

# Allopurinol-Therapie bei importierten Hunden mit Leishmaniose ausserhalb des Endemiegebietes

M. Helm<sup>1,2</sup>, W. Müller<sup>2</sup>, D. Schaarschmidt<sup>2</sup>, F. Grimm<sup>1</sup>, P. Deplazes<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut für Parasitologie, Vetsuisse Fakultät, Universität Zürich, <sup>2</sup>Analytisches Labor ALOMED, Radolfzell, Deutschland

## Zusammenfassung

Die canine Leishmaniose gehört heute in der Schweiz und in Deutschland zu einer der am häufigsten diagnostizierten Reiseerkrankungen beim Hund. Ziel der Studie war es, praktische Empfehlungen hinsichtlich Therapie mit Allopurinol und Verlaufskontrollen in einem nicht endemischen Gebiet zu erarbeiten. Anhand von 31 importierten und reisebegleitenden Hunden mit *Leishmania*-Infektionen wurde die Wirkung von Allopurinol (10–15 mg/kg 2x täglich, per os) bezüglich klinischer und labordiagnostischer Parameter beobachtet. Die Diagnose erfolgte mittels DNA- und/oder Antikörpernachweis. 22 Hunde zeigten klinische Zeichen (Hautveränderungen, Lahmheiten und Konditionsstörungen) und 9 Hunde waren asymptomatisch, zeigten aber labordiagnostische Veränderungen. Unter Therapie mit Allopurinol verschwand die Symptomatik bei 20 Hunden innerhalb 1–5 Monaten.

Schlüsselwörter: Canine Leishmaniose, Nicht-Endemiegebiet, Allopurinol, Diagnostik, Therapie

## Therapy of canine leishmaniosis with allopurinol in imported dogs in a non endemic area

Canine leishmaniosis (CL) has become one of the most frequently diagnosed travel associated infection in dogs in Switzerland and Germany. The aim of the study was to define recommendations for treatment with allopurinol and follow-up examinations of dogs with CL in a non endemic area. 31 dogs infected with *Leishmania* were treated with allopurinol (10–15 mg/kg twice daily, per os) and the effectiveness was examined. The diagnosis had been confirmed by the detection of specific anti-*Leishmania* antibodies and/or *Leishmania*-DNA. 22 dogs had clinical signs (skin lesions, lameness or lack of fitness) and 9 dogs were asymptomatic but showed abnormal laboratory parameters. Under treatment with allopurinol the symptoms disappeared within 1–5 months in 20 dogs.

Keywords: canine leishmaniosis, non endemic area, allopurinol, diagnosis, treatment

## Einleitung

Die durch *Leishmania infantum* verursachte canine Leishmaniose (CL) ist eine parasitäre, vektorgebundene, zoonotische Infektionskrankheit des Hundes mit starker immunpathologischer Beteiligung und chronischem Verlauf. Sie ist endemisch in Süd- und Südosteuropa. Durch die zunehmende Reiseaktivität und den Import von Hunden aus dem Endemiegebiet hat die CL auch in Mitteleuropa an Bedeutung gewonnen und ist heute eine der am häufigsten diagnostizierten Reiseerkrankungen beim Hund (Mettler et al., 2005; Deplazes et al., 2006). Leishmaniosefälle sind in der Schweiz allerdings schon viel früher beim Hund und sehr selten bei Katzen beschrieben worden (Schawalter, 1977; Rüfenacht et al., 2005). Der Hund gilt im europäischen Endemiegebiet als wichtigstes Erregerreservoir für die viscerale Leishmaniose des Menschen und spielt daher bei der zoonotischen Übertragung eine wesentliche Rolle. Überträger (Vektoren) der Leishmanien sind dämmerungs- oder nachtaktive,

blutsaugende weibliche Schmetterlingsmücken der Gattung *Phlebotomus*, die in Südeuropa und auch zum Teil in Mitteleuropa (Südschweiz, Ostfrankreich und vereinzelt in Süddeutschland) vorkommen (Knechtli und Jenni, 1989; Naucke und Pesson, 2000; Kasbari et al., 2012). Die Verbreitung von vektorkompetenten Phlebotomen im Tessin konnte in den letzten Jahren erneut bestätigt werden (Mathis A., persönliche Mitteilung).

Die Art der Immunantwort des Wirtes spielt eine zentrale Rolle in Bezug auf den Verlauf einer Infektion, welche sich in Richtung Parasiten-Persistenz und Immunprotektion ohne Erkrankung, oder in Richtung immunpathologischer Reaktionen mit langsam zunehmender chronischer Erkrankung, entwickeln kann (Baneth et al., 2008). Die typischen Symptome der CL sind chronischer Gewichtsverlust, Konditionsstörungen, Apathie, Lymphadenopathie, Fieber, Niereninsuffizienz, Polyarthrit, Epistaxis und Hautveränderungen wie Alopezie, exfoliative Dermatitis und Hyperkeratosen (Moritz, 2007). Als häufigster labordiagnostischer Befund wird eine Hy-

**560 Originalarbeiten/Original contributions**

perproteinämie/Hyperglobulinämie beobachtet, welche die überschüssige Bildung von Immunglobulinen als Folge einer B-Zell-Stimulation zeigt. Die Hypoalbuminämie spiegelt den Proteinverlust bedingt durch eine Niereninsuffizienz und eine verminderte Albuminsynthese wieder. Des Weiteren liegt oft eine hyporegenerative Anämie und/oder eine Thrombozytopenie vor (Ciaranella et al., 1997). Die unterschiedlichen Verlaufsformen von klinisch unauffällig über subklinisch bis symptomatisch, sowie die in der Regel lange Inkubationszeit von Monaten bis zu mehreren Jahren (Mettler et al., 2005; Moritz und Krämer, 2009) erschweren eine sichere Diagnosestellung. Aktuell wird die Diagnose bei entsprechender Anamnese, Klinik und labordiagnostischen Parametern mit Hilfe des spezifischen Antikörpernachweises gestellt. Bestätigt werden kann der Befund durch den PCR-Nachweis von Leishmania-DNA aus Knochenmarks-, Haut-, Milz-, oder Lymphknotenbiopsat, oder aus Synovia (Moritz, 2007; Borggräfe et al., 2008) und mit geringerer Sensitivität aus EDTA-Blut.

Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es kein Medikament, welches zu einer Parasiteneliminierung führt. Erfolge hinsichtlich klinischem Verlauf und Normalisierung labordiagnostischer Parameter sind jedoch dokumentiert. Seit 2007 ist Miltefosin (Milteforan®, Virbac) in der Schweiz, Spanien, Italien und Griechenland zur Behandlung der CL zugelassen. Ältere zur Therapie empfohlene Wirkstoffe sind unter anderem Allopurinol und Glucantime (ESCCAP, 2012). Verschiedene Studien haben jedoch gezeigt, dass es zu klinischen Rückfällen nach einer Monotherapie kommen kann (Deplazes et al., 1992; Manna et al., 2008). Deshalb wurden vor allem in Endemiegebieten Kombinationstherapien bestehend aus Glucantime oder Miltefosin zusammen mit Allopurinol vorgeschlagen und durchgeführt (Manna et al., 2009; ESCCAP, 2012). Allerdings gibt es keine überzeugenden Hinweise, dass eine Eliminierung des Erregers mit Hilfe einer Kombinationstherapie erreicht werden kann. Glucantime bewirkt bei Hunden häufig Ruhelosigkeit, Inappetenz, Anorexie, Erbrechen, Durchfall sowie Schwellung und Entzündung der Injektionsstelle (Noli und Auxilia, 2005; Deplazes et al., 1992). Unter Miltefosin können Erbrechen, Leukopenie und Anämie auftreten und in Einzelfällen kann es nötig werden, die Therapie abzubrechen (Manna et al., 2009). Als Folge einer Allopurinol-Therapie wurden nur vereinzelt Erbrechen und das Auftreten von Harnkonkrementen (Noli und Auxilia, 2005; Cavaliero et al., 1999; Ling et al., 1991) beschrieben. Obwohl Allopurinol seit einiger Zeit zur Behandlung der CL eingesetzt wird, gibt es kein allgemein anerkanntes Dosierungsschema. Da die Eliminationshalbwertszeit nur 2 Stunden beträgt, scheint es ratsam die Gesamtdosis von 20–30 mg/kg auf zwei oder drei tägliche Dosen aufzuteilen (Scholtysik und Steuber, 2007). Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Hunde unter Monotherapie mit Allopurinol hinsichtlich klinischer Zeichen und labordiagnostischer Parameter im Langzeitverlauf zu überwachen und praktische Empfehlungen für Therapie

und Verlaufskontrolle der caninen Leishmaniose ausserhalb des Endemiegebietes zu erarbeiten.

**Tiere, Material und Methoden**

In die Therapiestudie wurden 31 Hunde mit diagnostizierter Leishmania-Infektion eingeschlossen, die bisher keine Therapie der Leishmaniose hatten und zum Zeitpunkt der Diagnosestellung keine bestehenden anderen Krankheiten zeigten. Die Diagnosestellung erfolgte bei 18 Hunden mittels Real-Time-PCR (Schulz et al., 2003). Leishmania-DNA wurde in EDTA-Blut (n = 7), Synovia (n = 4), Lymphknoten- (n = 3), Knochenmark- (n = 2) oder Milzpunktaten (n = 1), und in einer Hautbiopsie (n = 1) nachgewiesen. Bei den anderen 13 Hunden wurde die Diagnose anhand eines positiven Nachweises von anti-Leishmania-Antikörpern mittels IFAT (Antigen: Leishmania-SPOT IF, Biomérieux, Genf; Detektionsantikörper: anti-Dog-IgG(H+L)-FITC, KPL, USA-Gaithersburg) und ELISA (Leishmania-ELISA Dog; AFOSA, D-Luckenwalde) gestellt. Acht Tiere zeigten zudem Hautveränderungen (Hyperkeratosen, Ulzera, Alopezie), Lahmheit (Mono- oder Polyarthritiden) oder Konditionsstörungen (Apathie, Gewichtsverlust) und bei 5 Hunden wurde eine erhöhte Gesamteiweisskonzentration im Serum (> 68 g/l, n = 5) festgestellt. Anamnese und Symptomatik wurden von den behandelnden Tierärztinnen und Tierärzten in einem standardisierten Fragebogen dokumentiert. Es handelte sich um 1–12 Jahre alte Hunde (20 Mischlings- und 11 Rassehunde), importiert aus Spanien (17), Italien (7), Griechenland (3), Portugal (2) und Brasilien (1). Ein weiterer Hund wurde als Reisebegleiter jährlich nach Italien mitgenommen. Die Hunde wurden anhand der Symptome in vier Gruppen eingeteilt (Tab. 1). Die erste Gruppe bestand aus 12 Hunden mit Hautveränderungen (Alopezie, Ulzera und Hyperkeratosen). Die zweite Gruppe bestand aus 5 Hunden, die Lahmheit aufgrund von Arthritis oder Polyarthritiden zeigten. Eine dritte Gruppe bestand aus 5 Hunden, die unter Konditionsstörungen wie Gewichtsverlust oder Apathie litten. Die vierte Gruppe beinhaltete 9 klinisch unauffällige Hunde mit erhöhten Gesamteiweisswerten oder mit dem Nachweis von Leishmania-DNA.

Die Hunde wurden mit Allopurinol (Zyloric®, Allopurinol-Ratiopharm®), in der Dosierung 10–15 mg/kg zweimal täglich per os, über einen Zeitraum von 2–24 Monaten (Median: 11 Monate) behandelt. Der klinische Status und die Laborparameter (Blutbild, Chemogramm und Antikörpernachweis) wurden über 2–36 Monate (Median: 14 Monate) in Intervallen von durchschnittlich 3 Monaten erhoben. Pro Tier wurden 1–10 Kontrolluntersuchungen (Median: 4) durchgeführt. Bei 6 Hunden wurde die Therapie nach 7–22 Monaten beendet, nachdem sie klinisch unauffällig waren. Sie wurden über einen Zeitraum bis zu 15 Monaten nach Therapieende kontrolliert.

Tabelle 1: Ausgewählte Laborparameter zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung bei 31 Hunden mit *Leishmania*-Infektion.

Labordiagnostische Veränderungen (Referenzbereich)	Gruppe 1 Hautveränderungen 12 Hunde	Gruppe 2 Lahmheit 5 Hunde	Gruppe 3 Konditionsstörungen 5 Hunde	Gruppe 4 Keine Klinik 9 Hunde
PCR positiv	9/9	4/4	1/1	4/6
IFAT positiv (> 1:40)	12/12 1:320–1:20480 (Median 1:5120)	5/5 1:640–1:5120 (Median 1:2560)	5/5 1:160–1:10240 (Median 1:2560)	9/9 1:160–1:2560 (Median 1:2560)
ELISA positiv (> 12 AE)	11/12 2–137 AE (Median 90 AE)	5/5 44–146 AE (Median 49 AE)	5/5 12–110 AE (Median 89 AE)	9/9 14–104 AE (Median 74 AE)
Hypoalbuminämie (30–37 g/l)	6/12	1/5	3/5	4/9
Hyperproteinämie (54–68 g/l)	11/12	3/5	4/5	7/9
Erniedrigter AGQ (< 0.9)	9/12	3/5	4/5	7/9
Anämie (Erythrozyten: 5.5–8.5 x 10 <sup>6</sup> /µl Hämoglobin: 140–200 g/l Hämatokrit: 42–57%)	7/12	5/5	2/5	4/9
Leukopenie (5.7–12.4 x 10 <sup>9</sup> /µl)	5/12	-	-	3/9
Niereninsuffizienz (Kreatinin < 133 µmol/l, Harnstoff < 8.8 mmol/l)	1/12	-	2/5	-

AE, Antikörpereinheiten; AGQ, Albumin-Globulin-Quotient

## 562 Originalarbeiten/Original contributions

## Ergebnisse

Bei der Erstuntersuchung (Tab. 1) wurden bei 30 von 31 Hunden mittels IFAT und ELISA spezifische anti-Leishmania-Antikörper nachgewiesen. Bei einem Hund mit Hautsymptomen und Nachweis von Leishmania-DNA in einer Knochenmarksbiopsie wurde im ELISA ein negatives, im IFAT ein positives Resultat (Titer 1:640) beobachtet. Die festgestellten Antikörperkonzentrationen waren für alle Gruppen sehr hoch. Die Medianwerte betragen 1:2560 bis 1:5120 (IFAT) und 49 bis 90 Antikörperereinheiten (AE) im ELISA.

### Symptomatik unter Therapie (Tab. 2)

Bei 11 von 12 Hunden der Gruppe 1 verschwanden die Hautveränderungen unter Therapie mit Allopurinol nach 1–5 Monaten vollständig. Bei allen 5 Hunden der Gruppe 2 verschwand die Lahmheit nach 2–3 Monaten. Bei der Gruppe 3 zeigten 4 der 5 Hunde mit Konditionsstörungen bereits nach 2 Monaten keine Symptome mehr. Bei dem 5. Hund wurden die Konditionsstörungen aufgrund einer chronischen Niereninsuffizienz stärker. Keiner der initial asymptomatischen Hunde der Gruppe 4 entwickelte im Verlauf der Studie eine klinisch manifeste Leishmaniose.

### Veränderungen labordiagnostischer Parameter unter Therapie (Tab. 3)

Der Antikörpertiter (IFAT) fiel bei 10 von 31 Hunden innerhalb von 5–20 Monaten (Median: 12) um mindestens drei Titerstufen. Im ELISA sanken bei 7 von 27 Hunden die Antikörperereinheiten (AE) innerhalb von 2–25 Monaten (Median: 7) unter den Grenzwert von 40 AE. Der Albumin-Globulin-Quotient (AGQ = Albumin (g/l) / [Gesamteiweiss (g/l) – Albumin (g/l)]) war bei 23 von 31 Hunden initial  $\leq 0.9$ . Innerhalb von 1–16 Monaten (Median: 5 Monate) stieg dieser Quotient bei 14 der 23 Hunde wieder in den Referenzbereich von  $> 0.9$ . Bei 6 Hunden stieg der Quotient ebenfalls an, blieb aber unter der Grenze von 0.9 und bei 3 Hunden fiel er weiter ab. Erhöhte Nierenparameter (Kreatinin, Harnstoff) wurden initial bei 3 Hunden beobachtet. Bei einem Tier haben sich diese Werte nach 3 Monaten wieder normalisiert. Bei den beiden anderen verschlechterten sich die Werte im späteren Verlauf weiter. Diese Tiere mussten

aufgrund ihrer Niereninsuffizienz nach 20 bzw. 22 Monaten euthanasiert werden. Ein weiteres Tier, welches initial keine Symptome zeigte, wurde aufgrund eines gebildeten Ascites euthanasiert. Als einzige Nebenwirkung wurden bei 2 Hunden während der Therapie mit Allopurinol Xanthinkristalle im Urin festgestellt. Bei 6 der 31 Hunde wurde die Therapie nach 7–22 Monaten beendet. Alle Hunde stammten aus den Gruppen mit Symptomen: 2 Hunde zeigten ursprünglich Hautveränderungen, 3 Konditionsstörungen und einer gehörte zur Gruppe mit Lahmheiten. Im weiteren Verlauf von 5–15 Monaten wurde bei keinem dieser Tiere ein Rezidiv beobachtet.

Anhand von 2 Fällen sollen die Entwicklung der Symptomatik, die Veränderungen der AGQs und der spezifischen Antikörperkonzentrationen unter Therapie mit Allopurinol dargestellt werden.

#### Fall 1 (Abb. 1)

Hund Jonas, geboren im Juli 2005, Mischling, männlich, nicht kastriert, wurde durch eine Tierschutzorganisation aus Kreta im November 2005 nach Deutschland importiert. Die Haustierärztin befand den Hund bei der Erstuntersuchung für gesund. Es erfolgte aufgrund seiner Herkunft eine Blutuntersuchung auf Reisekrankheiten im Dezember 2005. Jonas zeigte eine leichte Anämie, Albumin und Gesamteiweiss lagen im Normbereich, anti-Leishmania-Antikörper waren nicht nachweisbar, eine PCR auf Ehrlichia-DNA fiel positiv aus. Jonas wurde daraufhin mit Doxycyclin 4 Wochen lang behandelt. Eine Wiederholung des Profils 8 Wochen später zeigte eine mittelgradige Anämie, die übrigen Parameter befanden sich im Normbereich und Ehrlichia-DNA konnte nicht mehr nachgewiesen werden. Bei der 3. Untersuchung im April 2006 waren das Albumin leicht erniedrigt, das Gesamteiweiss leicht erhöht und Jonas zeigte eine leichte Konditionsschwäche. Anti-Leishmania Antikörper waren jetzt sowohl im IFAT (Titer: 1:1280) als auch im ELISA (98 AE) nachweisbar und es lag weiterhin eine mittelgradige Anämie vor. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Therapie mit Allopurinol begonnen. Der Verlauf zeigt in beiden serologischen Tests parallel einen langsamen Abfall der Antikörperwerte. Zwei Monate nach Therapiebeginn war die Anämie nicht mehr nachweisbar und der AGQ hatte sich normalisiert. Die Therapie wurde bis Februar 2008, insgesamt über 22 Monate, durchgeführt. Aktuell ist Jonas unauffällig.

Tabelle 2: Veränderung der initialen Leishmaniose-Symptomatik während der Allopurinol-Therapie.

Klinik	Hunde mit Heilung	Zeitraum in Monaten (Median)
Gruppe 1: Hautveränderungen	11*/12	1–5 (2)
Gruppe 2: Lahmheit	5/5	2–3 (3)
Gruppe 3: Konditionsstörungen	4*/5	2 (2)

\* je ein Hund wurde aufgrund einer Niereninsuffizienz euthanasiert

Tabelle 3: Verlauf ausgewählter Laborparameter während der Therapie mit Allopurinol.

Laborparameter	Anzahl Hunde	Zeitraum in Monaten (Median)
Abfall AK-Titer (IFAT) um 3 Stufen	10/31 (32%)	5–20 (12)
Abfall AE (ELISA) < 40	7/27 (26%)	2–25 (7)
Normalisierung Hypoalbuminämie	11/14 (78%)	1–8 (2.5)
Normalisierung Hyperproteinämie	14/25 (56%)	1–16 (5)
Normalisierung AGQ	14/23 (61%)	1–16 (5)
Normalisierung Anämie	15/18 (83%)	1–8 (2)
Normalisierung Leukopenie	8/8 (100%)	1–8 (2)

AK, Antikörper; AE, Antikörpereinheiten; AGQ, Albumin-Globulin-Quotient

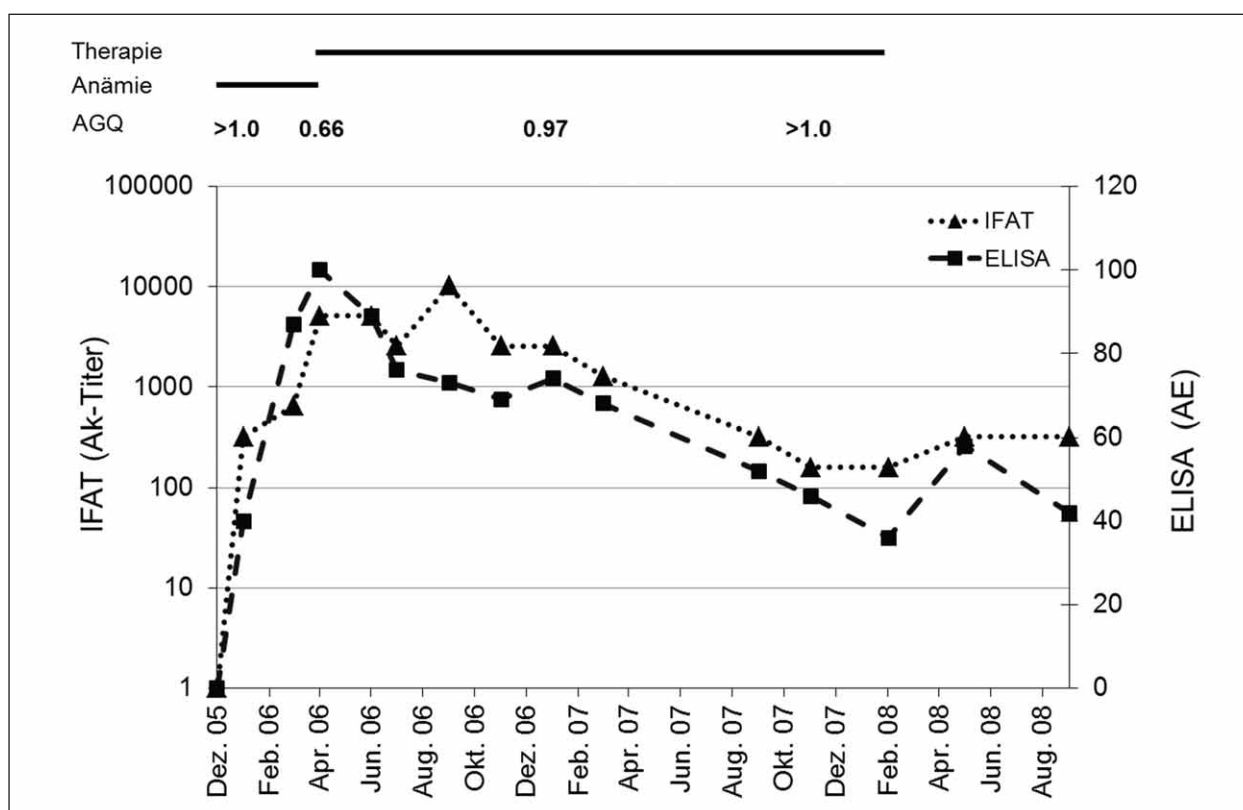


Abbildung 1: Serologische Verlaufsuntersuchungen auf spezifische Antikörper gegen *Leishmania infantum*, Hund Jonas. AGQ, Albumin-Globulin-Quotient; AE, Antikörpereinheiten

**Fall 2 (Abb. 2)**

Hündin Stella, Espagneul breton, 3 Jahre alt, weiblich, war 2 Jahre zuvor aus Italien importiert worden. Eine Woche vor der Konsultation wurde sie erneut nach Italien auf eine zweitägige Reise mitgenommen. Stella wurde vom Haustierarzt als gesund befunden und es wurde prophylaktisch ein Reiseprofil angefordert. Der Leishmania-IFAT-Titer lag bei > 1:2560, im ELISA wurden 25 AE festgestellt. Da Blutstatus und Organprofil normal und die Hündin klinisch unauffällig war, wurde gegen eine Therapie entschieden. Fünf Monate später war Stella klinisch immer noch unauffällig, entwickelte aber eine Anämie und der AGQ fiel auf 0.35. Ab diesem Zeitpunkt wurde Stella mit Allopurinol behandelt (2 x 15 mg/kg

pro Tag) und die Anämie verschwand innerhalb zweier Monate. Nach weiteren 3 Monaten wurden die Blutwerte kontrolliert und Stella wies erneut eine Anämie und einen niedrigeren AGQ (0.45) auf. Es stellte sich heraus, dass die Therapie durch die Besitzer eigenmächtig auf eine einmalige tägliche Gabe von 30 mg/kg Allopurinol geändert worden war.

**Diskussion**

Von 22 Hunden mit klinischen Zeichen einer Leishmaniose wurden 20 Hunde unter Therapie mit Allopurinol innerhalb von 1–5 Monaten klinisch unauffällig. Diese

## 564 Originalarbeiten/Original contributions

Ergebnisse decken sich mit den Beobachtungen anderer Autoren (Gothe et al., 1997; Cavaliero et al., 1999) und erhärten die Aussage, dass eine Monotherapie mit Allopurinol kurativ wirken kann. Gemäss Lester und Kenyon (1996) und Gothe et al. (1997) normalisieren sich Anämie, Leukopenie und Hypoalbuminämie unter einer Monotherapie mit Allopurinol im Laufe von 1 bis 4 Monaten. Diese Therapiewirkung konnten wir in unserer Studie innerhalb von 1–8 Monaten feststellen (Median 2–2.5 Monate).

Die im Therapieverlauf beobachtete lange Persistenz der anti-Leishmania-Antikörper steht ebenfalls im Einklang mit früheren Arbeiten (Cavaliero et al., 1999; Koutinas et al., 2001). Eine schnellere Reaktion auf die Therapie konnte man bei den AGQs beobachten. Die Quotienten normalisierten sich bei 14 von 23 Hunden bereits nach 5 Monaten (Median) und bei 6 weiteren Tieren wurde zumindest ein Anstieg beobachtet. Bei einem dieser Tiere kam es wegen einer chronischen Niereninsuffizienz und dem damit verbundenen Eiweissverlust zu einer Hypoproteinämie, die zu einem nur sehr langsamen Anstieg des AGQ führte. Drei Hunde dagegen zeigten einen abfallenden AGQ-Verlauf. Im ersten Fall stieg der Quotient zwar während der ersten Therapiephase an, fiel aber nach einer Dosierungsumstellung durch die Besitzer von einer zweimaligen (15 mg/kg) auf eine einmalige Gabe von täglich 30 mg/kg wieder ab. Beim zweiten Hund war der Abfall auf eine leberbedingte Hypoalbuminämie und ei-

nen Ascites, beim dritten auf eine Hyperproteinämie bedingt durch eine akute Ehrlichiose zurückzuführen. Bei zwei der drei Hunde mit initialer Niereninsuffizienz war der Verlauf ungünstig und die Tiere mussten euthanasiert werden. Erfreulicherweise konnte beim dritten Tier eine Normalisierung der Nierenwerte festgestellt werden. Wie bei Plevraki et al. (2006) wurden bei zwei dieser Hunde unter Allopurinol Xanthinkristalle im Urin gefunden, die jedoch bereits 10 Tage nach Therapieende nicht mehr nachweisbar waren.

Die Frage der Dauer einer Allopurinol-Therapie ist bisher nicht geklärt. In der Literatur finden sich Studien mit Kurz- und Langzeitmedikationen von 4 Monaten bis zu 3 Jahren. Trotz unterschiedlicher Dosierungen und Zeiträumen wurden dabei gute Erfolge hinsichtlich Klinik und Normalisierung verschiedener veränderter Laborparameter erzielt (Cavaliero et al., 1999; Koutinas et al., 2001). Einige Autorinnen und Autoren vertreten die Ansicht, dass die Therapie mindestens so lange andauern sollte, bis sich die veränderten Laborparameter normalisiert haben und die Symptome verschwunden sind. (Plevraki et al. 2006; Cavailero et al., 1999; ESCCAP, 2012). Obwohl dies bei einigen unserer Hunde der Fall war, entschieden sich viele Tierärztinnen und Tierärzte gegen die Beendigung der Therapie. Deshalb wurde die Therapie nur bei 6 unserer Hunde (alle aus den Gruppen mit Symptomen) nach 7–22 Monaten (Median 15 Monate) abgesetzt. Drei dieser Hunde wiesen bei der Erst-

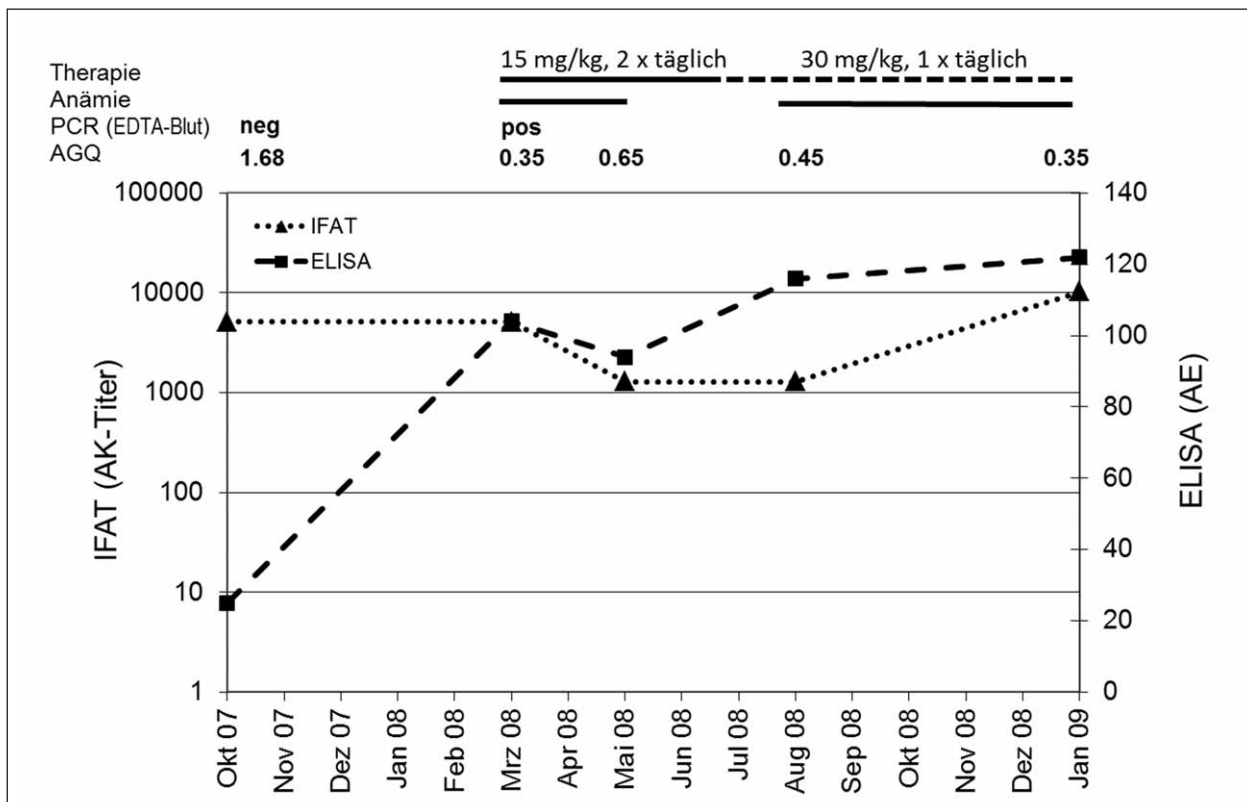


Abbildung 2: Serologische Verlaufsuntersuchungen auf spezifische Antikörper gegen *Leishmania infantum*, Hündin Stella. AGQ, Albumin-Globulin-Quotient, AE, Antikörpereinheiten

untersuchung einen erniedrigten AGQ auf. Bei diesen Tieren wurde die Behandlung frühestens sechs Monate nach Normalisierung dieses Parameters und klinischer Heilung beendet. Die Hunde wurden bis zu 15 Monate nach Therapieende beobachtet und erlitten in diesem Zeitraum keinen Rückfall.

### Schlussfolgerung

In einem Nicht-Endemiegebiet zeigt die kostengünstige und gut verträgliche Monotherapie mit Allopurinol

eine überzeugende Wirkung, solange die Tiere nicht an einer Niereninsuffizienz leiden. Während einer Langzeittherapie mit Allopurinol sollte bei Hunden mit Leishmaniose das Blutbild, der AGQ (Albumin und Gesamteiweiss) und die Nierenparameter (Harnstoff und Kreatinin) 1 Monat nach Therapiebeginn und danach alle 3 Monate überprüft werden. Bei klinisch und/oder labordiagnostisch unauffälligen Hunden mit nachgewiesener Infektion sollten diese Parameter alle 6 Monate kontrolliert werden. Serologische Verlaufskontrollen sind in Intervallen von 6–12 Monaten zu empfehlen (Abb. 3).

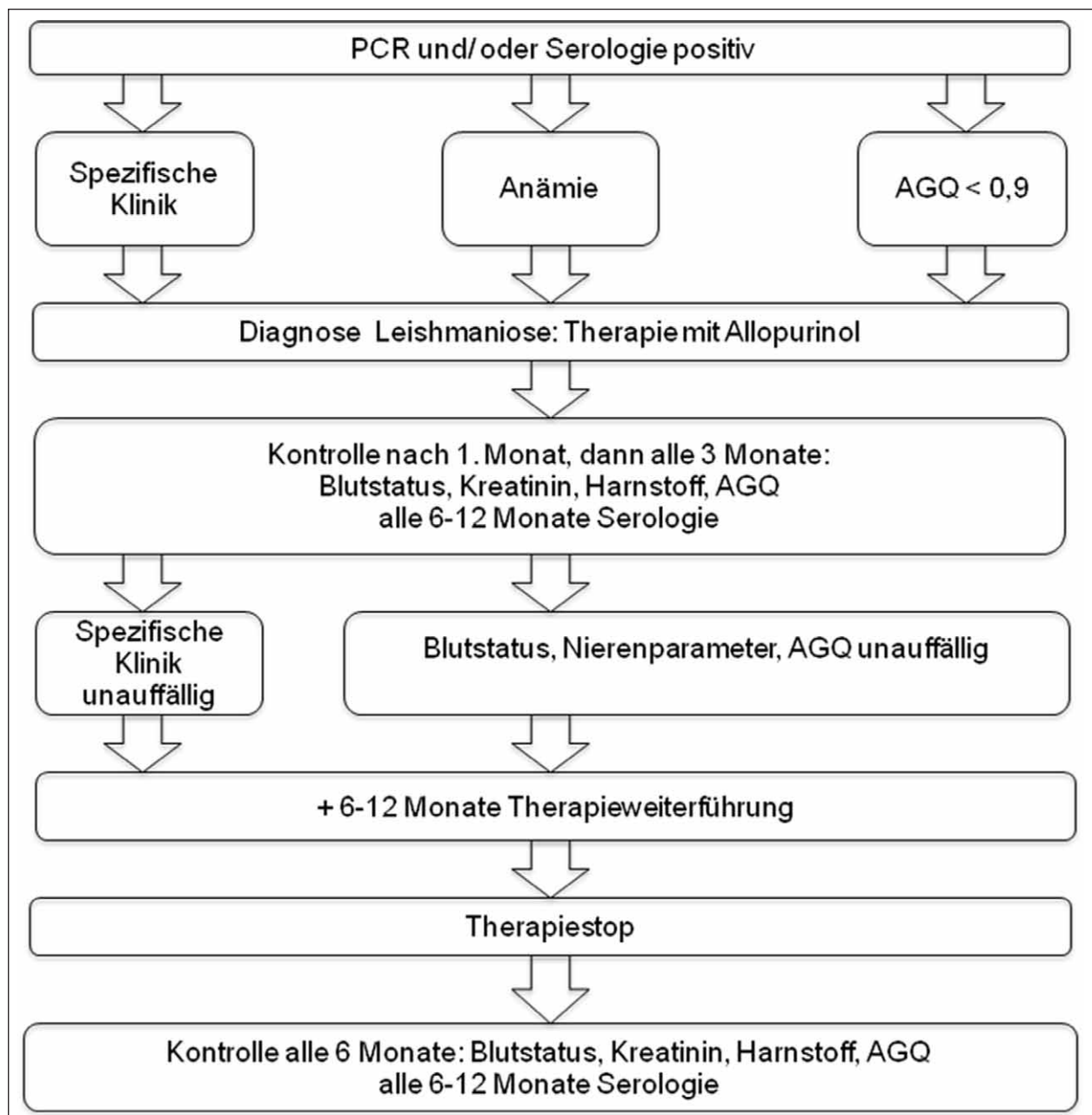


Abbildung 3: Empfehlung zur Diagnostik, Therapie und Kontrolle der caninen Leishmaniose. AGQ, Albumin-Globulin-Quotient

**566 Originalarbeiten/Original contributions****Dank**

Wir möchten uns herzlich bei allen beteiligten Tierärztinnen und Tierärzten sowie ihren Patienten und deren Besitzerinnen und Besitzern bedanken. Des Weiteren

gilt unser Dank der Firma AFOSA, Luckenwalde für die Bereitstellung der ELISA-Testkits, sowie Frau Hahmann-Müller und dem gesamten ALOMED-Team für die Durchführung der hämatologischen und klinisch-chemischen Analysen.

**Traitement à l'allopurinol de chiens importés souffrant de leishmaniose en dehors d'une zone endémique**

La leishmaniose canine est l'une des maladies «de voyage» les plus souvent diagnostiquées actuellement en Suisse et en Allemagne. Le but de la présente étude était d'élaborer des recommandations pratiques relatives au traitement à l'allopurinol et au suivi dans une zone non-endémique. On a observé, sur la base de 31 chiens souffrant de leishmaniose, importés et accompagnant des voyageurs, l'effet de l'allopurinol (10–15 mg/kg, 2x/jour per os), tant du point de vue clinique que de celui des paramètres de laboratoire. Le diagnostic avait été posé par la mise en évidence de l'ADN et/ou des anticorps. 22 chiens présentaient des signes cliniques (lésions cutanées, boiteries et baisse de condition) et 9 chiens étaient asymptomatiques mais montraient des modifications à l'analyse de laboratoire. Sous allopurinol, les symptômes ont disparu en 1 à 5 mois chez 20 chiens.

**Terapia con allopurinolo in cani importati affetti da leishmaniosi fuori dalla zona endemica**

In Svizzera e in Germania, la leishmaniosi canina è la malattia da viaggio diagnosticata più di frequente nei cani. Lo scopo di questo studio è l'elaborazione di raccomandazioni pratiche che riguardano la terapia con allopurinolo e i monitoraggi in una zona non endemica. Sulla base di 31 cani, importati o compagni di viaggio affetti da leishmaniosi, è stato osservato l'effetto di allopurinolo (10–15 mg/kg 2x al giorno, per os) riguardo i parametri di diagnostica clinici e di laboratorio. La diagnosi è stata effettuata via DNA e/o rilevazioni di anticorpi. I risultati hanno rivelato in 22 cani segni clinici (lesioni cutanee, zoppia e disturbi fisiologici) e in 9 cani nessun sintomo salvo dei cambiamenti diagnostici di laboratorio. Sotto trattamento con allopurinolo, i sintomi sono scomparsi in 20 cani entro 1 a 5 mesi.

**Literatur**

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.

Borggräfe A., Schaarschmidt D., Müller W., Walla L.: Reaktive Arthritis beim Hund nach Leishmanien-Infektion? *Tierärztl. Prax.* 2008, 36 (K): 35–41.

Cavaliero T., Arnold P., Mathis A., Glaus T., Hofmann-Lehmann R., Deplazes P.: 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.

Ciaramella P., Olivia G., De Luna R., Gradoni L., Aambrosio R., Cortese L., Scalone A., Persechino A.: A retrospective clinical study of canine leishmaniasis in 150 dogs naturally infected by *Leishmania infantum*. *Vet. Rec.* 1997, 141: 539–543.

Deplazes P., Arnold P., Skaggs J., Gessler M.: Parasitologische und immunologische Verlaufskontrollen während und nach Chemotherapie der Leishmaniose des Hundes. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 1992, 134: 85–93.

Deplazes P., Staebler S., Gottstein B.: Reisemedizin parasitärer Erkrankungen des Hundes. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 2006, 148: 447–461.

ESCCAP-Empfehlung Nr. 5, (2012): Bekämpfung von durch Vektoren übertragenen Krankheiten bei Hunden und Katzen. Adaption für die Schweiz ([www.ESCCAP.ch](http://www.ESCCAP.ch)).

Gothe R., Nolte I., Kraft W.: Leishmaniose des Hundes in Deutschland: epidemiologische Fallanalyse und Alternative zur bisherigen kausalen Therapie. *Tierärztl. Prax.* 1997, 25:68–73.

Kasbari M., Ravel C., Harold N., Pesson B., Schaffner F., Depaquit J.: Possibility of leishmaniasis transmission in Jura, France. *Emerg. Infect. Dis.* 2012, 18: 1030.

Knechtli R. and Jenni L.: Distribution and relative density of three sandfly (Diptera: Phlebotominae) species in Southern Switzerland. *Annal. Parasitol. Hum. Comp.* 1989, 64: 53–63.

Koutinas A. F., Saridomichelakis M. N., Mylonakis M. E., Leontides L., Polizopoulou Z., Billings C., Argyriadis D., Diakou N., Papadopoulos O.: A randomised, blinded, placebo-controlled clinical trial with allopurinol in canine leishmaniosis. *Vet. Parasitol.* 2001, 98: 247–261.

Lester S. J. and Kenyon J. E.: Use of allopurinol to treat visceral leishmaniosis in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1996, 209: 615–617.

Ling G. V., Ruby A. L., Harrold D. R., Johnson D. L.: Xanthine-containing urinary calculi in dogs given allopurinol. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1991, 198: 1935–1940.



Manna L., Gravino A. E., Picillo E., Decaro N., Buonavoglia C.: *Leishmania* DNA quantification by real-time PCR in naturally infected dogs treated with miltefosine. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2008, 1149: 358–360.

Manna L., Vitale F., Reale S., Picillo E., Neglia G., Vesico F., Gravino A. E.: Study of efficacy of miltefosine and allopurinol in dogs with leishmaniosis. *Vet. J.* 2009, 182: 441–445.

Mettler M., Grimm F., Naucke T. J., Maasjost C., Deplazes P.: Canine Leishmaniose in Mitteleuropa: retrospektive Umfrage und serologische Untersuchung importierter und reisebegleitender Hunde. *Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr.* 2005, 118: 37–44.

Moritz A.: Leishmaniose. In: *Klinik der Hundekrankheiten*. Hrsg. Grünbaum E. und Schimke E., Enke Verlag, 2007, 1140–1145.

Moritz A. und Krämer F.: Die asymptomatische Leishmaniose des Hundes. *Tierärztl. Prax.* 2009, 37: 290–294.

Naucke T. J. and Pesson B.: Presence of *Phlebotomus mascittii* Grassi, 1908 in Germany. *Parasitol. Res.* 2000, 86: 335–336.

Noli C. and Auxilia S. T.: Treatment of canine Old World visceral leishmaniasis: a systematic review. *Vet. Dermatol.* 2005, 16: 213–232.

Plevraki K., Koutinas A. F., Kaldrymidou H., Roumpies N., Papanzoglou L. G., Saridomichelakis M. N., Savvas I. and Leondides L.: Effects of allopurinol treatment on the progression of chronic nephritis in canine leishmaniosis (*Leishmania infantum*). *J. Vet. Intern. Med.* 2006, 20: 228–233.

Rüfenacht S., Sager H., Müller N., Schaerer V., Heier A., Welle M. M., Roosje P. J.: Two cases of feline leishmaniosis in Switzerland. *Vet. Rec.* 2005, 156: 542–545.

Schawwalder P.: Leishmaniose bei Hund und Katze. *Kleintier-Praxis.* 1977, 22: 237–246.

Scholtysik G. und Steuber St.: Antiparasitäre Chemotherapie. In: *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin*. Hrsg. Frey H. und Löscher W., Enke Verlag, 2007, 401–457.

Schulz A., Mellenthin K., Schönian G., Fleischer B., Drosten C.: Detection, differentiation, and quantitation of pathogenic *Leishmania* organisms by a fluorescence resonance energy transfer-based real-time PCR assay. *Clin. Microbiol.* 2003, 41: 1529–1535.

## Korrespondenz

Prof. Dr. med. vet. Peter Deplazes  
Institut für Parasitologie  
Vetsuisse-Fakultät der Universität Zürich  
Winterthurerstrasse 266a  
8057 Zürich  
Schweiz  
deplazesp@access.uzh.ch

Manuskripteingang: 16. Januar 2013  
Angenommen: 16. April 2013