

# Studio retrospettivo per la valutazione sul lungo periodo dell'associazione Miltefosina-Allopurinolo nel trattamento della leishmaniosi canina

Manuela Gizzarelli<sup>1</sup>, Antonio Inglese<sup>2</sup>, Ines Balestrino<sup>1</sup>, Serena Montagnaro<sup>1</sup>, Gaetano Oliva<sup>1</sup>, Valentina Foglia Manzillo<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Veterinaria e Produzioni Animali, Università Federico II, Napoli, Italia

<sup>2</sup>Medico Veterinario Libero Prof., Grottaglie (TA), Italia

\*[valentina.fogliamanzillo@unina.it](mailto:valentina.fogliamanzillo@unina.it)

## INTRODUZIONE

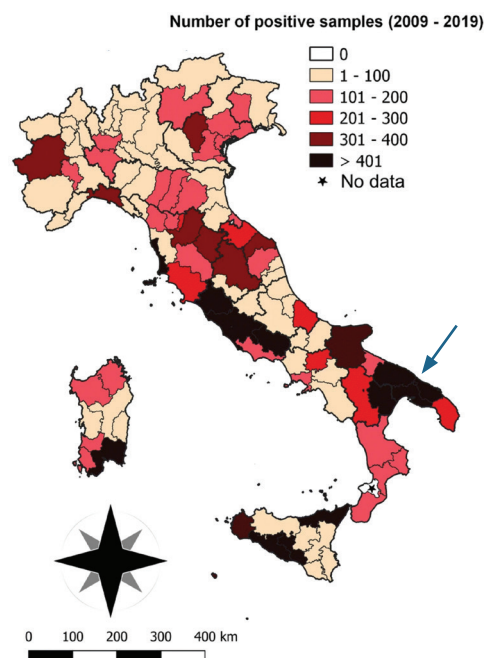
L'associazione Miltefosina-Allopurinolo è riconosciuta come uno dei più efficaci trattamenti della leishmaniosi, grazie alla caratteristica di essere una somministrazione orale e allo scarso impatto renale documentato della Miltefosina [1,2]. D'altro canto, l'associazione Miltefosina-Allopurinolo è considerata un trattamento di seconda scelta se paragonato all'associazione Meglumina antimonio-Allopurinolo, principalmente per il rischio di recidive precoci [3]. L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare l'efficacia dell'associazione Miltefosina-Allopurinolo quale protocollo di terapia con follow-up della durata media di 5 anni.

## MATERIALI E METODI

I cani vivevano in una delle aree più endemiche del Sud Italia (regione Puglia, fig.1 – freccia). I criteri di inclusione sono stati: segni clinici o clinico-patologici suggestivi di leishmaniosi canina; positività a test ELISA quantitativo per *Leishmania* (valore positivo > 0.8); negatività al test IDEXX 4DX per escludere le più frequenti malattie del cane trasmesse da vettori; trattamento con l'associazione Miltefosina-Allopurinolo. Tutti i cani arruolati avevano ricevuto 2mg/Kg di Miltefosina per almeno 28 giorni, e 10mg/Kg/BID di Allopurinolo, per un periodo variabile da 2 a 12 mesi. A seconda delle condizioni cliniche dei singoli soggetti, ad alcuni sono stati somministrati dei trattamenti di supporto. Ad ogni "time point" sono stati calcolati un punteggio clinico totale ed un punteggio clinico-patologico totale, assegnando un punto per ogni sintomo o alterazione presente e quindi sommando tutti i punti per ogni singolo soggetto [3]. È stato definito come miglioramento della condizione generale la riduzione di almeno il 50% del punteggio clinico totale. È stata analizzata una curva di sopravvivenza (curva di Kaplan Meier), definita dalla probabilità degli eventi occorsi durante il follow-up dello studio in esame. Sono stati considerati gli eventi seguenti: diminuzione del titolo anticorpale o negatività come risultato del test ELISA; miglioramento/guarigione delle alterazioni cliniche e/o clinico-patologiche; recidiva.

## RISULTATI

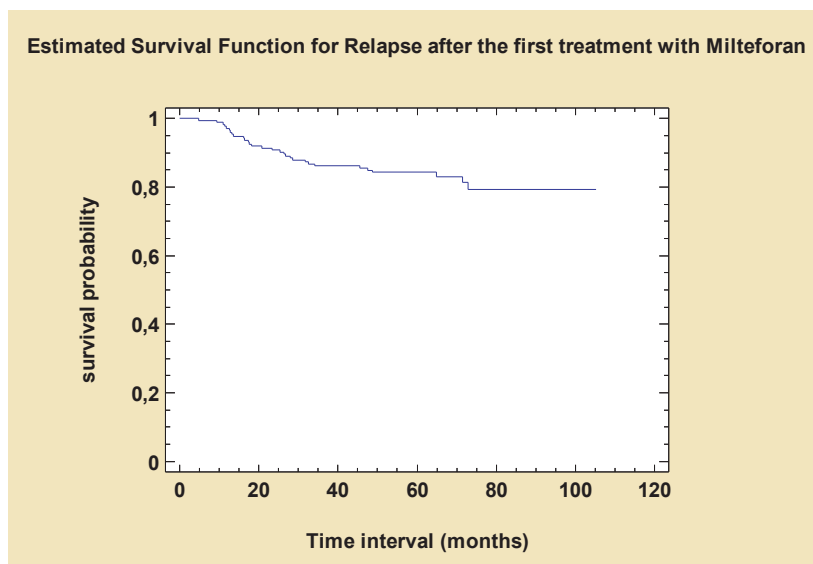
Sono stati inclusi nello studio retrospettivo 173 cani (75 femmine e 98 maschi), di cui sono state analizzate le cartelle cliniche sin dalla prima diagnosi di leishmaniosi canina. L'83% dei cani (143 soggetti) erano sotto i 5 anni di età. La durata media del follow-up è stata 5.4 anni (+/-1) con un periodo minimo di 3.2 anni ed un periodo massimo di 9 anni. Tutti i cani hanno ricevuto un primo trattamento con Miltefosina-Allopurinolo al momento della diagnosi, successivamente durante il periodo di follow-up per 30 soggetti è stato necessario un secondo trattamento, per 2 soggetti un terzo trattamento ed un solo cane ha ricevuto un terzo ed un quarto trattamento. L'intervallo medio tra il primo ed il secondo trattamento è stato di 27.2 (+/- 18.3) mesi. A seguito del primo trattamento, in tutti i soggetti è diminuito il titolo anticorpale, in media nell'arco di 2.6 (+/- 1.6) mesi. Il 98% dei soggetti (170 cani) ha avuto un miglioramento clinico (in 3.0 +/- 4.9 mesi); 152 cani (88%) sono risultati clinicamente guariti dopo un periodo di tempo in media di



**Figura 1**  
Mappa di distribuzione con numero di casi di CanL (2009-2019) per provincia.  
(fonte: <http://parasitesandvectors.biomedcentral.com/>)

16.7 +/- 13.5 mesi. Un simile andamento è stato riscontrato per quanto riguarda le alterazioni clinico-patologiche; da sottolineare che la proteinuria è diminuita in quasi tutti i soggetti ( $p < 0.0001$  - Chi square). 30 cani hanno presentato recidiva, la più precoce dopo 4.8 mesi (Fig.2). Il periodo di tempo medio senza recidive è stato di 90.4 (+/- 2.5) mesi. Nei soggetti con recidiva, il tempo medio di miglioramento clinico dopo il secondo trattamento è stato di 8.6 (+/-12.6) mesi, mentre quello di miglioramento clinico-patologico è stato di 11.0 (+/- 15.4) mesi. Cinque soggetti hanno presentato limitati effetti collaterali gastro-enterici associati al trattamento con Milteforan.

## Figura 2: Probabilità di assenza di recidive nel tempo a seguito del primo trattamento



## CONCLUSIONI

Il presente studio retrospettivo ha confermato che l'associazione Miltefosina-Allopurinolo può essere considerata uno dei più efficaci trattamenti per la terapia della leishmaniosi canina, principalmente per la sua capacità di garantire un miglioramento clinico nel lungo periodo, nella maggioranza dei soggetti trattati. Come riportato in letteratura, la stabilizzazione clinica dei soggetti non è apprezzabile immediatamente dopo la terapia: ciò è dovuto alla particolare farmacocinetica della Miltefosina [4]. L'efficacia dell'associazione Miltefosina-Allopurinolo diminuisce nei soggetti che hanno necessità di più di un trattamento, il che suggerisce l'opportunità di alternare i farmaci leishmanicidi per il trattamento delle recidive. Gli effetti collaterali sono stati lievi e transitori, anche nei soggetti sottoposti a più di un trattamento. Lo studio ha alcune limitazioni, quali l'assenza di un gruppo controllo e la differenza di durata del follow-up tra i soggetti così come gli intervalli di tempo delle visite.

## REFERENCES

1) Bianciardi P., Brovida C., Valente M., et al. Administration of miltefosine and meglumine antimoniate in healthy dogs: evaluation of the impact on the kidneys. *Toxicol Pathol.* 2009; 37:770-5. 2) Proverbio D., Spada E., de Giorgi G.B., et al. Proteinuria reduction after treatment with miltefosine and allopurinol in dogs naturally infected with leishmaniasis. *Vet World.* 2016; 9:904-8. 3) Manna L., Corso R., Galiero G., et al. Long-term follow-up of dogs with leishmaniasis treated with meglumine antimoniate plus allopurinol versus miltefosine plus allopurinol. *Parasit Vectors* 2015; 8: 289. 4) Dorlo T.P., Balasegaram M., Beijnen J.H., et al. Miltefosine: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment of leishmaniasis. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67:2576-97.



- **Dosaggio comodo e semplice; somministrazione con il cibo senza nessuna iniezione dolorosa (1 ml/10 kg di peso corporeo, 1 volta al giorno per 28 giorni)**
- **Efficacia e sicurezza dimostrate (tasso di guarigione parassitologica del 90%)**
- **Senza effetti avversi sulla funzionalità renale (nessuna controindicazione in corso di patologie renali)**



CONSULTA GLI STUDI CLINICI:  
<https://vet-it.virbac.com/studi-clinici-milteforan>

Shaping the future  
of animal health

