

PRAKTISCHE BENADERING VAN LEISHMANIOSE BIJ DE HOND

Y. Hoybergs, S. Daminet, J. Declercq

Geneeskunde en Klinische Biologie van de Kleine Huisdieren
Faculteit Diergeneeskunde, UGent
Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke
Yves.hoybergs@UGent

SAMENVATTING

Leishmaniose is een parasitaire ziekte die Europa voornamelijk treft in het Middellands-Zeegebied en waarmee we in België voornamelijk geconfronteerd worden als importziekte. Honden besmet met *L. infantum* kunnen na een variërende incubatieperiode ernstige symptomen ontwikkelen, wat zonder therapie sterfte tot gevolg heeft. Tal van therapeutica in allerhande schema's zijn beschreven, maar met therapie bereikt men enkel klinische verbetering en stabilisatie van de ziekte en geen genezing met eliminatie van de parasiet. Leishmaniose wordt steeds belangrijker door het toenemende internationale toerisme.

Met dit artikel willen we een overzicht geven van de belangrijkste praktische aspecten van caniene leishmaniose.

VOORKOMEN

Canine leishmaniose is een protozoaire aandoening die in Europa voornamelijk het Middellands-Zeegebied treft en die in dit gebied veroorzaakt wordt door het species *Leishmania infantum*. De meeste importgevallen in België blijken, zoals gerapporteerd door Vercammen (1998), te komen uit Frankrijk en Spanje. In Zuid-Amerika daarentegen is *L. chagasi* het belangrijkste etiologisch agens voor leishmaniose bij de hond.

In de humane geneeskunde maakt men een onderscheid tussen cutane (*L. major* of *L. tropica*), waarbij enkel de huid wordt aangetast, en viscerale leishmaniose (*L. infantum*), die zich systemisch verspreidt en vermenigvuldigt. Bij de hond spreekt men enkel van viscerale leishmaniose die ook cutane lesies veroorzaakt (Amara *et al.*, 2000). In Europa is het meest frequent gediagnosticeerde species bij de hond *L. infantum* (Slappendel en Greene, 1990; Gothe, 1991; Opitz, 1996; Lappin, 1997; Amara *et al.*, 2000). *L. infantum* veroorzaakt viscerale leishmaniose.

OVERDRACHT EN PATHOGENESE

De cyclus van *Leishmania* vereist twee gastheren, namelijk een vertebraat (meestal een carnivoor of knaagdier) als reservoir, en muggen als vector (Ferrer, 1992). De hond, wilde canidae (voornamelijk de vos) en de rat zijn de meest voorkomende gastheren

voor *L. infantum*, maar ook de mens en het paard kunnen soms wel als accidentele gastheer geïnfecteerd worden. In Europa behoren de muggen tot het genus *Phlebotomus*, terwijl het in Zuid-Amerika voornamelijk om *Lutzomyia* spp. gaat (Vercammen, s.d.). De parasiet wordt in het Middellands-Zeegebied voornamelijk overgedragen door *Phlebotomus ariasi* en *P. perniciosus*. Er komen nog heel wat andere species voor, maar deze beschikken over een kleinere vectoriële capaciteit en komen ook voor in streken met een meer gematigd klimaat, zoals in Zuid-Duitsland en Centraal-Frankrijk. Bij de flebotomen zuigen enkel de vrouwelijke muggen bloed. Zeven dagen na de bloedmaaltijd worden eieren gelegd die 8 tot 10 dagen later uitkomen. Deze larven vormen zich gedurende een periode van 1-2 maanden om tot het adulte stadium en verkiezen daarvoor een vochtige omgeving. In het Middellands-Zeegebied zijn ze bij schemering van mei tot oktober het meest actief (Vercammen, s.d.).

De zandvliegjes worden geïnfecteerd door amastigoten op te nemen uit de huid of het bloed van een geïnfecteerde vertebraat. In het duodenum vermenigvuldigen de amastigoten zich door binaire deling en ontwikkelen zich tot promastigoten die op hun beurt opklimmen tot de oesofagus en farynx en zich daar transformeren tot de infectieuze paramastigoten. Deze cyclus duurt onder optimale omstandigheden minimum 6 dagen (Gothé, 1991). De vertebraat wordt door een steek van de vector geïnoculeerd en de para-

mastigoten dringen circulerende macrofagen binnen. Hierin vermenigvuldigen ze zich en ontwikkelen zich tot amastigoten. De macrofaag wordt daardoor vernietigd waarna amastigoten terug vrijgesteld worden. Andere macrofagen kunnen hierdoor massaal geïnfecteerd worden en de vrijgestelde amastigoten kunnen ook naar andere organen circuleren. Hierbij gaat de voorkeur uit naar de hematopoïetische organen, zoals beenmerg en milt. Van hieruit kunnen ze verder migreren naar alle andere orgaansystemen en de huid (Ferrer, 1992; Gothe, 1991). Door een nieuwe steek kunnen de vrijgestelde amastigoten of de besmette macrofagen opgenomen worden door de vector en zo opnieuw andere vertebraten besmetten (Slappendel en Greene, 1990).

De reactie van de gastheerimmunititeit op een *Leishmania*-infectie is bepalend voor de gevoeligheid van die gastheer voor *Leishmania*. De herkenning van een geïnfecteerde macrofaag door de CD4 T-helper-1-cel heeft een activering van de macrofaag met vernietiging van de parasiet tot gevolg. Vrije amastigoten kunnen bij een gevoelige gastheer gebonden worden aan B-cellen. De herkenning gebeurt door T-helper-2-cellen met secretie van cytokinen (IL, TGF- β). B-cellen worden dan geactiveerd tot actief producerende plasmacellen, wat leidt tot een overproductie van immunoglobuline G (Ig G) (Janeway en Travers, 1996; Koutinas *et al.*, 1999; Moritz *et al.*, 2001). De overproductie van immunoglobulinen kan aanleiding geven tot hyperproteïnemie, en na binding met antigenen tot immuuncomplexvorming. Hyperproteïnemie kan op zijn beurt weer aanleiding geven tot het hyperviscositeitsyndroom (Vail, 2000). Hierbij adhereren de immunoglobulinen aan de trombocyten en veroorzaken zo trombocytopenie met een gestoorde primaire hemostase (Vail, 2000; Hohenhaus, 1995). Interactie met stollingsfactoren kan ook een gestoorde secundaire hemostase veroorzaken (Dupha en Littman, 1992; Hohenhaus, 1995). De vorming van immuuncomplexen kan door precipitatie of neerslagvorming aanleiding geven tot trombocytopenie en beschadigingen van het endotheel met een gestoorde primaire hypostase tot gevolg (Juttner *et al.*, 2001; Valladares *et al.*, 2001; Brooks, 2000).

Horizontale overdracht van *Leishmania* tussen bepaalde gastheren gebeurt dus in hoofdzaak via flebotomen, terwijl andere transmissiewegen vaak eerder theoretisch zijn en niet bewezen zijn. Verticale overdracht wordt bij de mens beschreven maar is minder waarschijnlijk bij honden omwille van het endothelio-chorialis type van de placenta (Loke, 1982). Ook

een recente studie van Andrade *et al.* (2002) kon geen verticale transmissie aantonen bij *Leishmania chagasi*, die zeer verwant is aan *L. infantum*. Toch wordt door Barr *et al.* (2001) en Diaz-Espineira en Slappendel (1997) verticale overdracht niet uitgesloten als mogelijke transmissieweg bij honden. Horizontale overdracht, zonder tussenkomst van de zandvlieg, wordt beschreven door contact met gecontamineerde bloedproducten (Ferrer, 1992), geïnfecteerde huidletsels en -debris (Diaz-Espineira en Slappendel, 1997), maar de overdracht kan ook gebeuren via huidschilfers (Longstaffe en Guy, 1986). Ook paarden kunnen fungeren als gastheer en kunnen leishmaniose ontwikkelen (Sales *et al.*, 1996; Ramos-Vara *et al.*, 1996; Koehler *et al.*, 2002).

Van de geïnfecteerde hondenpopulatie zou 10-50% over natuurlijke resistentie beschikken en de ziekte spontaan overwinnen (Koutinas *et al.*, 1999).

SYMPTOMATOLOGIE

De symptomatologie van Leishmaniose is zeer uitgebreid en ontstaat pas na een incubatieperiode van 1 maand tot 7 jaar en meer (Lappin, 1997).

Algemene symptomen (Tabel 1) worden gekenmerkt door polyfagie met gewichtsverlies, polyurie en polydipsie, spieratrofie, braken, diarree (al dan

Tabel 1. Voorkomen van algemene symptomen uitgedrukt in % (volgens Nolli, 1999).

Symptoom	Aanwezigheid
Gegeneraliseerde lymfadenopathie	71,2 - 96,1%
Huidveranderingen	75,0 - 89,0%
Mucosaletsels	58,0 - 94,4%
Gewichtsverlies	30,7 - 70,0%
Koorts	23,0 - 70,0%
Anorexie	18,0-70,0%
Splenomegalie	15,0 - 53,3%
Oculaire veranderingen	16,0 - 50,0%
Nierinsufficiëntie	16,0 - 32,0%
Epistaxis	10,0 - 37,0%
Artropathieën	4,0 - 4,6%
Diarree	3,00%
Acute vorm: koorts, lymfadenopathie	4,00%
Nierfalen zonder huidveranderingen	4,00%

niet melena), epistaxis, lymfadenopathie, koorts, icterus, polyarthritis (Ferrer, 1992; Gothe, 1991; Lappin, 1997; Moritz *et al.*, 2001). Oftalmologische symptomen betreffen uveïtis, keratitis en conjunctivitis en zouden het gevolg zijn van weefselbeschadiging door de parasiet (Roze, 1986). Ook zou een immuungemedieerd mechanisme een rol kunnen spelen aangezien de letsels vaak pas tijdens de behandeling ontstaan. Sporadisch wordt keratoconjunctivitis sicca beschreven wegens destructie van het traanapparaat door de parasiet (Roze, 1986).

Dermatologische symptomen komen bij leishmaniose bij ongeveer 70% (Gothé, 1991) tot 90% (Slappendel en Greene, 1990) van de patiënten voor met als belangrijkste: alopecie (perioculaire) (Opitz, 1996), schilfering, onychogryposis en ulceratieve letsels met als predilectieplaatsen de mucocutane overgangen, oren en zoelkussentjes. Sporadisch werden noduli, papels, pseudotumoren (Amara *et al.*, 2000) en steriele pustulaire dermatitis (Koutinas *et al.*, 1999) beschreven (Figuren 1, 2, 3, 4).

Over de pathofysiologie van huid- en mucosaletsels (Tabel 2) blijft de literatuur eerder speculerend. Prats en Ferrer (1995) beschouwen een combinatie van capillaire obstructie door de parasiet, ontsteking of vasculitis door precipitatie van immuuncomplexen als mogelijke oorzaak. Deze hypothese wordt ondersteund door Koutinas *et al.* (1999). Atypische huidletsels zouden kunnen ontstaan na uitwendig trauma. Hierdoor migreren geïnfecteerde witte bloedcellen naar de plaats van het trauma en veroorzaken zo een soort van gemastaseerd ontstekingsletsel (Prats en Ferrer, 1995).

Sporadisch komen atypische vormen van *Leishmania* voor (Blavier *et al.*, 2001). De beschreven vormen zijn nodulaire dermatofibrosis (Ferrer *et al.*, 1990), steriele pustulaire dermatitis (Ferrer *et al.*, 1988), depigmentatie van de neusopeningen (Denerolle, 1996), letsels ter hoogte van steekplaatsen (Vidor *et al.*, 1991), aantasting van beenderen en gewrichten (Turrel en Pool, 1982), myositis (Macri en Guarda, 1987), pericarditis (Font *et al.*, 1993), trombo-embolie (Font *et al.*, 1993), gelokaliseerde nierproblemen (Denerolle, 1996), gastro-intestinale klachten, zoals colitis (Ferrer *et al.*, 1991), necrotiserende polyartritiden (Pumarola *et al.*, 1991), rinitis en pneumonie (Slappendel, 1988) en aantasting van het centraal zenuwstelsel (Garcia-Alonso *et al.*, 1996).

Tabel 2. Voorkomen van huidsymptomen uitgedrukt in procent bij leishmaniose (volgens Noli, 1999).

Huidverandering	Aanwezigheid
Exfoliatieve dermatitis	56 - 90,9%
Ulcera	32,8 - 40,0%
Perioculaire alopecie	18,00%
Diffuse alopecie	14,00%
Onychogrypose	4,0 - 54,5%
Ontsteking nagelbed	13,60%
Steriele pustuleuze dermatitis	1,6 - 13,6%
Nasale depigmentatie	4,50%
Nasale/digitale hyperkeratose	4,50%
Niet-geülcereerde huidknobbels	4,5 - 16,8%

DIAGNOSE

De diagnose van klinische leishmaniose kan op heel wat verschillende wijzen suggestief gesteld worden, maar slechts op één manier definitief, namelijk door het aantonen van de parasiet. De anamnese, het klinisch, hematologisch en biochemisch onderzoek laten meestal een vermoedelijkheidsdiagnose toe. De polymerase chain reaction (PCR) kan ook worden gebruikt om een definitieve diagnose te stellen, maar dit alleen bij een positief resultaat.

Bij het afnemen van de anamnese wordt informatie verkregen omtrent chronische ziekte, buitenlandse reizen of contact met honden die in het buitenland geweest zijn (Gothé, 1991).

Hematologische afwijkingen kunnen zijn: niet- of hyporegeneratieve anemie (Slappendel, 1988; Gothé, 1991) in 94% van de gevallen (Moritz *et al.*, 2001), trombocytopenie (Slappendel, 1988; Lappin, 1997), lymfopenie en leucocytosis met linksverschuiving. Anderzijds komt leucopenie bij 20% van de honden voor (Ferrer, 1992). Hypoalbuminemie en hyperglobulinemie door hypergammaglobulinemie zijn de belangrijkste abnormaliteiten bij biochemisch onderzoek (Slappendel, 1988; Swenson *et al.*, 1988; Ferrer, 1992; Moritz *et al.*, 2001). Als lever en nieren betrokken zijn, stijgen respectievelijk de leverenzymen, asparagineamino transferase (AST-GOT), alanineamino transferase (ALT-GPT) (Swenson *et al.*, 1988), alkalische fosfatase (AP) (Slappendel, 1988) en de



Figuur 1. Perioculaire alopecie en hyperkeratose.



Figuur 2. Onychogrypsis.



Figuur 3. Schilferige huidlesies.



Figuur 4. Huidulceraties.

waarden voor nierfunctie (ureum en creatinine). Bij urineanalyse is proteïnurie meestal de enige significante afwijking.

De enige mogelijkheid om een zekerheidsdiagnose van leishmaniose te stellen is het rechtstreeks aantonen van de parasiet of een positief PCR-resultaat (Anderson *et al.*, 1980, Moritz *et al.*, 2001). Aangezien *Leishmania* zich verspreidt over het ganse lichaam, kunnen er dunne-naald-aspiraten genomen worden van alle organen om met amastigoten geïnfecteerde weefselmacrofagen te vinden. Voorkeurslokalisaties zijn lymfeknopen, beenmerg en huid (Gothe, 1991; Lappin 1997), maar organen, als lever, milt en nieren, kunnen ook gebruikt worden. Preparaten worden het best gekleurd met een May-Grunwald Giemsa- (Slappendel, 1988; Longstaffe en Guy, 1986; Lappin, 1997; Moritz *et al.*, 2001), Wrightkleuring (Lappin, 1997) of een Haemacolor (Koutinas *et al.*, 1999). Het aantal parasieten in aspiraten verschilt van patiënt tot patiënt en is niet gecorreleerd met de ernst van de klinische symptomen (Slappendel, 1988). Hierbij kan opgemerkt worden dat volgens Boelaert *et al.* (1999) de sensitiviteit van dit parasitologisch onderzoek slechts 55% is.

Serologie is een manier om de vermoedelijkheidsdiagnose van leishmaniose kracht bij te zetten (Ferrer, *et al.*, 1988). Hierbij wordt getracht in het serum van de patiënt anti-*Leishmania* antilichamen op te sporen. Hierbij kan gebruik gemaakt worden van verschillende technieken, zoals de directe agglutinatie test (DAT), de indirecte immunofluorescerende antistof test (IFAT), de indirecte hemagglutinatie test (Mancianti en Meciani, 1988), de slide- en de dot-enzyme-linked immunosorbant assay (ELISA) (Longstaffe en Guy, 1986; Slappendel, 1988; Ferrer *et al.*, 1995; Moritz *et al.*, 2001; Vercammen, s.d.). Valspositieve en valsnegatieve resultaten kunnen voorkomen. Zo betekent een positief resultaat nog niet zeker dat de patiënt leishmaniose doormaakt (Moritz *et al.*, 2001). Daarentegen vermeldt de literatuur een percentage van valsnegatieve resultaten van 20% bij indirecte immunofluorescentie (Slappendel, 1988; Moritz *et al.*, 2001) en dus met een maximum sensitiviteit van 80% (Dye *et al.*, 1993).

Antistoffen zijn voornamelijk aanwezig onder de vorm van immunoglobulinen G (IgG) en ontwikkelen zich pas 14 tot 28 dagen na infectie (Slappendel en Greene, 1990; Lappin, 1997; Ferrer *et al.*, 1995).

Honden kunnen dus in een vroeg infectiestadium serologisch negatief zijn.

Het is altijd aangewezen om het onderzoekend laboratorium te vragen naar de laagste titer die als positief mag beschouwd worden (cut-off waarde), omdat dit vaak tussen de verschillende laboratoria en de gebruikte testen kan verschillen (Ferrer *et al.*, 1995). Antilichamen zijn dus niet het sluitende bewijs van klinische leishmaniose (Slappendel en Greene, 1990). Toch krijgt het de aanbeveling om positieve honden met letsels te behandelen (Gothe *et al.*, 1997). Er moet vermeld worden dat de serologische titer niet gecorrigeerd is met de klinische symptomen en dat veranderingen in serologische titers ook niet overeenkomen met de veranderingen in symptomatologie (Posposchil *et al.*, 1987). Serologie kan dus goed gebruikt worden als diagnostisch hulpmiddel, maar is minder bruikbaar voor therapeutische controle (Ferrer *et al.*, 1995, Noli, 1999). Toch wordt door Vercammen *et al.* (1995) een simultane verbetering van symptomen met een daling van serologische titers aangetoond tijdens een monotherapie met allopurinol. Hierop wordt uitgebreid ingegaan in 'behandeling'.

De polymerase chain reaction (PCR) is een zeer betrouwbare techniek met een sensitiviteit en specificiteit van bijna 100% voor beenmergmateriaal en rond de 60% voor bloed (Moritz *et al.*, 2001).

Het kweken van de parasieten is een laatste mogelijkheid en kan het best gebeuren uitgaande van beenmergmateriaal. De entbodems die kunnen gebruikt worden zijn Novy-MacNeil-Nicollemedia of Schneiders *Drosophiliamedia* (Slappendel en Greene, 1990). Door praktische moeilijkheden en een lage sensitiviteit werd deze techniek verlaten.

BEHANDELING

De behandeling van *Leishmania* is een veelbesproken onderwerp in de literatuur, maar over behandelingsschema's zijn de meningen sterk verschillend. De geneesmiddelen die vandaag de dag gebruikt worden resulteren vaak in een tijdelijke verbetering van de klinische symptomen en een daling van de antilichamentiters. Eliminatie van de parasiet, en dus volledige genezing, is uitgesloten, waardoor het steeds mogelijk is dat de patiënt hervalt (Baneth en Shaw, 2002).

Antimoonderivaten meglumineantimonaat en Na-stibogluconaat, allopurinol, amfotericine B en ketoconazole worden vermeld als de meest gebruikte preparaten in de strijd tegen *Leishmania*.

Meglumineantimonaat (Glucantime, Avantis Pharma) wordt relatief goed verdragen, is effectief en kan via subcutane, intraveneuze, intramusculaire of intraperitoneale injectie toegediend worden (Gothe, 1991; Moritz *et al.*, 2001), alhoewel de intramusculaire weg soms wordt afgeraden wegens een verhoogde kans op abscesvorming (Slappendel en Greene, 1990) en fibrosing van de spieren. Dit geneesmiddel heeft een halfwaardetijd van 20 tot 121 minuten, afhankelijk van de toedieningsroute (Tassi *et al.*, 1994) en kan in verschillende schema's en doseringen toegediend worden. Subcutane toediening van meglumine geeft wel langere en hogere bloedspiegels (Vercammen, s.d.). Als standaardprotocol kan 100mg/kg/dag gedurende 3 tot 4 weken aangenomen worden (Baneth en Shaw, 2002; Lappin, 1997; Slappendel, 1988). Vercammen (s.d.) raadt eerder een schema van 2 cycli van 10 opeenvolgende dagen voor behandeling met daartussen een interval van 10 dagen aan. Indien de patiënt hervalt kan eenzelfde behandeling toegepast worden, maar er kan resistentie optreden tegen meglumine na verschillende behandelingen (Gramiccia *et al.*, 1992). Andere mogelijke behandelingsschema's worden opgegeven door Gothe (1991), Moritz *et al.* (2001) en Slappendel (1988).

Een aantal nevenwerkingen kunnen optreden, zoals stijfheid, mankheid, pijn (Gothe, 1991), koorts, braken, apathie, diarree en uveitis (Moritz *et al.*, 2001) en niertoxiciteit (Vercammen, s.d.). Subcutane toediening zou deze nevenwerkingen kunnen verminderen (Moritz *et al.*, 2001).

Liposoom-gecoate glucamine wordt beter opgenomen in de weefsels waardoor de dosering verlaagd kan worden (Valladares *et al.*, 2001).

Meglumineantimonaat is evenwel niet verkrijgbaar in België.

Na-stibogluconaat (Pentostam, Wellcome) is een ander antimoonpreparaat met een effectiviteit die analoog is aan deze van meglumine (Gothe, 1991), maar het moet strikt intraveneus worden toegediend. Ook hier variëren de doseringen en schema's volgens de verschillende literatuurbronnen. Slappendel en Greene (1990) en Lappin (1997) beschrijven een dosering van 30 tot 50 mg/kg/dag gedurende 3 tot 4 weken, terwijl Moritz *et al.* (2001) eerder 10-30 mg/kg/dag gedurende 10 dagen in 2 reeksen met 10-14 dagen interval aanraden.

Er werd een ontwikkeling van resistentie tegenover antimoonpreparaten vastgesteld. Onderdosing of te korte behandelingsreeksen zouden mogelijke oorzaken zijn (Alvar *et al.*, 1994).

Een relatief nieuw en goedkoop geneesmiddel is allopurinol (Zyloric, Glaxo Wellcome). Het wordt in zowel de humane geneeskunde als in de diergeneeskunde ook gebruikt tegen vorming van urinezuurkristallen in de urine. Tegen leishmaniose kan het zowel als monotherapie of als combinatietherapie met antimoonderivaten gebruikt worden (Moritz *et al.*, 2001). Allopurinol wordt in het leishmania RNA geïncorporeerd in de plaats van hypoxanthine en inhibeert zo de RNA- en proteïnesynthese en de groei van de parasiet (Liste en Gascon, 1995). Meestal wordt er gestart met een perorale toediening van 15 mg/kg/dag verdeeld over 3 giften. Ook wordt 20-30mg/kg eenmaal per dag aangegeven door Moritz *et al.* (2001), terwijl Lappin (1997) een dosering van 20 mg/kg tweemaal per dag aangeeft. De behandeling moet volgens welk schema dan ook maandenlang gegeven worden. Braken, diarree (Moritz *et al.*, 2001) en vorming van xanthinestenen (vooral bij de Dalmatiër) (Vercammen, s.d.) zijn nevenwerkingen waarmee rekening moet gehouden worden. Bij honden die niet reageren op een conventionele therapie, kan men trachten allopurinol te combineren met een antimoonpreparaat. Lindner (1995) beschrijft een synergistische werking tussen de twee geneesmiddelen en adviseert volgende dosering: allopurinol 20mg/kg tweemaal per dag gedurende een aantal maanden gecombineerd met N-methylglucamine 200mg/kg per dag en dit alleen gedurende de eerste 10 dagen. Een recente publicatie vergeleek de combinatietherapie allopurinol en een antimoonpreparaat met de monotherapie van allopurinol of van een antimoonpreparaat. Er is een significant betere heling bij de combinatietherapie met als bijkomend voordeel van minder optredende nevenwerkingen van allopurinol (Denerolle en Bourdoiseau, 1999). Wel moet er opgelet worden bij patiënten met nierlijden. De dosis allopurinol kan het best iets verlaagd worden om het nierlijden niet te verergeren (Koutinas *et al.*, 2001).

Amfotericine B is een product met een anti-*Leishmania* werking die 400 maal hoger ligt dan de antimoonpreparaten, maar dit wordt overschaduwed door de ernstige nevenwerkingen. Lever- en niertoxiciteit, hemolytische anemie en aritmieën zijn de meest voorkomende. De werking van amfotericine B berust in de alteratie van het membraan van de parasiet met lekkage tot gevolg, hetgeen snel tot afsterven leidt (Moritz *et al.*, 2001). Doseringen van 0,15-0,5 mg/kg om de 48 uur worden door Moritz *et al.* (2001) aangegeven, maar Lappin (1997) beschrijft een dosis van 3-3,3 mg/kg door intraveneuze toediening. Amfotericine B

kan ook in liposomale formulatie gegeven worden (AmBisome). Hierbij wordt amfotericine omgeven door vetglobulen of liposomen genaamd. Deze liposomale amfotericine B is minder toxisch door de selectieve resorptie van het geneesmiddel op infectieplaatsen. Het wordt aan een dosering gegeven van 3-3,3 mg/kg en dit 3-5 opeenvolgende dagen. De effectiviteit hiervan zou gelijk zijn aan 14 tot 21 dagen van een andere anti-*Leishmania* behandeling (Oliva *et al.*, 1995). Ook amfotericine B kan afgewisseld worden met glucantime om de nevenwerkingen te beperken.

Bij ernstig zieke patiënten kunnen bijkomend antibiotica gegeven worden, alsook prednisolone (0,5mg/kg PO q12h) als ontstekingsremmer (Balvier *et al.*, 2001). Dit cortisonpreparaat kan het best alleen de eerste dagen toegediend worden (Slappendel en Greene, 1990). Een artikel vermeldt het gebruik van ketoconazole 10mg/kg per oraal gedurende 3 weken (Lappin, 1997), terwijl Longstaffe en Guy (1986) metronidazole aanhalen als een mogelijke therapie waarvan de werkzaamheid niet bewezen is.

De prognose van *Leishmania* wordt enerzijds bepaald door de respons op de therapie, maar anderzijds in grote mate door de aantasting van de nieren. De nierwaarden hebben dus een grotere prognostische waarde dan andere hematologische en biochemische waarden (Slappendel, 1988). Honden met een ureumgehalte boven de 7 mmol/L leven meestal niet langer dan 1 jaar. Voor de oftalmologische veranderingen is de prognose ongunstig omdat de medicatie niet goed kan doordringen tot de oogstructuren (Vercammen, s.d.).

Therapiecontrole is zeker noodzakelijk gedurende een aantal maanden na de diagnose. Serologie alleen is ondanks de hoge sensitiviteitspecificiteit minder geschikt voor de opvolging aangezien antistoffen zeer lang aanwezig blijven (Ferrer *et al.*, 1995; Moritz *et al.*, 2001). Toch worden er tussen de serologische testen verschillen beschreven. De directe agglutinatietest is de meest eenvoudige test voor diagnosestelling, maar is minder geschikt voor de follow-up omdat de sensitiviteit laag is en omdat de test de dragers niet kan onderscheiden van de patiënten die zich in de remissiefase bevinden. ELISA-testen kunnen geen onderscheid maken tussen patiënten in de acute infectiefase en de patiënten in de remissiefase. De sensitiviteit van de IFA-test ligt veel hoger dan de voorgaande testen en is dan ook aan te bevelen voor het opvolgen van leishmaniose (Millesimo *et al.*, 1996). Een regelmatige controle van antistoffen laat toe de

behandeling te hernemen vooraleer er opnieuw symptomen optreden (Vercammen, s.d.).

De polymerase chain reactie uitgaande van beenmergmateriaal is betrouwbaar maar bij een negatief resultaat is er nog geen zekerheid over volledige genezing (Moritz *et al.*, 2001).

PROFYLAXIE

Leishmaniose is principieel ongeneesbaar en voorkomen is dus beter dan genezen. Ook zijn er momenteel geen medicamenten beschikbaar die met zekerheid *Leishmania*-infectie verhinderen, wel zijn er enkele producten die de infectie kunnen minimaliseren.

Om de infectiekans te verkleinen, is contact met de flebotomen het best te vermijden. Dit kan door gezelschapsdieren niet mee te nemen naar gebieden waar *Leishmania* endemisch voorkomt (Gothe, 1991) of door het hoogseizoen, dat loopt van april tot oktober, te vermijden. Ook wordt aangeraden van de huisdieren binnen te houden op de uren dat de zandvliegjes het meest actief zijn, namelijk 1 uur vóór en 1 uur na zonsondergang (Slappendel, 1988; Moritz *et al.*, 2001). Indien bezoek aan een endemisch gebied toch onvermijdelijk is, dan is het gebruik van een halsband doordrenkt met deltamethrin (Scalibor) aangewezen. Ook preventief kan men een behandeling met allopurinol aan 20mg/kg per dag starten of vóór het vertrek een eenmalige subcutane injectie van meglumine (5 mg/kg) laten toedienen (Moritz *et al.*, 2001).

Een vaccin tegen *Leishmania* is momenteel nog in een experimenteel stadium, maar het heeft het potentieel om de profylaxie van de toekomst te worden (Moritz *et al.*, 2001).

Honden die geïmporteerd worden of die naar een endemisch gebied geweest zijn, kunnen na thuiskomst het best driemaal gecontroleerd worden met een interval van 3-4 weken. Hierbij maakt men het best gebruik van de indirecte immunofluorescentie. Indien een positieve titer wordt gevonden kan het best een causale therapie gestart worden, ook al zijn symptomen op dat moment afwezig (Gothe, 1991).

ZOÖNOTISCH ASPECT

Horizontale transmissie van dier naar mens kan gebeuren via zandvliegjes, geïnfecteerde bloedproducten, wonden en letsels van huid en mucosa (Moritz *et al.*, 2001). Risico op infectie van de mens in afwezigheid van de zandvliegjes is laag maar biologisch mo-

gelijk (Longstaffe en Guy, 1986). Algemeen kan gezegd worden dat kinderen jonger dan vijf jaar en mensen met een verminderde immuniteit of mensen die onder cytostatische of immunosuppressieve therapie staan, een groter risico lopen (Longstaffe en Guy, 1986; Slappendel, 1988; Ferrer, 1992; Moritz *et al.*, 2001). Allopurinol zou de kans op transmissie verminderen (Baneth *et al.*, 2001).

DANKBETUIGING

Hierbij willen we de Firma IAMS Europe bedanken voor de sponsoring van de eerste auteur.

REFERENTIES

- Amara A., Jemli M.-H., Kilani M., Ghorbel A., Aouina M. (2000). Un cas de dermatite leishmanienne nodulaire chez un chien. *Le Point Vétérinaire* 31, 514-516.
- Anderson D.C., Buckner R.G., Glenn B.L., McVean D.W. (1980). Endemic canine leishmaniasis. *Veterinary Pathology* 17, 94-96.
- Andrade H.M., de Toledo V. de P., Marques M.J., Franca Silva J.C., Tafuri W.L., Mayrink W., Genaro O. (2002). *Leishmania chagasi* is not vertically transmitted in dogs. *Veterinary Parasitology* 103, 71-81.
- Alvar J., Molina R., Andres M.S., Tesouro M., Nieto J., Vitutia M., Gonzalez F., Andres M.D.S., Boggio J., Rodriguez F., Sainz A., Escacena C. (1994). Canine leishmaniasis: clinical, parasitological and entomological follow-up after chemotherapy. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 88, 371-378.
- Baneth G., Hoffeman O., Jaffe C.L., Strauss D., Schnur L.F., Kass P.H., Sandler B., Sekeles E., Eisenberger C.L., Jacobson R.L., Warburg A. (2001). Allopurinol therapy of naturally-occurring canine visceral leishmaniasis: a study on the clinical and serological progression, parasitological status and infectivity to sand-flies. *Proceedings ESVIM*, Congres 2001, Dublin, 5-8 September.
- Baneth G., Shaw S.E. (2002). Chemotherapy of canine leishmaniasis. *Veterinary Parasitology* 106, 315-324.
- Barr S.C., Garden O., Wallace K.P., Forest T.W., Beam S., Randolph J.F., Center S.A. (2001). Evidence for non-vector mediated transmission of *Leishmania* in dogs in the United States of America. *Proceedings ESVIM*, Congres 2001, 5-8 September.
- Blavier A., Keroack S., Denerolle Ph., Goy-Thollot I., Chabanne L., Cador J.L., Bourdoiseau G. (2001). Atypical forms of canine leishmaniasis. *The Veterinary Journal* 162, 108-120.
- Boelaert M., Anoun K., Liinev J., Goetghbeur E., Van der Stuyft P. (1999). The potential of latent class analysis in diagnostic test validation for canine *Leishmania infantum* infection. *Epidemiology and Infection* 123, 499-506.

- Brooks M. (2000). Coagulopathies and thrombosis. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, Fifth Edition, Saunders, Philadelphia, 1829-1841.
- Denerolle P., Bourdoiseau G. (1999). Combination allopurinol and antimony treatment versus antimony alone and allopurinol alone in the treatment of canine leishmaniose (96 cases). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 13, 413.
- Denerolle P. (1996). Leishmaniose canine: difficultés du diagnostic et du traitement (125 cas). *Pratique Médicale et Chirurgicale de l'Animal de Compagnie* 31, 137-145.
- Diaz-Espineira M.M., Slappendel R.J. (1997). A case of autochthonous canine leishmaniose in the Netherlands. *Veterinary Quarterly* 19, 69-71.
- Dupha N., Littman M.P. (1992). Epistaxis. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian* 14, 1033-1041.
- Dye C., Vidor E., Dereure J. (1993). Serological diagnosis of leishmaniosis: on detecting infection as well as disease. *Epidemiology and Infection* 103, 647-656.
- Ferrer L., Juanola B., Ramos J.A., Ramis A. (1991). Chronic colitis due to *Leishmania* infection in two dogs. *Veterinary Pathology* 28, 342-343.
- Ferrer L., Rabanal R.M., Domingo M., Ramos J.A., Fondevila D. (1988). Identification of *Leishmania donovani* amastigotes in canine tissues by immunoperoxidase staining. *Research in Veterinary Science* 44, 194-196.
- Ferrer L., Rabanal R.M., Fondevila D., Ramos J.A., Domingo M. (1988). Skin lesions in canine leishmaniosis. *Journal of Small Animal Practice* 29, 381-388.
- Ferrer L., Aisa M.J., Roura X., Portus M. (1995). Serological diagnosis and treatment of canine leishmaniosis. *The Veterinary Record* 136, 514-516.
- Ferrer L. (1992). Leishmaniose. In: Kirk R.W. en Bonagura J.D. (eds.). *Current Veterinary Therapy XI Small Animal Practice*, Saunders Philadelphia, 266-270.
- Ferrer L., Fondevila D., Marco A., Pumerola M. (1990). Atypical nodular leishmaniosis in two dogs. *The Veterinary Record* 126, 90.
- Font A., Durall N., Domingo N., Closa M., Mascort J., Ferrer L. (1993). Cardiac tamponade in a dog with visceral leishmaniosis. *Journal of the American Animal Hospital Association* 29, 95-100.
- Garcia-Alonso M., Nieto M., Blanco G., Requena A., Alonso J.M., Navarrette I. (1996). Presence of antibodies in the aqueous humour and cerebrospinal fluid during *Leishmania* infections in dogs. Pathological features at the central nervous system. *Parasitic Immunology* 18, 539-546.
- Gothé R. (1991). Leishmaniosen des Hundes in Deutschland: Erregerfauna und -biologie, Epidemiologie, Klinik, Pathogenese, Diagnose, Therapie und Prophylaxe. *Kleintierpraxis* 36, 69-84.
- Gothé R., Nolte I., Kraft W. (1997). Leishmaniose des Hundes in Deutschland: epidemiologische Fallanalyse und Alternative zur bisher kausalen Therapie. *Tierärztliche Praxis* 25, 68-73.
- Gramiccia M., Gradoni L., Orsini S. (1992). Decreased sensitivity to meglumine antimonite (Glucantime) of *Leishmania infantum* isolated from dogs after several courses of drug treatment. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 86, 613-620.
- Hohenhaus A.E. (1995). Syndromes of hyperglobulinemia: diagnosis and therapy. *Kirk's Current Veterinary Therapy XII*, Saunders, Philadelphia, 523-530.
- Janeway C.A. and Travers P. (1996). *Immunobiology. The Immune System in Health and Disease*. Second edition. Current Biology, London, 7:2 and 8:2.
- Juttner C., Rodriguez Sanchez M., Rollan Landeras E., Slappendel R.J., Fragio Arnold C. (2001). Evaluation of the potential causes of epistaxis in dogs with natural visceral leishmaniosis. *The Veterinary Record* 149, 176-179.
- Koehler K., Stechele M., Hetzel U., Domingo M., Schonian G., Zahner Burkhardt E. (2002). Cutaneous leishmaniosis in a horse in southern Germany caused by *Leishmania infantum*. *Veterinary Parasitology* 109, 9-17.
- Koutinas A.F., Polizopoulou Z.S., Saridomichelakis M.N., Argyriadis D., Fytianou A., Plevraki K.G. (1999). Clinical considerations on canine visceral leishmaniose in Greece: a retrospective study of 158 cases (1989-1996). *Journal of the American Animal Hospital Association* 35, 376-383.
- Koutinas A.F., Saridomechelikas M.N., Mylonakis M.E., Leontides L., Polizopoulou Z., Billinis C., Argyriadis D., Diakou N., Papadopoulos O. (2001). A randomised, blinded, placebo-controlled clinical trial with allopurinol in canine leishmaniosis. *Veterinary Pathology* 98, 247-261.
- Lappin M.R. (1997). Protozoal Infections. In: *Small Animal Practice*, 3rd edition, Morgan R.V, Saunders Philadelphia, 1175-1179.
- Lindner T. (1995). Kombinationstherapie der Hundeleishmaniose (HL) mit Megluminantimonat und Allopurinol am Beispiel einer Teckelhündin. *Tierärztliche Umschau* 50, p. 797-798.
- Liste F., Gascon M. (1995). Allopurinol in the treatment of canine visceral leishmaniosis. *The Veterinary Record* 137, p. 23-24.
- Loke Y.W. (1982). Transmission of parasites across the placenta. *Advances in Parasitology* 21, 155-228.
- Longstaffe J.A., Guy M.W. (1986). Canine leishmaniosis. United Kingdom update. *Journal of Small Animal Practice* 27, p. 663-671.
- Macri B., Guarda F. (1987). A case of dermatomyositis due to leishmaniosis in a dog. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* 129, 265-270.
- Mancianti F., Meciani N. (1988). Specific serodiagnosis of canine leishmaniose by direct immunofluorescence, indirect hemagglutination, and counterimmunoelectrophoresis. *American Journal of Veterinary Research* 49, 1409-1411.
- Millesimo M., Zucca M., Aramello P., Savoia D. (1996). Evaluation of the immune response in visceral leishmaniosis. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 26, 7-11.
- Moritz A., Prinzing S., Bauer N. (2001). Die kanine viszerale Leishmaniose: Erreger, Infektion, Klinik, Diagnose, Therapie und Prophylaxe – eine Übersicht. *Kleintierpraxis* 46, 533-547.

- Noli C. (1999). Leishmaniose des Hundes. *Waltham Focus*, Jaargang 9, p.16-24.
- Oliva G., Gradoni L., Ciaramella P., De Luna R., Cortese L., Orsini S., Davidson R.N., Persechino A. (1995). Activity of liposomal amphotericin B (Ambizone) in dogs naturally infected with *Leishmania infantum*. *The Journal Antimicrobial Chemotherapy* 36, 1013-1019.
- Persechino A. (1995). Activity of liposomal amphotericin B (AmBisome) in dogs naturally infected with *Leishmania infantum*. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 36, 1013-1019.
- Opitz M. (1996). Hautmanifestationen bei der Leishmaniose des Hundes. *Tierärztliche Praxis* 24, 284-291.
- Pospischil A., Fiebiger I., Krampitz H.E., Weiland G. (1987). Experimentelle Infektion mit Leishmanien beim Hund. Klinische, pathologische, parasitologische und serologische Befunde. *Journal of Veterinary Medicine B* 34, 28-304.
- Prats N. en Ferrer L. (1995). A possible mechanism in the pathogenesis of cutaneous lesions in canine leishmaniosis. *The Veterinary Record* 137, 103-104.
- Pumarola M., Brevik L., Badiola J., Vargas J., Domingo A., Ferrer L. (1991). Canine leishmaniosis associated with the systemic vasculitis in two dogs. *Journal of Comparative Pathology* 105, 279-286.
- Ramos-Vara J.A., Ortiz-Santiago B., Segales J., Dunstan R.W. (1996). Cutaneous leishmaniosis in two horses. *Veterinary Pathology* 33, 731-734.
- Roze M. (1986). Manifestations oculaires de la leishmaniose canine. *Recueil de Médecine Vétérinaire* 162, p. 19-26.
- Sales A.J.J., Pitou S., Bernus D. en P. Haas (1996). Leishmaniose in a horse. *Proceedings of the Third World Congress of Veterinary Dermatology*, Edinburgh, September, vol. 3, 458-459.
- Slappendel R.J. (1988). Canine leishmaniosis. A review based on 95 cases in the Netherlands. *The Veterinary Quarterly* 10, 1-16.
- Slappendel R.J., Greene C.E. (1990). Leishmaniose. In: *Infectious Diseases of the Dog and the Cat*, Saunders, Philadelphia, 769-777.
- Swenson C.L., Silverman J., Stromberg P.C., Johnson S.E., Wilkie D.A., Eaton K.A., Kociba G.J. (1988). Visceral leishmaniosis in an English Foxhound from an Ohio research colony. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 193, 1089-1092.
- Tassi P., Ormas P., Madonna M., Carli S., Belloli C., Denatale G., Ceci L., Marcotrigiano G.O. (1994). Pharmacokinetics of N-methylglucamine antimonite after intravenous, intramuscular and subcutaneous administration in the dog. *Research in Veterinary Science* 56, 144-150.
- Turrel J.M., Pool R.P. (1982). Bone lesions in four dogs with visceral leishmaniosis. *Veterinary Radiology* 23, 243-249.
- Vail D.V. (2000). Hematopoietic tumors. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Ettinger en Feldman (eds.). Fifth Edition. Saunders Company, Philadelphia, 516-517.
- Valladares J.E., Riera C., Gonzales-Ensenyat P., Diez-Cascón A., Ramos G., Solano Gallego L., Gallego M., Portus M., Arboix M., Alberola J. (2001). Long term improvement in the treatment of canine leishmaniosis using an antimony liposomal formulation. *Veterinary Parasitology* 97, 15-21.
- Vercammen F., De Deken R., Kageruka P. (1995). First evaluation of the use of allopurinol as a single drug for the treatment of canine leishmaniosis. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 64, p. 208-214.
- Vercammen F., De Deken R., Brandt J., Berkvens D., Geerts S., Le Ray D., Vervoort T. (1998). Canine leishmaniosis: A retrospective study of ten years (1987-1997) at the Institute of Tropical Medicine, Antwerp. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 67, 223-226.
- Vercammen F. (s.d.). Viscerale leishmaniose bij de hond. *Informatiebrochure Instituut Tropische Geneeskunde Antwerpen*.
- Vidor E., Dereure J., Pratlong F., Dureuil N., Bissuel G., Moreau Y., Rioux J. (1991). Le chancre d'inoculation dans la leishmaniose canine a *Leishmania infantum*. Etude d'une cohorte en Région Cévenole. *Pratique Médicale et Chirurgicale de l'Animal de Compagnie* 26, 133-137.