

# Behandeling en monitoring Leishmaniasis UKG

---

*Dr. Christine J Piek, DECVIM-CA*

*Laatste update 4-10-2018*

*Geachte collegae,*

*Dagelijks bereiken mij vele vragen over vector-overgedragen aandoeningen, met name Leishmaniasis. Daarom is er deze vervangende en hoognodige update van het bij velen van u bekende "Leishmania, van titer tot therapie". De onderstaande tekst is bedoeld om in de behoefte aan begeleiding bij de behandeling en monitoring van een hond met Leishmaniasis te voorzien. Het in de UKG gebruikte protocol wordt beschreven, met de bijbehorende rationale voor de gemaakte keuzes.*

*Lastige keuzemomenten in het traject van diagnose en behandeling zijn er vele. Denk aan onzekerheid over de diagnose, wel of niet starten met behandelen, wat als een hond met Leishmaniasis niet goed of niet snel genoeg reageert op de ingestelde behandeling, hoe om te gaan met complicaties als, onverwachte, jeuk, het ontstaan van urolithiasis, enzovoorts.*

*Bedenk dat een telefonisch overleg waarbij beperkt tijd is voor een volledig overzicht van de ziektegeschiedenis de gecompliceerdheid van een patiënt met Leishmaniasis te kort doet.*

*Blijven er vragen of onduidelijkheden dan is de patiënt van harte welkom op de poli.*

*Met dank voor uw begrip,*

*Christine Piek*

## Inhoudsopgave

Therapeutische middelen.....	2
<i>Allopurinol</i> .....	2
<i>Milteforan</i> .....	2
<i>Glucantime</i> .....	3
Richtlijnen voor de behandeling van Leishmaniasis.....	3
<i>Internationaal</i> .....	3
<i>Classificatie op basis van ernst verschijnselen</i> .....	4
<i>Richtlijn therapie UKG</i> .....	4
Prognose.....	5
Monitoring.....	6
<i>Onderzoek tijdens controlemomenten</i> .....	6

## Therapeutische middelen

### *Allopurinol*

Allopurinol is een purine analoog die werkt als xanthine oxidase remmer en zo de serum uraat concentratie verlaagt. Doordat het in de Leishmania interfereert in de nucleïnezuur productie verstoort het de eiwittranslatie en leidt tot dood van de parasiet. Het is een parasitostatisch middel. De dosering is 20 mg/kg/dag per os verdeeld over 2-3 maal daags. De geadviseerde behandelingsduur is minimaal 6 maanden. De nieuwste LeishVet en Leishmania Working group richtlijnen suggereren dit uit te breiden naar een vol jaar<sup>1,2</sup>. Bij verminderde glomerulaire filtratie is aan te bevelen de dosis te verlagen naar 15 mg/kg/dag per os verdeeld over 2-3 maal daags. De beoogde klinische verbetering wordt langzaam zichtbaar vanaf 4 weken na start van de therapie. Na drie maanden is het maximale positieve effect bereikt.

Voordelen zijn de lage kosten, makkelijke verkrijgbaarheid, veilig. Bij langdurig gebruik kan resistentie een probleem vormen<sup>3</sup>. Nadelen zijn het optreden van xanthine kristallen in de urine en als gevolg het incidenteel optreden van urolithiasis in de nieren, nierbekken, of de afvoerende urinewegen .

### *Milteforan*

Miltefosine interfereert met het vetzuur en sterol metabolisme dat interfereert met de vitaliteit van de membraan van de Leishmania parasiet. Daarnaast activeert het het apoptose mechanisme in de kinetoplast<sup>4</sup>. Miltefosine activeert de Th1 response in de hond. Het middel is in vitro parasiticide. De

---

<sup>1</sup> [Vet J.](#) 2013 Oct;198(1):43-7

<sup>2</sup> [Parasit Vectors.](#) 2011 May 20;4:86

<sup>3</sup> [PLOS Neglected Tropical Diseases](#) | DOI:10.1371/journal.pntd.0004341 January 6, 2011

<sup>4</sup> [Veterinary Parasitology](#) 227 (2016) 98–114

dosering is 2 mg/kg/dag per os gedurende 30 dagen. Milteforan is in Nederland verkrijgbaar via de cascade regeling.

Voordelen van miltefosine zijn de afwezigheid van nefrotoxiciteit. Daarmee is het een prima keus bij een patient die, als gevolg van de leishmania infectie, een verminderde glomerulaire filtratie capaciteit heeft, of een ernstige glomerulaire proteinurie. Nadelen van miltefosine zijn de gastrointestinale bijwerkingen. Anorexie, buikpijn, of erger braken, diarree kunnen de eerste dagen tot de hele behandelingsperiode aanwezig zijn. Miltefosine is toxisch en/of teratogeen voor embryo en foetus. Mede om die reden bevat de bijsluiter uitgebreide informatie ten aanzien van veiligheidsmaatregelen bij het hanteren van deze medicatie. Resistentie tegen miltefosine is inmiddels gerapporteerd.

### *Glucantime*

Glucantime is een pentavalent antimoon preparaat (Sb<sup>v</sup>) en fungeert als een prodrug die door de parasiet metabool geactiveerd wordt. De Sb<sup>v</sup> wordt omgezet tot het voor de parasiet zeer toxische Sb<sup>iii</sup> en leidt tot dood van de parasiet door apoptose. Glucantime is parenterale medicatie die, meestal, subcutaan wordt toegediend in een dosering van 100 mg/kg/dag gedurende 4 weken wanneer het als monotherapie gebruikt wordt. In combinatietherapie wordt regelmatig een therapieduur van 3 weken geadviseerd.

Voordelen van glucantime zijn het relatief snel optreden van klinische verbetering. Klinische verbetering treedt op vanaf 1-2 weken behandelen en na 3 maanden is de maximaal haalbare verbetering bereikt. Nadelen zijn dat glucantime lokale irritatie op de injectieplaats geeft. Daarnaast worden gastrointestinale bijwerkingen en nephrotoxiciteit gemeld. Alhoewel het risico op acuut nierfalen gering is, is het te adviseren tijdens een behandeling met glucantime wanneer misselijkheid of braken optreedt de behandeling stop te zetten en als nodig infuustherapie te starten. Als zeker is dat het gaat om relatief onschuldige maag darm bijwerkingen en niet om acuut nierfalen kan de behandeling hervat worden. Resistentie tegen glucantime is gerapporteerd<sup>5</sup>.

## **Richtlijnen voor de behandeling van Leishmaniasis**

### *Internationaal*

Geen Leishmania patiënt is hetzelfde. Het is niet mogelijk een vast protocol te gebruiken voor de behandeling. Maar met een goed begrip van de pathogenese, een goede monitoring van de progressie door secuur lichamelijk onderzoek en aanvullend bloed- en urineonderzoek bij zowel start van de behandeling en iedere controle is het goed mogelijk optimaal gebruik te maken van de therapeutische mogelijkheden terwijl bijwerkingen tot een minimum beperkt worden. De richtlijnen van de UKG zijn gebaseerd op de consensus statements die gepubliceerd zijn door twee onafhankelijk van elkaar opererende groepen specialisten, de LeishVet group<sup>6,7</sup> en de Working group<sup>8</sup>. Ondanks de kwaliteit hun werk moet men zich realiseren dat door onderzoek ondersteunde kennis over het therapeutische effectiviteit van de diverse anti-Leishmania medicaties helaas nog steeds beperkt is. Daarnaast zijn de panelleden in beide werkgroepen werkzaam in endemische

---

<sup>5</sup> International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance 6 (2016) 133e139

<sup>6</sup> [Parasit Vectors](#). 2011 May 20;4:86.

<sup>7</sup> [Parasit Vectors](#). 2015 Jun 4;8:302

<sup>8</sup> [Vet J](#). 2013 Oct;198(1):43-7.

gebieden. Onderzoek naar de effectiviteit van therapie in niet-endemische gebieden (Nederland) lijkt voorzichtig te suggereren dat de een minder intensieve behandeling gepaard gaat met een vergelijkbare of betere prognose dan bovenstaande auteurs suggereren.

### *Classificatie op basis van ernst verschijnselen*

Als de diagnose Leishmaniasis gesteld is vormt de ernst van de klinische verschijnselen een leidraad voor de therapiekeuze. Internationaal bestaat er veel discussie over de waarde van de hoogte van de Leishmania titer bij de classificatie van patiënten. De, nogal eens tegengestelde adviezen, zijn het gevolg van het gebrek aan een (internationale) standaard voor de hoogte van de titer, verschil in sensitiviteit en specificiteit van zowel kwalitatieve als kwantitatieve serologische methodes, en de bevinding dat een verandering in ernst van de verschijnselen binnen een patiënt niet consequent correleert met een gelijke verandering in de titer. Om deze redenen maakt de hoogte van de titer, of een verandering daarin gedurende de behandeling, geen onderdeel uit van de door de UKG gehanteerde therapeutische richtlijn. De Leishmania titer speelt in een niet-endemisch gebied als Nederland wel degelijk een centrale rol in de diagnostiek.

Is de diagnose Leishmaniasis eenmaal gesteld dan kunnen, arbitrair maar behulpzaam bij de therapiekeuze en inschatten van de prognose, er vijf categorieën gevormd worden die zijn gebaseerd op de progressie van de aandoening in de tijd waarbij steeds zowel de aanwezigheid van klinische verschijnselen als afwijkingen in bloed- en urineonderzoek worden betrokken. De Leishmania titer is elk stadium, zoals hieronder gedefinieerd, positief. Maar ook het aantonen van de parasiet in microscopisch onderzoek bevestigt de diagnose.

Stadium I is de fase waarin blijkt uit de positieve titer dat de hond is blootgesteld aan de parasiet, maar de hond vertoont geen verschijnselen. Stadium II betreft een hond die nog geen tot milde verschijnselen vertoont, bijvoorbeeld alleen een locale papulaire dermatitis. Stadium III vertoont verschijnselen ten gevolge van Leishmania, zoals exfoliatieve dermatitis, papulaire dermatitis, ulceratieve dermatitis, anorexie, gewichtsverlies, koorts en epistaxis. In stadium IV hebben de verschijnselen zich zo uitgebreid dat er minimaal sprake is van de gevolgen van de door Leishmania infectie geïnduceerde immuuncomplexziekte zoals glomerulonefritis, artritis, uveïtis, en vasculitis (Stadium IVa), die soms, stadium IVb, gepaard gaan met een milde vermindering van de glomerulaire filtratie (IRIS stadium 1-2). Stadium V gaat gepaard met IRIS stadium 3-4.

### *Richtlijn therapie UKG*

In stadium 1 is geen therapie geïndiceerd. Vanaf stadium II wordt bij aantonen van de parasiet in microscopisch onderzoek of als er al milde verschijnselen zijn initieel behandeld met allopurinol. Monitoring in de vorm van minimaal een controle onderzoek 3 maanden na start van de behandeling is essentieel om, wanneer nodig, de therapie te intensiveren. Is minimaal stadium IVb bereikt, dan noodzaakt de mate van verminderde glomerulaire filtratie tot aanpassing van de allopurinol dosering. Wanneer bij het controle onderzoek drie maanden na start van de therapie geen volledig herstel, gedefinieerd als volledige normalisatie van het klinisch beeld en bloed- en urine onderzoek, is bereikt, dan is in stadium II en III uitbreiding van de therapie met glucantime en vanaf stadium IVb, of eventueel vanaf stadium V, met miltefosine geïndiceerd.

In een aantal gevallen wordt van bovenstaande richtlijn afgeweken. Stadium IVa betreft meestal patiënten met vooral een duidelijke glomerulonefritis, maar niet de overige bovenbeschreven

uitingen van een immuuncomplexziekte. Wanneer het een patiënt betreft waar dit wel het geval is dan is het advies om direct de behandeling met allopurinol uit te breiden met glucantime in stadium IVa of, met miltefosine vanaf stadium IVb .

De keus om pas vanaf drie maanden behandeling een combinatie therapie te starten is gebaseerd op de in vergelijking met onderzoeksresultaten uit endemische gebieden goede, zowel korte als lange termijn, resultaten van behandeling van honden met Leishmaniasis met alleen allopurinol. Een goede monitoring gedurende de follow-up methode biedt de mogelijkheid de therapie alsnog uit te breiden als nodig en voorkomt onnodig risico op bijwerkingen.

De keus om bij voorkeur in eerste instantie geen miltefosine maar glucantime te gebruiken in stadium II, III en IVa is gebaseerd op enerzijds, een verschil in effectiviteit, anticipatie op resistentie ontwikkeling gedurende de therapie, en afname van de glomerulaire filtratie gedurende het ziekteverloop. Onderzoeksresultaten suggereren dat glucantime, in vergelijking tot miltefosine, een snellere inductie geeft van remissie van de klinische verschijnselen, minder recidive, en een langere ziektevrije periode. Als resistentie ontwikkeling en/of recidive in het verloop van het ziekteproces wijziging van de medicatie nodig maakt, dan kan ook in een vergevorderd ziekteproces, dat meestal gepaard gaat met in toenemende mate verminderde glomerulaire filtratie, miltefosine nog steeds ingezet worden. De toepassing van de medicatie in de hier voorgestelde volgorde vergroot de therapeutische mogelijkheden in de laatste fase van de ziekte.

## Prognose

Honden met Leishmaniasis in stadium 1 zullen in de meeste gevallen nooit ziekteverschijnselen gaan vertonen. Epidemiologisch onderzoek suggereert dat in 25% van de honden de infectie niet doorzet en de titer uiteindelijk verdwijnt. De subklinische infectie in stadium II wordt beschouwd als een persisterende infectie. Stadium II kan maanden tot jaren duren, zelfs levenslang. In een deel van de patiënten neemt de parasietenload langzaam toe net als de titer. Het kunnen aantonen van de parasiet in microscopisch onderzoek wordt gezien als progressie van de infectie en vormt daarom een van de besliscriteria om een behandeling te starten. Tevens is wordt het feit dat 30-70% van de honden in deze groep binnen 2-3 jaar een klinische infectie ontwikkelt als argument gebruikt om een behandeling te starten .

De geschatte Kaplan Meier overleving bij honden (n=92) in stadium III en IVa behandeld met alleen glucantime over een periode van 4 jaar in een niet-endemisch gebied was 75%. Slechts dertig procent van de honden met azotemie bij de start van de behandeling leefde langer dan een jaar<sup>9</sup>. De geschatte Kaplan Meier overleving bij honden in stadium II (n=1), stadium III (n=17), stadium IVa (n=12), die volgens het hierboven beschreven UKG protocol behandeld werden was 80%, 65%, 50%, na, respectievelijk, 2, 4, en 6 jaar<sup>10</sup>. Er was geen significant verschil in survival tussen deze groepen.

Meerdere auteurs melden dat de individuele variatie in respons op de therapie vanaf stadium IV zo groot is dat vooral de situatie 4-6 weken na start van de behandeling als prognosebepalend gezien

---

<sup>9</sup> [Vet Q.](#) 1988 Jan;10(1):1-16.

<sup>10</sup> Ongepubliceerde data, M. de Jong, A. Rappoldt, C. Piek, 2018.

moet worden. Vanaf stadium IVa hebben de patiënten baat bij een intensieve monitoring en therapeutische palliatieve ondersteuning tijdens de eerste maand van de therapie.

Alhoewel cytopenie van een of meerdere cellijnen veelvuldig onderdeel is van de klinische presentatie lijkt dit in de meeste gevallen de prognose niet te beïnvloeden. Gerapporteerde parameters die de prognose negatief beïnvloeden zijn met name gerelateerd aan de gevolgen van een glomerulaire nefropathie die leidt tot azotemie en proteïnurie. Dergelijke patiënten zijn gebaat bij de diagnostiek en behandeling zoals beschreven in de IRIS-richtlijnen<sup>11</sup>.

## Monitoring

Met monitoring wordt bedoeld op het op gezette tijden uitvoeren van controle onderzoeken naar de aanwezigheid van klinische verschijnselen en afwijkingen in bloed- en urineonderzoek. De noodzaak van monitoring is discutabel in stadium I, maar vanaf stadium II als er minimaal milde verschijnselen zijn of de parasiet kan microscopisch aangetoond worden staat dit niet ter discussie. De geadviseerde frequentie van monitoring is minimaal 2 maal per jaar, met uitzondering van de eerste controle die 3 maanden na start van de therapie plaatsvindt. Bij de start van de behandeling bij een patiënt vanaf stadium IVb wordt deze frequentie gedicteerd door de ernst van de verschijnselen en de reactie op de therapie. Deze kan variëren van dagelijks, bij de start van de therapie in een ernstig zieke patiënt, naar eenmaal per 4-6 weken, tot bijvoorbeeld elke drie maanden als blijkt dat de klinische toestand weer (tijdelijk) stabiliseert.

### *Onderzoek tijdens controlemomenten*

Levenslange controles, minimaal 2 maal per jaar, of bij, tussentijdse, verdenking op recidive zijn noodzaak om recidive tijdig op te sporen en progressie van de ziekte zoveel mogelijk te voorkomen. Een controle onderzoek bij een hond waarbij de Leishmania infectie onder behandeling of inmiddels onder controle is houdt minimaal in een lichamelijk onderzoek, gecombineerd met bloed- en urineonderzoek. Recidive van Leishmania uit zich meestal in subtiele gedragsveranderingen zoals minder alert, langer slapen, minder gemakkelijk bewegen en bevindingen in het lichamelijk onderzoek als doffe, dunne vacht, schilfering, lokaal alopecia op hakken en ellebogen, dun behaarde oorranden waar soms onregelmatige verhevenheden of zelfs duidelijk crustae voelbaar zijn, haarverlies rond de ogen, papels op de neusrug, en depigmentatie van de neusspiegel. Een alerte eigenaar herkent in veel gevallen deze eerste tekenen van recidief goed. Recidive gaat vrijwel altijd gepaard met een gegeneraliseerde lymfadenopathie waarbij vooral de verhoogde consistentie van de lymfeknopen opvalt.

Bloed- en urineonderzoek richt zich op de door Leishmaniasis geïnduceerde veranderingen in beenmergfunctie, glomerulonefritis, en mogelijke bijwerking van de gebruikte medicatie en bestaat minimaal uit de bepaling van de volgende parameters: Hematocriet, leukocytenconcentratie en differentiatie van het witte bloedbeeld, trombocytenconcentratie, totaal eiwit en eiwitspectrum, plasma kreatinine, microscopisch onderzoek van het urinesediment en de eiwit/kreatinine ratio in de urine. Zoals eerder besproken maakt bepaling van de Leishmania titer geen onderdeel uit van een standaard controleonderzoek.

---

<sup>11</sup> <http://www.iris-kidney.com>

