

Estudo de campo multicêntrico de acompanhamento de cães vacinados com LetiFend® (2017-2020)



Autores: **Foj R, Vivancos S, Usero S, Morgado C, Arce H, Brazis P.**
LETI Pharma S.L.U.

Introdução

LetiFend®, a primeira vacina recombinante desenvolvida na Europa contra a leishmaniose canina (Lcan), obteve autorização de comercialização na Europa em junho de 2016. A imunização ativa de cães saudáveis não infectados a partir dos 6 meses de idade por meio da vacinação anual com LetiFend® reduz o risco de desenvolver uma infecção ativa e/ou uma doença clínica após exposição a *Leishmania infantum* com eficácia de 72%. Por sua vez, a vacinação exerce um controlo sobre a carga parasitária e, portanto, uma redução do reservatório¹. Desta forma, o risco de infecção em humanos é reduzido (estratégia *One Health*).

Objetivo

A disponibilidade de LetiFend® na prática clínica veterinária após a sua autorização tornou necessária a **avaliação do impacto desta nova ferramenta segura e eficaz para a prevenção da Lcan na população em geral.**

Desenho do estudo

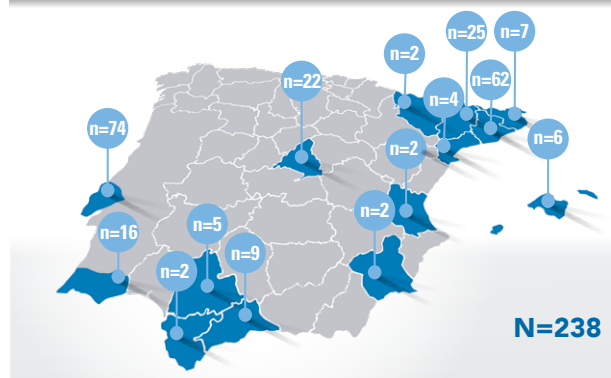
Com este objetivo em mente, foi iniciado um estudo de campo multicêntrico observacional prospetivo não controlado em áreas endémicas de Espanha e Portugal, com base no seguimento dos primeiros cães vacinados com LetiFend® durante 3 anos.

População

238 cães vacinados com LetiFend® de acordo com a ficha técnica² entre março e julho de 2017, provenientes de 26 clínicas veterinárias distribuídas por toda a Península Ibérica (**Figura 1**):

● Lisboa (n=74)	● Baleares (n=6)
● Barcelona (n=62)	● Sevilla (n=5)
● Lleida (n=25)	● Tarragona (n=4)
● Madrid (n=22)	● Cádiz (n=2)
● Faro (n=16)	● Múrcia (n=2)
● Málaga (n=9)	● Valência (n=2)
● Girona (n=7)	● Huesca (n=2)

Figura 1. Distribuição geográfica da população de cães vacinados com LetiFend®.

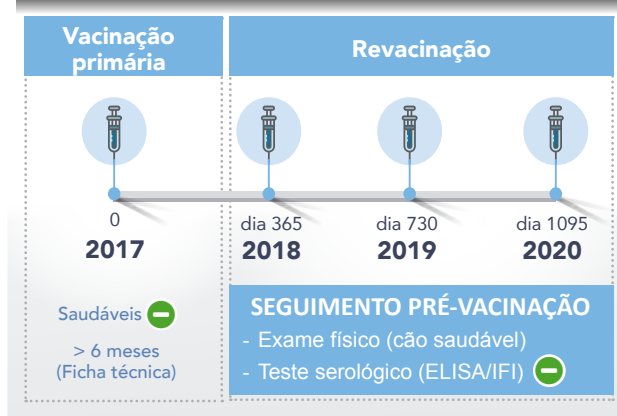


Protocolo experimental

Após a vacinação primária, foi realizada a monitorização anual dos casos antes da revacinação (dias 365, 730 e 1095). O seguimento dos cães vacinados consistiu na **análise serológica quantitativa** de anticorpos contra *L. infantum* (IgG) através das técnicas ELISA ou de imunofluorescência indireta (IFI) e avaliação da presença de sinais clínicos através de **exame físico** por parte do médico veterinário (**Figura 2**).

Os casos em que foi confirmada a infeção e/ou foi observada a presença de sinais clínicos não puderam ser revacinados e foram retirados do estudo. Contudo, os cães seropositivos saudáveis com níveis baixos de IgG foram novamente testados após 6-8 semanas, sendo revacinados no caso de serem seronegativos. Uma vez excluídos, os animais foram tratados com base nos critérios clínicos do veterinário e os cães infetados com sinais atribuíveis a Lcan (doença clínica) foram notificados à farmacovigilância.

Figura 2. Desenho experimental do estudo.

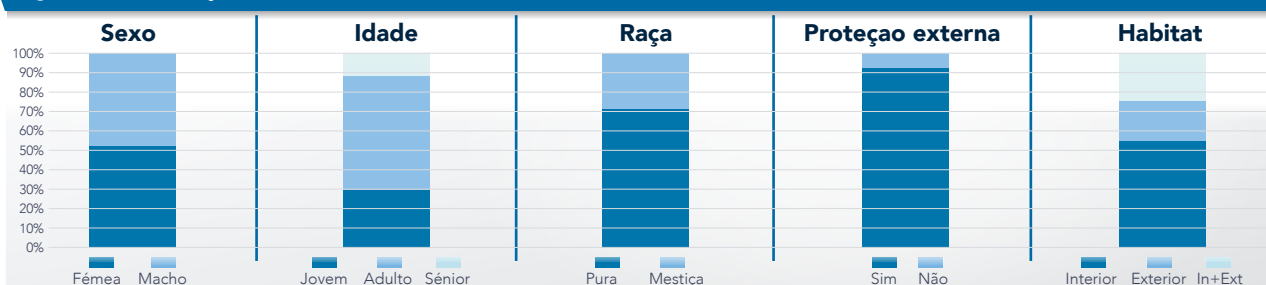


Resultados

Caracterização da população

População heterogénea formada por 123 fêmeas e 115 machos (51 % vs. 49 %), com idades compreendidas entre os 6 meses e os 16 anos, com presença de uma grande variedade de raças puras (73 % vs. 27 % mestiças). Os animais incluídos eram na sua maioria jovens e adultos (32% e 57% respetivamente vs 11% seniores), sendo o Labrador (16%) a raça predominante. É de destacar que **34% das raças puras pertenciam a raças de cães pequenos com peso inferior a 10 kg**, sendo a raça Chihuahua a mais frequente (12%). Por outro lado, **91% dos cães estavam protegidos com antiparasitários repelentes externos** e 45% desenvolviam a sua atividade parcial ou totalmente num habitat ao ar livre (**Figura 3**).

Figura 3. Caracterização dos cães incluídos no estudo.



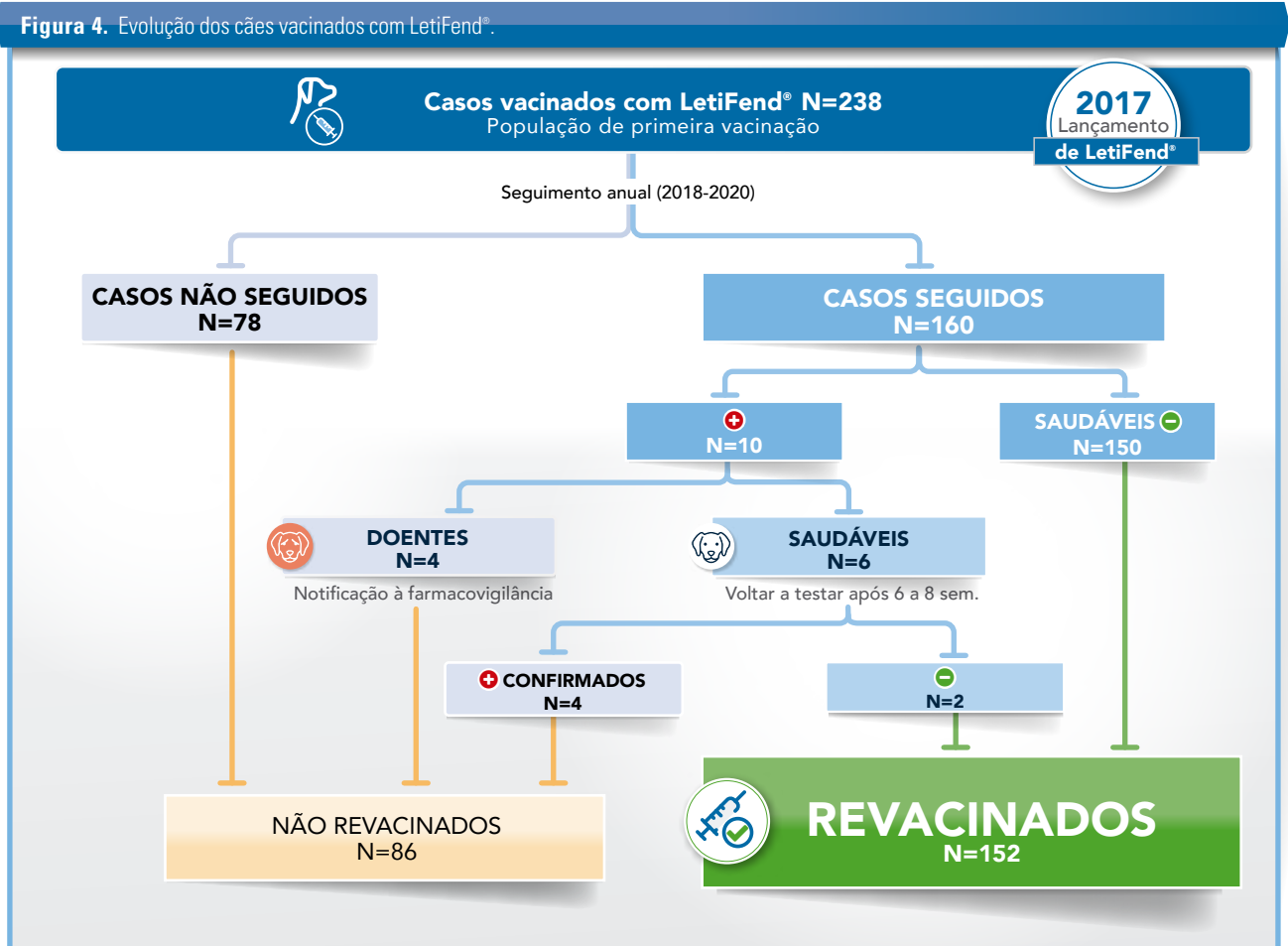
Seguimento entre 2017-2020

Após a monitorização anual dos 238 cães vacinados com LetiFend® durante três anos, foi concluído o seguimento de **160 casos**. Do total de casos seguidos, **150 (94%)** não apresentaram infeção nem a presença de sinais clínicos ao longo do estudo, podendo ser revacinados anualmente (**seronegativos saudáveis**). Os **10** cães restantes (**6%**) desenvolveram anticorpos contra *L. infantum* durante o seguimento (**seropositivos**) e em 9 deles (90%) foram detetados níveis baixos de IgG.

Dos 10 cães infetados, **4** apresentaram sinais clínicos atribuíveis a Lcan, confirmando-se a doença clínica (**seropositivos doentes**). Os casos foram notificados à farmacovigilância e retirados do estudo, sendo a incidência cumulativa da doença de **2,5%**. Quanto à gravidade dos sinais clínicos, 3 dos casos desenvolveram leishmaniose cutânea (hiperqueratose nasal e seborreia generalizada como sinais mais frequentes), enquanto em apenas 1 caso a doença manifestou-se na forma visceral, apresentando perda de peso, febre e anemia.

Os 6 animais infetados sem presença de sinais clínicos (**seropositivos saudáveis**) foram reavaliados após 6-8 semanas: em 2 dos casos não foi detetado nenhum nível de anticorpos anti-*L. infantum*, pelo que puderam ser revacinados; nos 4 casos restantes, a infeção foi confirmada e foram excluídos do estudo.

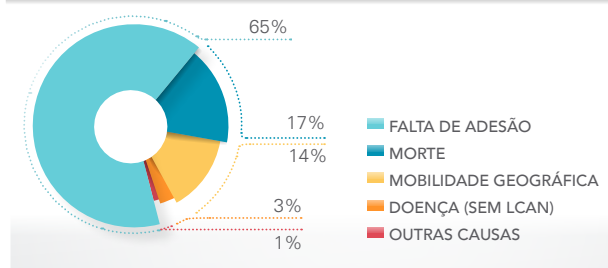
Assim, dos 238 cães incluídos, 152 foram revacinados anualmente, sendo a **taxa de revacinação acumulada de 64%**. Nos outros 86 casos, a vacinação foi descontinuada durante o estudo: 8 cães foram finalmente retirados após a infeção ser confirmada (4 doentes e 4 saudáveis) e 78 retiraram-se por outras causas que não Lcan (casos não seguidos) (Figura 4).



As principais causas de abandono foram a falta de adesão ao protocolo de vacinação (65%), morte (17%) e mobilidade geográfica (15%) (Figura 5).

Não foi observada nenhuma reação adversa após a administração de LetiFend® em nenhum caso ao longo do estudo. Além disso, a vacinação não interferiu na deteção de anticorpos anti-*L. infantum* através das técnicas serológicas utilizadas.

Figura 5. Causas do abandono da vacinação (LetiFend®).



Conclusões



A utilização combinada de LetiFend® e antiparasitários externos em cães não infetados com mais de 6 meses conferiu uma alta proteção contra a doença numa população heterogénea numa zona endémica: **a taxa de proteção foi de 97,5%.**



Os cães vacinados infetados (**6%**) geraram uma resposta imunitária humoral específica contra *L. infantum* ligeira, favorecendo o controlo da infeção. **95% dos casos seguidos puderam ser revacinados anualmente (152/160 cães).**



Os cães vacinados que desenvolveram a doença clínica após vários períodos de exposição a *L. infantum* (**2,5%**) apresentaram, na sua maioria, a forma menos grave (leishmaniose cutânea).



LetiFend® apresentou um excelente perfil de segurança na prática clínica diária **mesmo em raças pequenas**, confirmando os resultados dos estudos de campo e de laboratório anteriores³⁻⁶.



A vacinação com LetiFend® permitiu a diferenciação entre animais vacinados e cães naturalmente infetados, corroborando o que foi observado em estudos anteriores⁷.

BIBLIOGRAFIA

1. Fernández Cotrina J, Iniesta V, Monroy I, Baz V, Hugnet C, Marañón F, Fabra M, Gómez-Nieto LC, Alonso C. A large-scale field randomized trial demonstrates safety and efficacy of the vaccine LetiFend® against canine leishmaniosis. *Vaccine*. 2018 Apr 5;36(15):1972-1982.
2. LetiFend®: EPAR - Product Information - <http://www.ema.europa.eu/en/medicines/veterinary/EPAR/letifend>
3. LetiFend® European Registration Dossier: study B01538 – Safety of a dose in infected and non-infected dogs.
4. LetiFend® European Registration Dossier: study B00380 – Safety of a dose, double dose and repeated doses of LetiFend®.
5. LetiFend® European Registration Dossier: study PN0287 (Safety arm) – Safety field trial with privately-own dogs from 6 months of age.
6. Miró G, Acosta C, Marqués de Brito N, Ribas del Río F, Tabar MD, Iniesta V, Montoya A. (2017) Estudio piloto multicéntrico post-autorización sobre la seguridad de la vacuna LetiFend® en perros en España. *Proceedings of the XXXIV Congreso Anual de AMVAC 2017. Madrid. Spain.*
7. Iniesta V, Fernández-Cotrina J, Solano-Gallego L, et al. (2016) Vaccination with LetiFend®, a novel canine leishmaniosis vaccine, does not interfere with serological diagnosis test. *Proceedings of the X Southern European Veterinary Conference (SEVC) and 51 Congreso Nacional de AVEPA. Granada. Spain.*