η μείωση του παρασιτικού φορτίου και της ικανότητας για μετάδοση του παρασίτου⁽¹⁰⁾. Η προσδοκώμενη κλινική απόκριση στην θεραπεία των νοσούντων σκύλων μπορεί να ποικίλλει από φτωχή έως καλή, ανάλογα με την συνολική αρχική κλινικοπαθολογική κατάστασή τους (Πίνακας 4). Οι σκύλοι με νεφρική ανεπάρκεια αναμένεται να έχουν μικρότερο ποσοστό ίασης σε σύγκριση με σκύλους που δεν έχουν νεφρική βλάβη. Η πλειοψηφία των σκύλων παρουσιάζει κλινική βελτίωση εντός του πρώτου μήνα της αγωγής, ενώ υπάρχουν περιπτώσεις που απαιτείται μεγαλύτερη διάρκεια αγωγής μέχρι να υπάρξει εμφανής κλινική βελτίωση. Μεταβολές στον τίτλο αντισωμάτων και τις πρωτεΐνες στον ορό αίματος αναμένεται να παρατηρηθούν για αρκετό χρονικό διάστημα έως ότου επανέλθουν σε φυσιολογικές τιμές⁽¹⁹⁾.

Όπως αναφέρεται στον Πίνακα 4, η επιλογή της αγωγής σύμφωνα με το κλινικό στάδιο αποτελεί το ορόσημο στην θεραπεία της λείσμανιασης. Ένας σκύλος με ΧΝΑ (Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια) θα πρέπει πάντοτε να παρακολουθείται σωστά, για να αποφευχθεί η κατάρρευση της νεφρικής λειτουργίας και η αποτυχία της θεραπευτικής αγωγής.

Κλινικά στάδια	Ορός αίματος ^(a)	Κλινικά συμπτώματα	Εργαστηριακά ευρήματα	Θεραπεία	Πρόγνωση
Στάδιο I: ήπια νόσος	Μηδενικοί ως χαμηλοί τίτλοι αντισωμάτων	Σκύλοι με ήπια κλινικά συμπτώματα όπως περιφερική λεμφαδενοπάθεια ή βλατιδώδη δερματίτιδα (Ordeix et al., 2005; Bottero et al., 2006)	Συνήθως δεν παρατηρείται καμία κλινικοπαθολογική διαταραχή, φυσιολογική εικόνα νεφρών: κρεατινίνη <1,4 mg/dl, χωρίς πρωτεϊνουρία: UPC<0,5	Καμία αγωγή/ μόνο αλλοπουρινόλη/ αλλοπουρινόλη + αντιμονιακή μεγλουμίνη	Καλή
Στάδιο II: νόσος με εμφανή κλινικά συμπτώματα	Χαμηλοί ως υψηλοί ^(b) τίτλοι αντισωμάτων	Σκύλοι που, εκτός από τα συμπτώματα του σταδίου I, μπορεί να παρουσιάσουν: διάχυτες ή συμμετρικές δερματικές αλλοιώσεις όπως αποφολιδωτική δερματίτιδα/ ονυχογρύπωση, εξελκώσεις (ρινική άλως, πελματικά φύματα, οστέινες προεξοχές, βλεννογονοδερματικά όρια), ανορεξία, απώλεια βάρους, πυρετός και επίσταξη (Petanides et al., 2008)	Κλινικοπαθολογικές διαταραχές όπως ήπια μη αναγεννητική αναιμία, γ-υπερσφαιριναιμία, υπολευκωματιναιμία, σύνδρομο αυξημένου ιξώδους του αίματος (Petanides et al., 2008). Υποστάδια α) φυσιολογική λειτουργία νεφρών: κρεατινίνη <1,4 mg/dl χωρίς πρωτεϊνουρία: UPC < 0,5 b) Κρεατινίνη <1,4 mg/dl: UPC = 0,5 - 1	Αλλοπουρινόλη + αντιμονιακή μεγλουμίνη	Καλή ως μέτρια
Στάδιο III: σοβαρή νόσος	Μεσαίοι έως υψηλοί τίτλοι αντισωμάτων	Σκύλοι, που εκτός από τα συμπτώματα των σταδίων I και II, μπορεί να εμφανίσουν συμπτώματα από εναποθέσεις ανοσοσυμπλόκων: αγγειίτιδα, αρθρίτιδα, ραγοειδίτιδα και σπειραματονεφρίτιδα	Κλινικοπαθολογικές διαταραχές που περιλαμβάνονται στο στάδιο II Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ): Στάδιο I κατά IRIS με UPC > 1 ή στάδιο II (κρεατινίνη 1,4-2mg/dl) (IRIS, 2006a)	Αλλοπουρινόλη + αντιμονιακή μεγλουμίνη Ακολουθήστε τις οδηγίες κατά IRIS (IRIS, 2006b)	Μέτρια έως φτωχή
Στάδιο IV: πολύ σοβαρή νόσος	Μεσαίοι έως υψηλοί τίτλοι αντισωμάτων	Σκύλοι με κλινικά συμπτώματα του σταδίου III. Πνευμονική θρομβοεμβολή ή νεφρωσικό σύνδρομο και νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου	Κλινικοπαθολογικές διαταραχές του σταδίου II, ΧΝΑ σταδίου III κατά IRIS (κρεατινίνη 2-5 mg/dl) και σταδίου IV (κρεατινίνη > 5 mg/dl) (IRIS, 2006a), Νεφρωσικό σύνδρομο: έντονη πρωτεϊνουρία UPC > 5	Μόνο αλλοπουρινόλη. Ακολουθήστε τις οδηγίες κατά IRIS (IRIS, 2006b)	Φτωχή

Πίνακας 4

Ταξινόμηση της νόσου σε τέσσερα κλινικά στάδια, με βάση τα κλινικά συμπτώματα, τις κλινικοπαθολογικές διαταραχές και τους τίτλους αντισωμάτων στον ορό αίματος, όπως προτείνεται από την ομάδα LeishVet^(19 τροποποιημένο)

► Η “χρυσή” θεραπεία



Εικόνα 15
Antishmania®, Fatro Hellas, Ελλάδα⁽³³⁾

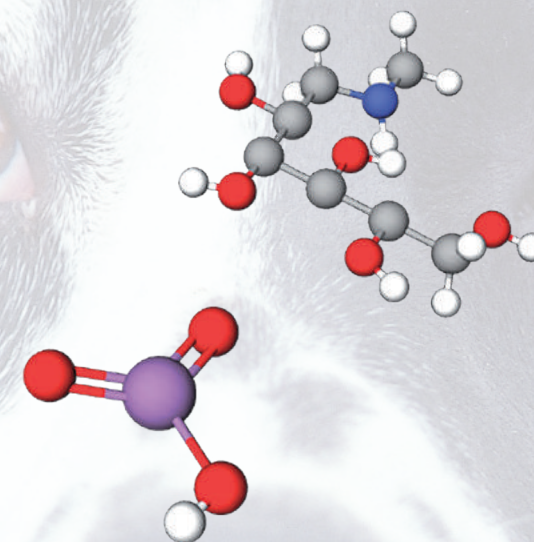
ΑΝΤΙΜΟΝΙΑΚΗ ΜΕΓΛΟΥΜΙΝΗ

Η σύγχρονη θεραπεία βασίζεται είτε σε μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό λείσμανιοκτόνων φαρμάκων, κυρίως της ομάδας των ενώσεων αντιμονίου, μαζί με την λείσμανιοστατική δραστική ουσία αλλοπουρινόλη. Αυτός ο “χρυσός” συνδυασμός βελτιώνει δραστικά την κλινική εικόνα του νοσούντος ζώου και εξαλείφει σχεδόν πλήρως το παρασιτικό φορτίο.

Οι πεντασθενείς ενώσεις του αντιμονίου είναι τα φάρμακα εκλογής που συνταγογραφούνται από τους κτηνιάτρους κατά της λείσμανίας του σκύλου.

Οι θεραπευτικές ιδιότητες των ενώσεων αυτών κατά των *Trypanosoma* και *Leishmania* έχουν περιγραφεί και παραμένουν φάρμακα εκλογής για την λείσμανία του σκύλου στις χώρες της Μεσογείου (ως μονοθεραπεία ή μαζί με αλλοπουρινόλη)⁽⁴⁾.

Η αντιμονιακή μεγλουμίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλες δραστικές ουσίες όπως την αλλοπουρινόλη και την μαρβοφλοξακίνη, έτσι ώστε να ενισχύεται η αντι-λείσμανιακή δράση τους και να προλαμβάνονται οι υποτροπές.



Εικόνα 16
Το μόριο της αντιμονιακής μεγλουμίνης
www.molview.org

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ

Η δράση του φαρμάκου - που με την στενή έννοια είναι προφάρμακο, καθώς πρέπει να μεταβολιστεί από το παράσιτο ώστε να είναι δραστικό - στηρίζεται στην αναγωγή του πεντασθενούς αντιμονίου (Sb^V) στο, πιο τοξικό, τρισθενές αντιμόνιο (Sb^{III}) από τις αμαστιγοφόρες *Leishmania*. Αυτή η μεταβολική διεργασία ευνοείται από την παρουσία τρυπανοθειόνης (ειδικός παράγοντας των τρυπανοσωμάτων που εξουδετερώνει ελεύθερες ρίζες). Η νέα μορφή Sb^{III} όχι μόνο προκαλεί ενζυμική αναστολή των κύριων μεταβολικών διεργασιών⁽²⁵⁾, αλλά τροποποιεί την οξειδοαναγωγική ισορροπία του θείου, που αποτελεί άμυνα του παρασίτου κατά της τοξικής επίδρασης του ενεργού οξυγόνου (ROS)⁽²⁶⁾. Επιπρόσθετα, το Sb^{III} ανταγωνίζεται με τον Ψευδάργυρο (Zn) ως προς την ικανότητα προσδεσής του με ειδικές πρωτεΐνες που εμπλέκονται σε αλληλεπιδράσεις των πρωτεΐνο-πυρηνικών οξέων⁽²⁷⁾, προκαλώντας, καθ' αυτόν τον τρόπο, διάσπαση του DNA, γεγονός που ευθύνεται για την θανάτωση των τρυπανοσωμάτων με διαδικασία παρόμοια της απόπτωσης⁽⁴⁾.

ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

Τα φάρμακα με βάση το πεντασθενές αντιμόνιο (Sb^V) χορηγούνται παρεντερικά και συγκεκριμένα πρέπει να προτιμάται υποδόρια ή ενδομυϊκή χορήγηση. Ως μονοθεραπεία, το Antishmania® (FATRO SpA) χορηγείται υποδόρια σε δοσολογία 100 mg/kg σ.β. διαιρούμενα σε δύο ημερήσιες δόσεις (50 mg/kg σ.β. ανά 12 ώρες) τουλάχιστον για 4 εβδομάδες^(10, 33).

Μετά από την ταχεία απορρόφηση του φαρμάκου από το σημείο έγχυσης, ακολουθεί μία ταχεία φάση υποδιπλασιασμού του στο πλάσμα του αίματος και έπειτα αργή απέκκριση μέσω του ούρου⁽²⁹⁾. Καθώς η λείψμανιοκτόνος δράση του Sb^V εξαρτάται από την συγκέντρωσή του στα όργανα- στόχους (σπλήνας, ήπαρ και μυελός των οστών), είναι επιθυμητό να επιτυγχάνεται υψηλή βιοδιαθεσιμότητα και όγκος κατανομής⁽²⁹⁾.

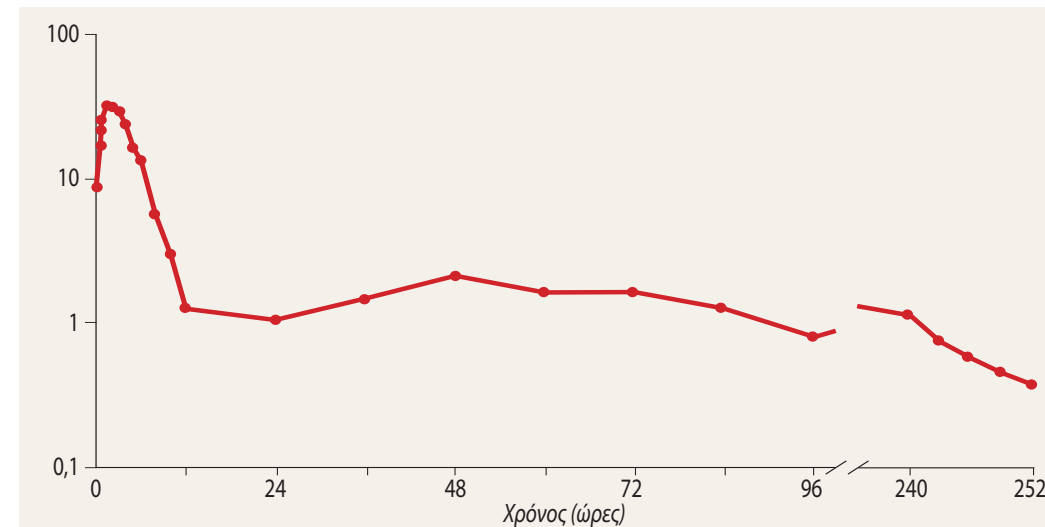
Το Sb^V έχει, επίσης, το πλεονέκτημα να επιτυγχάνει υψηλές συγκεντρώσεις στα όργανα εκείνα όπου πολλαπλασιάζεται η *Leishmania spp.*, όπως τον σπλήνα, το ήπαρ και τον μυελό των οστών⁽⁴⁾.

Στην συνιστώμενη δοσολογία, όταν η χορήγηση διαιρείται σε δύο εγχύσεις ανά ημέρα, επιτυγχάνεται σταθερή θεραπευτική συγκέντρωση στο πλάσμα του αίματος, χωρίς να παρατηρείται συσσώρευση, τόσο σε νοσούντες, όσο και σε υγιείς σκύλους^(29, 50).

Τα Γραφήματα 1 και 2 δείχνουν τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα του αίματος σε νοσούντες και υγιείς σκύλους, για 10 και 14 ημέρες χορήγησης του φαρμάκου, αντίστοιχα.

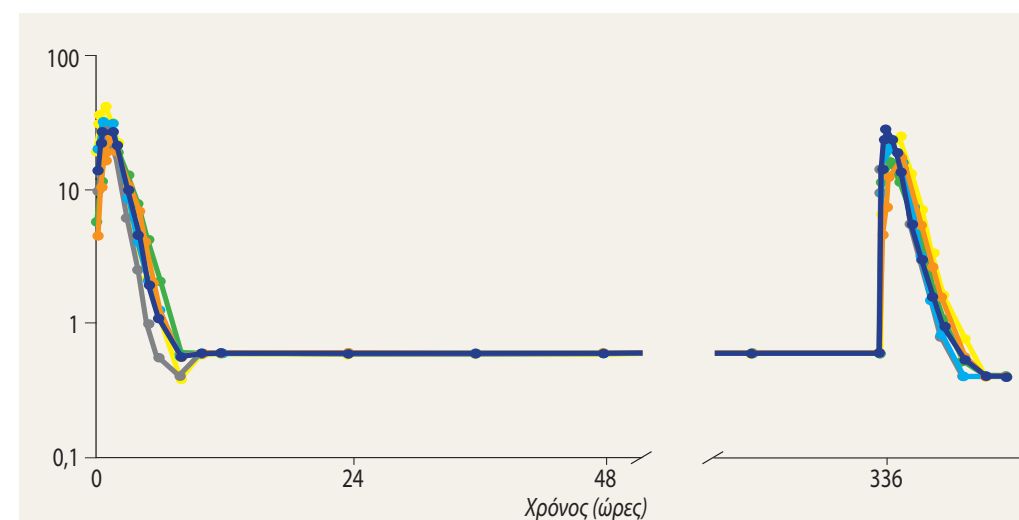
Γράφημα 1

Σταθερή θεραπευτική συγκέντρωση στο πλάσμα αίματος κατά την διάρκεια 10 ημερών θεραπείας με αντιμονιακή μεγλουμίνη, χορηγούμενη δύο φορές ημερησίως σε νοσούντες σκύλους, χωρίς να παρουσιάζουν συσσώρευση του φαρμάκου



Γράφημα 2

Σταθερή θεραπευτική συγκέντρωση στο πλάσμα αίματος κατά την διάρκεια 14 ημερών θεραπείας με αντιμονιακή μεγλουμίνη, χορηγούμενη δύο φορές ημερησίως σε υγιείς σκύλους, χωρίς να παρουσιάζουν συσσώρευση του φαρμάκου⁽⁵⁰⁾

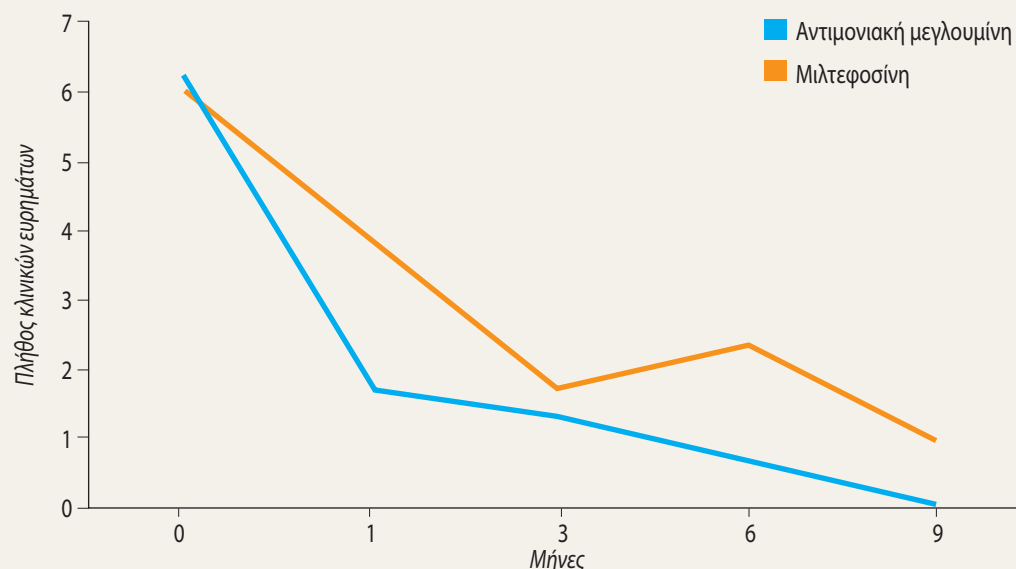


ΛΕΪΣΜΑΝΙΟΚΤΟΝΟΣ ΔΡΑΣΗ

Το Antishmania⁽⁴⁾ μειώνει το παρασιτικό φορτίο και προσφάτως δημοσιευμένα άρθρα αναφέρουν χαμηλό ποσοστό υποτροπών σε σκύλους που χορηγήθηκε αγωγή με Αντιμονιακή μεγλουμίνη. Ακόμη, έχει πρόσφατα αναφερθεί ότι μειώθηκε η συχνότητα εμφάνισης υποτροπών της νόσου μετά από μία δετή θεραπεία υπό στενή παρακολούθηση, με την χορήγηση αντιμονιακής μεγλουμίνης σε συνδυασμό με αλλοπουρινόλη σε σύγκριση με την χορήγηση μιλτεφοσίνης μαζί με αλλοπουρινόλη⁽¹⁾.

Στην μελέτη αυτή, η ανάλυση με RTQ-PCR του DNA του παρασίτου σε δείγμα λεμφογαγγλίων από σκύλους με λείσμανίαση, στους οποίους χορηγήθηκε συνδυασμός αντιμονιακής μεγλουμίνης και αλλοπουρινόλης έδειξε ότι υπήρξε σημαντική μείωση του

Πλήθος κλινικών ευρημάτων σε σκύλους που χορηγήθηκε αγωγή. Αντιμονιακή μεγλουμίνη vs. Μιλτεφοσίνη



Γράφημα 3

Οι σκύλοι που έλαβαν Αντιμονιακή μεγλουμίνη εμφάνισαν μείωση στο πλήθος των κλινικών ευρημάτων λόγω της λείσμανίασης (κλινικό σκορ) εντός ενός μήνα από την έναρξη της αγωγής. Το κλινικό σκορ ήταν πάντα μικρότερο από αυτό των σκύλων που έλαβαν αγωγή με Μιλτεφοσίνη, κατά τους πρώτους 9 μήνες.^(1, τροποποιημένο)



παρασιτικού φορτίου ήδη από τον πρώτο μήνα θεραπείας, ενώ τους επόμενους εννέα μήνες παρατηρήθηκε γραμμική μείωση του παρασιτικού φορτίου⁽¹⁾. Στο ίδιο συμπέρασμα καταλήγει και η καταγραφή των κλινικών συμπτωμάτων^(Γράφημα 2, 1 τροποποιημένο).

Συγκεκριμένα, το παρασιτικό φορτίο μειώθηκε, κατά μέσο όρο, κατά 4566 παράσιτα (από 4952 μειώθηκε σε 386) εντός 30 ημερών σε σκύλους που έλαβαν αγωγή. Σε τρεις σκύλους, η ποσότητα DNA σε υλικό αναρρόφησης λεμφογαγγλίων, από τον 24ο μήνα και έπειτα, ήταν λιγότερο από 33 παράσιτα ανά ml αναρρόφησης, ενώ ήταν λιγότερο από 3 παράσιτα ανά ml αναρρόφησης από τον 48ο μήνα έως την λήξη της περιόδου παρακολούθησης των σκύλων (6 χρόνια).

Αξίζει να σημειωθεί, ότι δεν μπορούσε να ανιχνευθεί κάποια ποσότητα DNA του παρασίτου σε έναν σκύλο, τον 72ο μήνα. Οι τελικές τιμές είναι αμελητέες σε σύγκριση με τις αρχικές και συμφωνούν με όσα αναφέρθηκαν προηγουμένως για μολυσμένους σκύλους από ενδημικές στην Leishmania περιοχές⁽³⁰⁾.



ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες, οι αντιδράσεις στο σημείο έγχυσης που συνοδεύεται από τοπικό άλγος είναι εκείνες που αναφέρονται πιο συχνά⁽⁴⁾.

Η FATRO, σε συνεργασία με το Πανεπιστήμιο της Μπολόνια⁽⁵⁰⁾, κατέληξε στα ίδια αποτελέσματα των Valladares et al.^(29, γράφημα 1) σχετικά με την φαρμακοκινητική της αντιμονιακής μεγλουμίνης όταν χορηγείται επί 14 ημέρες σε υγιείς σκύλους, αποδεικνύοντας έτσι ότι το φάρμακο δεν παρουσιάζει συσσώρευση και ότι η αντιμονιακή μεγλουμίνη γίνεται καλά ανεκτή στην συνιστώμενη δοσολογία^(γράφημα 2, 50 τροποποιημένο).

Σε όλη την διάρκεια της μελέτης αυτής, η γενική ανεκτικότητα στο φάρμακο υποστηρίζεται από τα κλινικά ευρήματα, καθώς και την κλινική εξέταση των σκύλων. Για τον λόγο αυτό, οι γνωστές ανεπιθύμητες αντιδράσεις στην διάρκεια της αγωγής με ενώσεις αντιμονίου μπορεί να αποδοθούν στην κατάσταση της υγείας των μολυσμένων σκύλων και όχι στην ίδια την αγωγή.

Μικρό υποδόριο οίδημα διαμέτρου <2 cm μπορεί να εντοπιστεί με ψηλάφηση στα σημεία έγχυσης.

Το οίδημα αυτό μπορεί να παρατηρηθεί 12-84 ώρες μετά από την χορήγηση και παραμένει ως την λήξη της θεραπείας και αποδρομεί προοδευτικά⁽³³⁾.

Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν η κατάσταση της υγείας του σκύλου με λεισμανίαση, όταν χορηγείται αγωγή με αντιμονιακή μεγλουμίνη, και ειδικότερα η επιβάρυνση στην νεφρική λειτουργία που προκαλεί η νόσος, γεγονός που μπορεί να επηρεάσει έντονα την φαρμακοκινητική του φαρμάκου καθώς και την ανεκτικότητα του ζώου σε αυτό.

Συγκεκριμένα, υπάρχει ένα μόνο δημοσιευμένο άρθρο που υποστηρίζει την υπόθεση ότι η αντιμονιακή μεγλουμίνη έχει νεφροτοξική δράση (μάλιστα, μόνο σε πειραματικές συνθήκες).

Στο άρθρο αυτό, αναφέρεται πως η νεφροτοξικότητα οφείλεται σε δυσλειτουργία των νεφρικών σωληναρίων, που επέρχεται ύστερα από νέκρωση και απόπτωση των κυττάρων τους⁽³¹⁾. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί κλινικά και κλινικο-παθολογικά στοιχεία από περιστατικά στην κλινική πράξη, που αφορούσαν σε σκύλους που έλαβαν αγωγή και δεν παρουσίασαν επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας (αντίθετα, παρουσίασαν βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας μετά την αγωγή, λόγω της υποχώρησης της πειραματονεφρίτιδας από ανοσοσύμπλοκα)^(5,32,40 Πίνακας 5).

Πίνακας 5

Αποτελέσματα που καταγράφηκαν πριν και μετά από την θεραπεία λεισμανίασης με την χρήση αντιμονιακής μεγλουμίνης + αλλοπουρινόλης σε 50 ζεύγη δειγμάτων* και αναφέρονται στην υποχώρηση της πρωτεϊνουρίας⁽⁴⁰⁾

Σε αντίθεση με τον άνθρωπο, δεν έχουν αναφερθεί μεταβολές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα ή στα επίπεδα καρδιακής τροπονίνης σε σκύλους μετά από χορήγηση αγωγής⁽³⁴⁾. Ακόμη, δεν υφίσταται απόδειξη εμφάνισης παγκρεατίτιδας σε σκύλους⁽³⁵⁾.

	Πριν από την θεραπεία	Μετά από την θεραπεία	Τιμή P ¹	Εύρος αναφοράς
Ολικές πρωτεΐνες (g/L)	80.0 (67.0-91.3)	68.0 (62.7-77.3)	< 0.001	52-71
Λευκωματίνες (g/L)	21.6 (17.2-25.0)	26.0 (21.7-30.1)	< 0.001	27-38
Ολικές σφαιρίνες (g/L)	57.0 (48.5-69.1)	42.9 (37.7-49.3)	< 0.001	25-45
A/G	0.37 (0.28-0.50)	0.60 (0.46-0.75)	< 0.001	0.5-1.3
UP/C [§]	1.02 (0.56-2.13)	0.55 (0.31-1.07)	< 0.001	0.0-0.5

* Τα δεδομένα αναφέρονται ως μεσαία κατάταξης (ενδοτεταρτημοριακό διάστημα I-III).

¹ Η τιμή P υποδεικνύει το βαθμό της στατιστικής διαφοράς ανάμεσα στα αποτελέσματα πριν και μετά από την θεραπεία (Wilcoxon signed rank test).

[§] Οι τιμές UP/C είναι από 53 ζεύγη δειγμάτων.

A/G: λόγος λευκωματινών/σφαιρινών, UP/C: λόγος πρωτεϊνών/ κρεατινίνης.



► Άλλες επιλογές θεραπείας

α) Μιλτεφοσίνη

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν για κτηνιατρική χρήση είναι υγρό διάλυμα που ενδείκνυται για χορήγηση από το στόμα.

Το ενεργό συστατικό *hexadecylphosphocholine* είναι, από χημικής άποψης, ένα ανάλογο φωσφολιπιδίου με αλκυλικές ομάδες, αρκετά όμοιο με τις λεκιθίνες. Η μιλτεφοσίνη θεωρήθηκε αρχικά ως αντινεοπλασματικός παράγοντας για ανθρώπινη χρήση, κατάλληλος για την τοπική θεραπεία των μεταστάσεων του καρκίνου του μαστού στο δέρμα⁽⁴⁹⁾, ενώ στο φύλλο οδηγιών χρήσης του κτηνιατρικού σκευάσματος αναγράφονται προτάσεις για την ορθή χρήση του φαρμάκου με στόχο την αποφυγή πιθανής τοξίκωσης σε σκύλους και ειδικότερα στον ιδιοκτήτη⁽⁷⁾.

Ταυτόχρονα, παρουσιάζει αντιλειτουργική δράση για την σπλαχνική μορφή λεισμανίασης στον άνθρωπο⁽⁵⁰⁾. Πρόσφατα, ο Οργανισμός ελέγχου φαρμάκων και τροφίμων στις Η.Π.Α. (FDA) ενέκρινε την μιλτεφοσίνη για την θεραπεία οποιασδήποτε μορφής λεισμανίασης στον άνθρωπο και ήταν το πρώτο εγκεκριμένο φάρμακο για την δερματική και βλεννογονική μορφή λεισμανίασης⁽⁴⁾ - για τον λόγο αυτόν, **δεν** διαθέτει έγκριση για χρήση σε σκύλους⁽²⁾.

Η χορήγηση της μιλτεφοσίνης αδυνατεί να εξαλείψει πλήρως το παρασιτικό φορτίο από τους μολυσμένους σκύλους, παρόλο που έχει αναφερθεί κάποια προοδευτική μείωση αυτού σε υλικό αναρρόφησης λεμφογαγγλίων⁽¹⁾. Παρά την μερική ή μεγάλη υποχώρηση των κλινικών συμπτωμάτων, έχουν επίσης αναφερθεί κλινικές υποτροπές όταν το φάρμακο χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία⁽²⁾. Μία μελέτη αναφέρει την μη απόκριση στην θεραπεία σε δύο σκύλους με λεισμανίαση, ακολουθώντας έναν δεύτερο κύκλο αγωγής με μιλτεφοσίνη σε συνδυασμό με αλλοπουρινόλη, ενώ ανταποκρίθηκαν γρήγορα σε τρίτο κύκλο αγωγής με αντιμονιακή μεγλουμίνη.

Οι αναφορές αυτές εφιστούν την προσοχή για πιο στενή παρακολούθηση της φαρμακολογικής δράσης των νέων φαρμακευτικών μορίων, όπως είναι η μιλτεφοσίνη, κατά της λεισμανίασης του σκύλου, έτσι ώστε να καταρτίζεται το καλύτερο πρωτόκολλο αγωγής και να παρακολουθείται ο σκύλος για τυχόν ανάπτυξη ανθεκτικότητας σε αυτά.

Αρκετοί παράγοντες μπορεί να συνέβαλαν στην αποτυχία της θεραπευτικής αγωγής με μιλτεφοσίνη στα δύο περιστατικά που αναφέρθηκαν: αυτοί μπορεί να σχετίζονται με το παράσιτο, το φάρμακο ή τον ξενιστή⁽⁷⁾. Είναι γνωστό ότι διαφορές στην έκθεση σε αντιγόνα, την φαρμακοκινητική του φαρμάκου, την συχνότητα χορηγήσεων της αγωγής και την ανοσολογική απόκριση του ξενιστή, μπορεί να επηρεάσουν το αποτέλεσμα της χορηγούμενης αγωγής^(7,38).

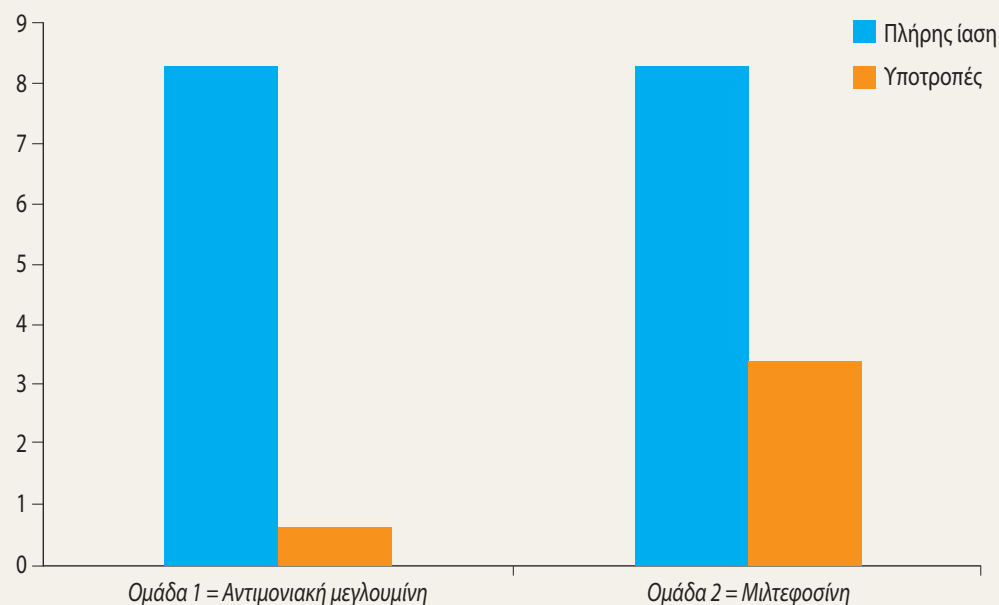
Ύστερα από την δια του στόματος χορήγηση, υπάρχει περίπτωση οι σκύλοι να καταναλώσουν λιγότερη ή καμία ποσότητα από το φάρμακο ή να μην απορροφηθεί πλήρως από το έντερο. Υποδοσολογία, λόγω όχι καλής συμμόρφωσης του ιδιοκτήτη, μπορεί επίσης να συμβεί, κάτι που είναι λιγότερο πιθανό με ένα φάρμακο που χορηγείται παρεντερικά (όπως η αντιμονιακή μεγλουμίνη) και θα δοθεί στον τρίτο κύκλο αγωγής⁽⁷⁾.

Η ανάπτυξη ανθεκτικότητας αποτελεί μία από τις μείζονες ανησυχίες που συνοδεύουν την ευρεία χρήση της μιλτεφοσίνης⁽³⁹⁾, και ένας από τους πιο σημαντικούς παράγοντες που συμβάλλει σε αυτό είναι η υποδοσολόγηση και/ή η ανεπαρκής διάρκεια της θεραπείας^(47, 39). Παράλληλα, η μιλτεφοσίνη έχει μακρά διάρκεια ημίσειας ζωής (περίπου 150 ώρες) γεγονός που την καθιστά περισσότερο ευαίσθητη στην ανάπτυξη ανθεκτικότητας σε αυτήν⁽⁴⁸⁾. Έπειτα από τις πρώτες αναφορές για την θεραπευτική της δράση, έχουν υπάρξει πολλές αναφορές τα τελευταία χρόνια σχετικά με την αποτυχία της αγωγής με μιλτεφοσίνη και την ανθεκτικότητα στην αγωγή με μιλτεφοσίνη κατά της σπλαχνικής (VL) και δερματικής λεισμανίασης (CL) στην Ινδία και στον Νέο Κόσμο.

Σε μία μελέτη 28 σκύλων που έλαβαν έναν κύκλο αγωγής διάρκειας 28 ημερών με μιλτεφοσίνη και αλλοπουρινόλη, οι Pandey et al.⁽¹¹⁾ αναφέρουν ότι 4 σκύλοι παρουσίασαν υποτροπή και χρειάστηκαν δεύτερο κύκλο αγωγής, ο οποίος και πάλι απέτυχε να εξαλείψει το παράσιτο από τα λεμφογάγγλια.

Σε μία άλλη μελέτη, μετά την παρακολούθηση επί 6 ετών σε δύο ομάδες σκύλων που χορηγήθηκαν δύο συνδυασμοί φαρμάκων (ομάδα O1 = αντιμονιακή μεγλουμίνη μαζί με αλλοπουρινόλη και O2 = μιλτεφοσίνη μαζί με αλλοπουρινόλη, *γράφημα 4*), το κατά μέσον όρο πλήθος των κλινικών συμπτωμάτων και οι ποσότητες *Leishmania* ήταν κατά πολύ μικρότερα σε σύγκριση με αυτά πριν από την έναρξη της αγωγής. Η αποτελεσματικότητα της αντιμονιακής μεγλουμίνης σε συνδυασμό με αλλοπουρινόλη φαίνεται μεγαλύτερη σε σχέση με την χρήση μιλτεφοσίνης και αλλοπουρινόλης για την θεραπεία της λείσμανιάσης του σκύλου, καθώς με το πρώτο σχήμα παρατηρήθηκε μείωση της συχνότητας υποτροπών κατά την παρακολούθηση (follow-up) των σκύλων.

Γράφημα 4
Υποτροπές μετά από την αγωγή⁽¹⁾



Πράγματι, ένας από τους εννέα σκύλους (O1) εκδήλωσε υποτροπή της νόσου με το πρωτόκολλο αντιμονιακής μεγλουμίνης και αλλοπουρινόλης, ενώ αντίθετα, στην O2 παρουσίασαν υποτροπή τέσσερις από τους εννέα σκύλους⁽¹⁾.

β) Αλλοπουρινόλη

Η αλλοπουρινόλη είναι παρασιτοστατικό φάρμακο, δρα ως ανάλογο πουρίνης και αναστέλλει την πρωτεϊνσύνθεση του παρασίτου όταν ενσωματώνεται στο RNA του. Η χρήση του ως μονοθεραπεία έχει υποστηριχθεί σε χώρες όπου δεν είναι διαθέσιμες ούτε αντιμονιακές ενώσεις ούτε η μιλτεφοσίνη (Helm et al., 2013) και σε ζώα με λείσμανίαση σταδίου I ή IV^(19, 24), επειδή δεν είναι νεφροτοξική και έχει την ικανότητα να προλαμβάνει ή να μειώνει τον βαθμό της βλάβης στο νεφρικό σπείραμα καθώς και την πρωτεϊνουρία⁽¹⁰⁾. Ωστόσο, λόγω της μεγάλης ποικιλίας στα αποτελέσματα μεταξύ διαφορετικών κλινικών μελετών, οι Noli και Auxilia⁽³²⁾ βρήκαν ανεπαρκή τεκμηρίωση και αποδείξεις σχετικά με την χρήση της αλλοπουρινόλης ως μονοθεραπεία σε σκύλους με λείσμανίαση. Έκτοτε, μία μελέτη που αξιολογεί την ανοσολογική απόκριση σε σκύλους που χορηγήθηκε αλλοπουρινόλη επιβεβαίωσε ότι δεν είναι δραστική στην εξάλειψη των αμαστιγοφόρων μορφών από τον μυελό των οστών⁽³⁶⁾. Παρόμοια παρατήρηση δημοσιεύτηκε από τους Paradies et al.⁽³⁷⁾, που κατέγραψαν την απουσία παρασιτολογικής ίασης με βάση την κυτταρολογική εξέταση λεμφογαγγλίων και την ταχεία κλινική υποτροπή σε όλους τους σκύλους εντός 2-11 μηνών ύστερα από την διακοπή της αγωγής⁽¹⁰⁾.

Η αλλοπουρινόλη στην δοσολογία 10-20 mg/kg σ.β. δύο φορές ημερησίως, σε συνδυασμό με το παρασιτοκτόνο πεντασθενές αντιμόνιο, Sb^V, είναι το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο σχήμα θεραπείας⁽⁴⁾. Υπάρχει γενικότερα συμφωνία μεταξύ των κτηνιάτρων στο ότι ο συνδυασμός αυτός αποτελεί την “χρυσή” θεραπεία για την λείσμανίαση του σκύλου, καθώς οι σκύλοι παρουσιάζουν

σαφή υποχώρηση των κλινικών συμπτωμάτων (αποδρομή της λεμφαδενομεγαλίας και επαναφορά των βιοχημικών παραμέτρων σε φυσιολογικές τιμές) καθώς και καλή πρόγνωση⁽⁴⁾. Επιπρόσθετα, το ποσοστό υποτροπών μετά την αγωγή με μιλτεφοσίνη είναι μεγαλύτερο από εκείνο της αντιμονιακής μεγλουμίνης⁽¹⁾ και το σχήμα Antishmania® - αλλοπουρινόλη επέφερε ταχύτερη και πιο έντονη υποχώρηση της πρωτεϊνουρίας από ότι η αλλοπουρινόλη ως μονοθεραπεία^(33,40) (πίνακας 5 - σελίδα 27).

γ) Δομπεριδόνη

Το πόσιμο διάλυμα δομπεριδόνης για κτηνιατρική χρήση ενδείκνυται για πρόληψη της λείσμανιάσης του σκύλου⁽⁴⁾.

Η δοσολογία χορήγησης των 0,5 mg/kg σ.β. εφάπαξ ημερησίως για τουλάχιστον 4 εβδομάδες σε μολυσμένους σκύλους επιφέρει βελτίωση της κλινικής εικόνας λόγω λείσμανιάσης και μειώνει σημαντικά τον τίτλο αντισωμάτων, παρόλο που δεν επιτυγχάνεται πλήρης εξάλειψη της νόσου⁽⁴³⁾.

Η δομπεριδόνη προάγει την απελευθέρωση προλακτίνης από την υπόφυση, η οποία ενισχύει την ανοσολογική άμυνα του ζώου ενεργοποιώντας την απόκριση των Th1 κυττάρων και ελευθέρωση των IFN, IL-2, IL-12 και TNF-α⁽⁴⁴⁾. Με τον τρόπο αυτόν, απενεργοποιείται η δράση των Th2 κυττάρων. Στον σκύλο, η δομπεριδόνη διεγείρει την αντίδραση των ουδετερόφιλων σε υγιή ζώα μέσω της δημιουργίας “μνήμης” (memory effect) έως έναν μήνα μετά την διακοπή της χορήγησης αυτής⁽⁴³⁾.

Έχουν σπάνια παρατηρηθεί απάθεια και γαστρεντερικές διαταραχές (κοιλιακό άλγος, διάρροια και απώλεια όρεξης), που υποχωρούν μετά την παύση της αγωγής, και οφείλονται στην προκινητική δράση της δομπεριδόνης⁽⁴⁵⁾. Σπανίως, ακόμη, μπορεί να εκδηλωθούν μεταβολές στους μαστικούς αδένες (υπερπλασία μαστών και αυξημένη γαλακτοπαραγωγή) λόγω της γαλακτογόνου επίδρασης της προλακτίνης⁽⁴⁶⁾.

δ) Μαρβοφλοξακίνη

Η μαρβοφλοξακίνη (εγκεκριμένη για χρήση σε σκύλους στις Η.Π.Α. καθώς και στην Ε.Ε.) είναι συνθετική φθοριοκινολόνη τρίτης γενεάς που αναπτύχθηκε για κτηνιατρική χρήση. Έχει ισχυρή δράση κατά διαφόρων βακτηριακών ειδών



Εικόνα 17
Avicolam® P, Fatro Hellas, Ελλάδα⁽³³⁾

και συχνά χορηγείται για θεραπεία ευρέος φάσματος λοιμώξεων από θετικά και αρνητικά κατά Gram βακτήρια. Όπως οι άλλες κινολόνες, η μαρβοφλοξακίνη αναστέλλει το ένζυμο DNA- γυράση του βακτηρίου. Τα τρυπανοσώματα (Trypanosomidae) όπως η *Leishmania infantum* έχουν γονιδιακή δομή που έχει πολλές ομοιότητες με τα βακτήρια. Μία μελέτη in vitro⁽⁴¹⁾ αποκάλυψε ότι η μαρβοφλοξακίνη διαθέτει άμεση και έμμεση λείσμανιοκτόνο δράση μέσω της ενέργειας του Ογκονεκρωτικού παράγοντα (TNF-α) και της συνθετάσης οξειδίου του αζώτου.

Διεξήχθη μία κλινική μελέτη⁽⁴²⁾, που αφορούσε σε περιορισμένο αριθμό σκύλων, με σκοπό να γίνει σύγκριση της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας 4 σχημάτων χορήγησης στην δοσολογία 2 mg/kg σ.β. από το στόμα, εφάπαξ ημερησίως. Τα αποτελέσματα συγκλίνουν στο ότι η χορήγηση μαρβοφλοξακίνης στην δοσολογία αυτή επί 28 ημέρες περιορίζει τα κλινικά συμπτώματα της λείσμανιάσης στον σκύλο⁽²⁾.



► Συμπεράσματα

Παρά το γεγονός ότι εξακολουθεί να είναι επιφυλακτική, η πρόγνωση για τα περιστατικά λείσμανιάσης στον σκύλο έχει βελτιωθεί κατά πολύ τα τελευταία χρόνια, ιδίως όταν δεν συνυπάρχει νεφρική ανεπάρκεια, και όταν οι ασθενείς λαμβάνουν σωστά την αγωγή τους και βρίσκονται υπό στενή παρακολούθηση⁽⁹⁾.

Η σύγχρονη θεραπεία, που αναφέρεται στην παράγραφο *Η "χρυσή" θεραπεία*, στηρίζεται στον συνδυασμό λεισμανιοκτόνων φαρμάκων με βάση την αντιμονιακή μεγλουμίνη (Antishmania®) 50 mg/kg σ.β. από δύο φορές ημερησίως υποδόρια, για χρονικό διάστημα 4-8 εβδομάδων, ταυτόχρονα με την λεισμανιοστατική δραστική ουσία αλλοπουρινόλη, 10 mg/kg δύο φορές ημερησίως επί 8-12 μήνες, συνδυασμός που είναι η πιο αποτελεσματική αγωγή για μακροπρόθεσμη ίαση. Παράλληλα, αξίζει να σημειωθεί ότι στην περίπτωση που οι κτηνίατροι δύνανται να συνδυάσουν την πιο αποτελεσματική θεραπεία για την νόσο μαζί με την ύψιστη πρόληψη των υγιών σκύλων κατά των σκνιπών, τότε μειώνεται ο κίνδυνος να γίνει ο σκύλος δεξαμενή του παρασίτου.

► Συνοπτική περιγραφή - Το προϊόν

Το **Antishmania®**, που αποτελεί εγκεκριμένο κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν της **Fatro S.p.A.** στην Ευρώπη, είναι έτοιμο για χρήση ενέσιμο διάλυμα αντιμονιακής N- μεθυλογλουκαμίνης (αντιμονιακής μεγλουμίνης), δραστική κατά των ειδών *Leishmania* spp. Η αντιμονιακή N-μεθυλογλουκαμίνη δρα μέσω της αναστολής των ενζύμων **φρουκτοκινάση και τοποϊσομεράση**, τροποποιώντας καθ' αυτόν τον τρόπο την διαδικασία της γλυκόλυσης και διπλασιασμού του DNA στα πρωτόζωα. Έχει τεκμηριωθεί η ύπαρξη του μηχανισμού αυτού **ενάντια στο προμαστιγοφόρο καθώς και το αμαστιγοφόρο στάδιο** ζωής της *Leishmania*.

Παρ' ότι είναι γνωστή η εγγενής τοξικότητα των αντιμονιακών ενώσεων, η **μεγλουμίνη** θεωρείται ως η **λιγότερο τοξική** μεταξύ των φαρμάκων που είναι σήμερα διαθέσιμα.

Ο ταχύς μεταβολισμός, επιπλέον, επιτρέπει την χρήση της για παρατεταμένα χρονικά διαστήματα χωρίς τον κίνδυνο συσσώρευσης.

Η συνιστώμενη συνολική ημερήσια δόση της αντιμονιακής μεγλουμίνης είναι 100 mg/kg σ.β. (ισοδύναμη με **0,33 ml Antishmania®/kg σ.β. ημερησίως**). Προτείνεται η ημερήσια δόση να διαιρείται σε δύο εγχύσεις των 50 mg αντιμονιακής μεγλουμίνης/kg σ.β. με την μεσολάβηση 12 ωρών μεταξύ των εγχύσεων και η αρχική διάρκεια αγωγής είναι 3-4 εβδομάδες.

Το φιαλίδιο με διάτρητο πώμα επιτρέπει την συντήρηση του διαλύματος ακόμη και αν αυτό ανοιχθεί.

Το Antishmania™ είναι αποτέλεσμα της εμπειρίας των εργαστηρίων παραγωγής του Ομίλου FATRO στα ενέσιμα φαρμακευτικά προϊόντα.



Το συχνότερα επιλεγόμενο πρωτόκολλο θεραπείας

Antishmania®	Αλλοπουρινόλη
0,33 ml/kg σ.β. ανά ημέρα, διαιρούμενα σε δύο υποδόριες εγχύσεις	10 mg/kg σ.β. ανά 12ωρο με χορήγηση από το στόμα
διάρκεια της αγωγής: από 4 έως 8 εβδομάδες	διάρκεια της αγωγής: τουλάχιστον 4-6 μήνες

Πίνακας 6
Η "χρυσή" θεραπεία⁽³³⁾

▶ **ANTISHMANIA® /** **Ερωτήσεις & απαντήσεις**

➡ **Μπορεί να διαλυθεί το ANTISHMANIA® σε φυσιολογικό ορό ή διάλυμα Ringer's;**



Έχουν διεξαχθεί διάφορες εργαστηριακές δοκιμές για να επιβεβαιωθεί η συμβατότητα του **Antishmania®** με διάλυμα φυσιολογικού ορού ή διάλυμα Ringer's. Τα αποτελέσματα επιβεβαιώνουν ότι η ανάμιξη σε γυάλινο φιαλίδιο, σε διαφορετικές αραιώσεις (**Antishmania®** + διάλυμα, σε αναλογίες 1:0.5, 1:1, 1:2), δεν προκαλεί φυσικοχημικές μεταβολές στο προϊόν: το χρώμα, η διάλυση και το pH παραμένουν ουσιαστικά αμετάβλητα. Επιπλέον, μετά από την ανάμιξη, δεν σχηματίζονται ιζήματα ή αποθέσεις οποιουδήποτε είδους.

➡ **Γιατί το διάλυμα του ANTISHMANIA® μπορεί να διαφέρει στον χρωματισμό μεταξύ των παρτίδων παραγωγής;**

Οι οδηγίες παραγωγής ορίζουν ότι το διάλυμα αντιμονιακής μεγλουμίνης, μπορεί κατά το τέλος της παρασκευής του να έχει κίτρινο χρώμα ποικίλης έντασης. Ο χρωματισμός εξαρτάται άμεσα από την πρώτη ύλη, η οποία δύναται να παρουσιάζει διαφορετικής έντασης χρωματισμό, παρά την απόλυτη καθαρότητά της. Η διαφορά στο χρώμα είναι επιτρεπτή από την Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία. Είναι σημαντικό να τονιστεί, ωστόσο, ότι ο χρωματισμός δεν επηρεάζει με κανένα τρόπο την ακεραιότητα και την αποτελεσματικότητα του τελικού προϊόντος. Κάθε παρτίδα παραγωγής αναλύεται προσεκτικά και τιτλοποιείται από τα εργαστήρια της FATRO προτού αυτή διατεθεί στην αγορά, προκειμένου να εξασφαλιστεί η συμμόρφωση του **Antishmania®** με τις ειδικές προδιαγραφές.

Εικόνα 18
Antishmania®, Fatro Hellas, Ελλάδα⁽³³⁾

➡ **Μετά από την έγχυση του ANTISHMANIA® είναι πιθανό να εκδηλωθεί φλεγμονώδης διεργασία στο σημείο έγχυσης;**

Η εγγενής βλαπτικότητα της αντιμονιακής μεγλουμίνης στους ιστούς είναι γνωστή και μπορεί να προκαλέσει τοπικές φλεγμονώδεις αντιδράσεις (ύστερα από ενδομυϊκή ή υποδόρια χορήγηση) οι οποίες είναι περισσότερο εμφανείς και πιο συχνές στην περίπτωση χορήγησης μεγάλου όγκου: πρόκειται γενικώς για αυτοπεριοριζόμενες αντιδράσεις. Για να αποφευχθεί το πρόβλημα αυτό, προτείνεται να χορηγείται η απαιτούμενη ποσότητα σε περισσότερα του ενός σημεία.

➡ **Για τι χρονικό διάστημα μπορεί να διατηρηθεί το φιαλίδιο των 5 ml ANTISHMANIA® μετά το άνοιγμά του;**

Στο φύλλο οδηγιών αναγράφεται "Μετά το πρώτο άνοιγμα της συσκευασίας να χρησιμοποιηθεί άμεσα και να μην διατηρηθεί". Οι εργαστηριακές δοκιμές επιβεβαιώνουν, ωστόσο, τη σταθερότητα του προϊόντος για 36 ώρες σε θερμοκρασία 2-8 °C. Επίσης, το φιαλίδιο με διάτρητο πώμα επιτρέπει την διατήρηση του προϊόντος προστατευμένο από τυχόν επιμολύνσεις.

Εικόνα 19
Antishmania®, φιαλίδια των 5 ml, Fatro Hellas, Ελλάδα⁽³³⁾



► Βιβλιογραφία - Πηγές

- 1) Manna L., Corso R., Galiero G., Cerrone A., Muzi P. and Elio Gravino A.E.: Long-term follow-up of dogs with leishmaniosis treated with meglumine antimoniate plus allopurinol versus miltefosine plus allopurinol, *Parasites & Vectors* (2015) 8:289.
- 2) Oliva G., Roura X., Crotti A., Maroli M., Castagnaro M., Gradoni L., Lubas G., Paltrinieri S., Zatelli A., Zini E.: Guidelines for treatment of leishmaniasis in dogs. *JAVMA*, 2010, Vol 236, No. 11, June 1.
- 3) Bourdeau P., Saridomichelakis M.N., Oliveira A., Oliva G., Kotnik T., Gálvez R., Foglia Manzillo V., Koutinas A.F., Pereira da Fonseca I and Miró G.: Management of canine leishmaniosis in endemic SW European regions: a questionnaire-based multinational survey. *Parasites & Vectors* 2014, 7:110.
- 4) Regueras R.M., Morón M., Pérez-Pertejo Y., García-Estrada C., Balana-Fouce R.: Current status on prevention and treatment of canine leishmaniasis. *Veterinary Parasitology* 227 (2016) 98-114.
- 5) Pardo-Marín L., Martínez-Subiela S., Pastor J. Tvarijonaviciute A., García-Martínez J.D., Segarra S. and Cerón J.J.: Evaluation of various biomarkers for kidney monitoring during canine leishmaniosis treatment. *Veterinary Research* (2017) 13:31.
- 6) Lladó S., Picado A., Ballart C., Portús M., Gállego M.: Management, prevention and treatment of canine leishmaniosis in north-eastern Spain: an online questionnaire-based survey in the province of Girona with special emphasis on new preventive methods (CanLeish vaccine and domperidone). *Veterinary Record Paper* January 14, 2017.
- 7) Proverbio D., Spada E., Bagnagatti De Giorgi G., and Perego R.: Case Report, Failure of Miltefosine Treatment in Two Dogs with Natural *Leishmania infantum* Infection. Dipartimento di Scienze Veterinarie per la Salute, la Produzione Animale e la Sicurezza Alimentare, Università degli Studi di Milano, Via G. Celoria, 10-20133 Milano, Italy, 2014.
- 8) Maia C., Nunes M., Marquesa M., Henriquesa S., Rolão N., Campino L.: In vitro drug susceptibility of *Leishmania infantum* isolated from humans and dogs. *Experimental Parasitology* 135 (2013) 36-41.
- 9) Roura X., Fondati A., Lubas G., Gradoni L., Maroli M., Oliva G., Paltrinieri S., Zatelli A. and Zini E.: Prognosis and monitoring of leishmaniasis in dogs: A working group report. *The Veterinary Journal* (2013).
- 10) Noli C. and Saridomichelakis M.N.: An update on the diagnosis and treatment of canine leishmaniosis caused by *leishmania infantum* (syn. *l. chagasi*). *The Veterinary Journal* (2014).
- 11) Pennisi M.G., Cardoso L., Baneth G., Bourdeau P., Koutinas A., Miró G., Oliva G. and Solano-Gallego L.: LeishVet update and recommendations on feline leishmaniosis. *Parasites & Vectors* (2015).
- 12) Del Rio Vilas V.J., Maia-Elkhoury A.N.S., Yadon Z.E., Cosivi O., Sanchez-Vazquez M.J.: Visceral leishmaniasis: a One Health approach. *Veterinary Record*, July 12, 2014.
- 13) Alvar J., Cañavate C., Molina R., Moreno J. & Nieto J.: Canine leishmaniasis. *Advances in Parasitology* 2004, 57, 1-88.
- 14) Baneth G., Aroch I.: Canine leishmaniasis: a diagnostic and clinical challenge. *Vet J* 2008, 175:14-15.
- 15) Gradoni L., Gramiccia M.: The current status of zoonotic leishmaniasis and approaches to disease control (2005). Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie e Immunomediate, Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena 299, 00161 Roma, Italy.
- 16) Baneth G., Koutinas A.F., Solano-Gallego L., Bourdeau P., Ferrer L.: Canine leishmaniosis - new concepts and insights on an expanding zoonosis: part one. *Trends Parasitol* 2008, 24:324-330.
- 17) Solano-Gallego L., Koutinas A., Miró G., Cardoso L., Pennisi M.G., Ferrer L., Bourdeau P., Oliva G., Baneth G.: Directions for the diagnosis, clinical staging, treatment and prevention of canine leishmaniosis. *Vet Parasitol* 2009, 165:1-18.
- 18) Baneth G., Aroch I.: Canine leishmaniasis: a diagnostic and clinical challenge. *Vet J* 2008, 175:14-15.

19) Solano-Gallego L., Miro G., Koutinas A., Cardoso L., Pennisi M.G., Ferrer L., Bourdeau P., Oliva G., Baneth G.: LeishVet guidelines for the practical management of canine leishmaniosis. *Parasite Vectors* 2011, 4:86.

20) Wylie C.E., Carbonell-Antonanzas M., Aiassa E., Dhollander S., Zagmutt F.J., Brodbelt D.C., Solano-Gallego L.: A systematic review of the efficacy of prophylactic control measures for naturally occurring canine leishmaniosis. Part II: topically applied insecticide treatments and prophylactic medications. 2014.

21) Reithinger R., Teodoro U., Davies C.R.: Topical insecticide treatments to protect dogs from sand fly vectors of leishmaniosis. *Emerg. Infect. Dis.* 7, 872-876. *Prev. Vet. Med.* 2001, 117, 19-27.

22) Otranto D., Dantas-Torres F., De Caprariis D., Di Paola G., Tarallo V.D., Latrofa M.S., Lia R.P., Annoscia G., Breitschwerdt E.B., Cantacessi C., Capelli G., Stanneck D.: Prevention of canine leishmaniosis in a hyper-endemic area using a combination of 10% imidacloprid/4.5% flumethrin. *PLoS One* 2013, 8, e 56374.

23) Oliva G., Nieto J., Foglia Manzillo V., Cappiello S., Fiorentino E., Di Muccio T., Scalone A., Moreno J., Chicharro C., Carrillo E., Butaud T., Guegand L., Martin V., Cuisinier A.M., McGahie D., Gueguen S., Cañavate C. & Gradoni L.: A randomised, double-blind, controlled efficacy trial of the LiESP/QA-21 vaccine in naive dogs exposed to two leishmania infantum transmission seasons. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2014, 8, e 3213.

24) Berman J.: Miltefosine to treat Leishmaniasis. *Expert Opin Pharmacother.* 2005 Jul; 6(8):1381-8.

25) Balana-Fouce R., Reguera R.M., Cubría J.C., Ordóñez D.: The pharmacology of leishmaniasis. *Gen Pharmacol* 1998, 30, 435-443.

26) Wylie S., Cunningham M.L., Fairlamb H.: Dual action of antimonial drugs on thiol redox metabolism in the human pathogen *Leishmania donovani*. *J Biol Chem* 2004, 279, 39925-39933.

27) Frézard F., Demicheli C., Ribeiro R.R.: Pentavalent antimonials: new perspectives for old drugs. *Molecules* 2009, 14, 2317-23.

28) EFSA Scientific Opinion on canine leishmaniosis, 2015.

29) Valladares J.E., Riera C., Alberola J., Gallego M., Portus M., Cristofol C., Franquelo C., Arboix M.: Pharmacokinetics of meglumine antimoniate after administration of a multiple dose in dogs experimentally infected with *Leishmania infantum*. *Departament de Farmacologia i Terapèutica, Facultat de Veterinària, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Bellaterra, Spain. Departament de Microbiologia i Parasitologia Sanitàries, Unitat de Parasitologia, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona, Av. Diagonal s/n, 08028 Barcelona, Spain, 1997.*

30) Manna L., Reale S., Viola E., Vitale F., Foglia M.V., Pavone L.M., et al.: *Leishmania* DNA load and cytokine expression levels in asymptomatic naturally infected dogs. *Vet Parasitol.* 2006;142:271-80.

31) Bianciardi P., Brovida C., Valente M., Aresu L., Cavicchioli L., Vischer C., Giroud L., Castagnaro M.: Administration of miltefosine and meglumine antimoniate in healthy dogs: clinic-pathological evaluation of the impact on the kidneys. *Toxicol. Pathol.* 2009, 37, 770-775.

32) Noli C., Auxilia S.T.: Treatment of canine Old World visceral leishmaniasis: a systematic review. *Vet Dermatol.* 2005 Aug;16(4):213-32.

33) Fatro, data on file.

34) Luciana A., Sconzaa S., Civitella C., Guglielmini C.: Evaluation of the cardiac toxicity of N-methyl-glucamine antimoniate in dogs with naturally occurring leishmaniasis. *Department of Veterinary Clinical Sciences, University of Teramo, Viale Crispi 212, 64100 Teramo, Italy. Department of Animal Medicine, Production and Health, University of Padova, Viale dell'Università 16, 35020 Legnaro (PD), Italy. 2012.*

35) PG Xenoulis et al.: Prospective Evaluation of Serum Pancreatic Lipase Immunoreactivity and Troponin I Concentrations in *Leishmania infantum*-Infected Dogs Treated With Meglumine Antimonate. *Vet Parasitol* 203 (3-4), 326-330. 2014 Apr 12.

36) Papadogiannakis E., Andritsos G., Kontos V., Spanakos G., Koutis C., Velonakis E.: Determination of CD4+ and CD8+ T cells in the peripheral blood of dogs with leishmaniosis before and after prolonged allopurinol monotherapy. *The Veterinary Journal* 2010, 186, 262-263.

37) Paradies P., Sasanelli M., Amato M.E., Greco B., De Palo P., Lubas G.: Monitoring the reverse to normal of clinico-pathological findings and the disease free interval time using four different treatment protocols for canine leishmaniosis in an endemic area. *Research in Veterinary Science* 2012, 93, 843-847.

38) Rijal S., Ostyn B., Uranw S. et al.: Increasing failure of miltefosine in the treatment of kala-azar in nepal and the potential role of parasite drug resistance, reinfection, or noncompliance. *Clinical Infectious Diseases*, 2013, vol. 56, no. 11, pp. 1530-1538.

39) Maltezou H.C.: Drug resistance in visceral leishmaniasis. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, vol. 2010, Article ID617521, 8 pages.

40) Pierantozzi M., Roura X., Paltrinieri S., Poggi M., Zatelli A.: Variation of proteinuria in dogs with leishmaniasis treated with meglumine antimoniate and allopurinol: a retrospective study. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 2013, 49, 231-236.

41) Cavaliero T., Arnold P., Mathis A., et al.: Clinical, serologic, and parasitologic follow-up after long-term allopurinol therapy of dogs naturally infected with *Leishmania infantum*. *J Vet Intern Med* 1999;13:330-334.

42) Rougier S., Vouldoukis I., Fournell S., et al.: Efficacy of different treatment regimens of marbofloxacin in canine visceral leishmaniosis: a pilot study. *Vet Parasitol* 2008;153:244-254.

43) Gómez-Ochoa P., Sabate D., Homedes J., Ferrer L.: Use of the nitroblue tetrazolium reduction test for the evaluation of Domperidone effects on the neutrophilic function of healthy dogs. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2012, 146, 97-99.

44) Majumder B., Biswas R., Chattopadhyay U.: Prolactin regulates antitumor immune response through induction of tumoricidal macrophages and release of IL-12. *Int. J. Cancer* 2002, 97, 493-500.

45) Sabaté D., Llinás J., Homedes J., Sust M., Ferrer L.: 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. *Prev. Vet. Med.* 2014, 115, 56-63.

46) Albright L.M.: Domperidone in lactation: use as a galactagogue. *Int. J. Pharm. Compd.* 2004, 8, 329-335.

47) Manna L., Vitale F., Reale S. et al., "Study of efficacy of miltefosine and allopurinol in dogs with leishmaniosis," *Veterinary Journal*, 2009, vol. 182, no. 3, pp. 441-445.

48) Mishra A., Saxena and Singh S.: Chemotherapy of leishmaniasis: past, present and future. *Current Medicinal Chemistry*, 2007, vol. 14, no. 10, pp. 1153-1169.

49) Leonard R., Hardy J., van Tienhoven G., Houston S., Simmonds P., David M., Mansi J.: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial of 6% Miltefosine Solution, a Topical Chemotherapy in Cutaneous Metastases From Breast Cancer, *Journal of Clinical Oncology* 9, 2001, no. 21 4150-4159.

50) Morbidelli E., Zaghini A.: Pharmacokinetic and Tolerance Study of Meglumine Antimoniate after subcutaneous administration in dog. *Department of Veterinary Medical Sciences, Alma Mater Studiorum - University of Bologna, Via Tolara di Sopra 50, Ozzano Emilia (BO) 40064, Italy. (https://www.unibo.it/sitoweb/eva.morbidelli3)*

www.fatro-hellas.gr