

Perspectives on future therapies in scabies

Perspective asupra terapiilor viitoare în scabie

Ioana Veronica Grăjdeanu¹, Constantin Ștefani¹, Bogdan Șerban¹,
Ana Maria Alexandra Stănescu¹, Bogdan Socea^{1,2}, Camelia Cristina Diaconu^{1,3}

¹Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România

²Spitalul Clinic de Urgență „Sf. Pantelimon”, București, România

³Spitalul Clinic de Urgență București, România

ABSTRACT

Scabies is a global burden, affecting people regardless of gender, ethnicity, or social class. In some areas of the globe, there are epidemic outbreaks that are favored by precarious hygiene, overcrowding, but also by certain communities (asylums, boarding houses, children's homes). For the eradication of epidemic out-breaks, there is a need for a vaccine and other innovative therapies to combat this highly contagious disease.

Keywords: scabies, treatment, perspectives

REZUMAT

Scabia reprezintă o povară la nivel global, afectând persoane indiferent de sex, etnie sau clasă socială. În anumite zone de pe glob, există focare epidemice care sunt favorizate de igiena precară, suprapopulare, dar și de anumite colectivități (aziluri, internate, case de copii). Pentru eradicarea focarelor epidemice, apare necesitatea unui vaccin și a altor terapii inovatoare care să lupte împotriva acestei boli extrem de contagioase.

Cuvinte cheie: scabie, tratament, perspective

INTRODUCERE

Scabia afectează persoane de toate vârstele și clasele sociale, reprezentând o povară la nivel global (1). Peste 200 de milioane de persoane din întreaga lume suferă de scabie, cu precădere în regiunile tropicale și în comunitățile cu venituri reduse (2).

Leziunile caracteristice sunt însoțite de prurit intens, din cauza unei reacții de hipersensibilitate la saliva acarienilor. Zonele de apariție sunt: degetele, zona de flexie a încheieturilor, regiunea genitală și picioare, însă pot fi interesate și alte zone, inclusiv mameloanele. Din punctul de vedere al complicațiilor, acestea se produc din cauza compromiterii funcției de barieră a pielii, fiind reprezentate de suprainfecții bacteriene, sepsis, glomerulonefrită poststreptococică acută și febră reumatică acută (1,3,4).

Focarele epidemice ale acestei boli extrem de contagioase sunt favorizate de igiena precară,

suprapopulare, dar și de anumite colectivități (aziluri, internate, case de copii).

Tratamentul actual al scabiei este bine tolerat, fiind recomandată în Europa utilizarea de permetrină cremă 5% (2 aplicări la o săptămână distanță) sau ivermectină orală 200 μg / kg greutate corporală (la o săptămână distanță) (5). În general, pacienții care nu răspund la tratament fie nu aplică cores-punzător crema, fie nu respectă indicațiile de a evita contactul cu alte persoane, decontaminarea hainelor etc. Este necesară studierea altor terapii pentru combaterea infestărilor cu scabie.

MOXIDECTINA

Moxidectina este o lactonă macrociclică, eficientă în gestionarea diverselor infestări parazitare la animale (6). În comparație cu ivermectina, moxi-dectina se administrează într-o singură doză, are rezultate mai bune, are un profil farmacocinetic

Corresponding author:

Șef Lucr. Dr. Ioana Veronica Grăjdeanu

E-mail: alexandrazotta@yahoo.com

Article History:

Received: 18 May 2019

Accepted: 29 May 2019

mai bun, penetrare bună în pielea hiperkeratozică, profil de siguranță mai bun, rezistență mai scăzută și eficacitate mai mare (7).

Se evidențiază administrarea în doză unică, moxidectina având eficacitate după administrare timp de două săptămâni (parcursul ciclului de viață al acarianului) (8). Moxidectina este bine tolerată până la o doză de aproximativ 0,6 mg/kg (6). Sunt necesare studii suplimentare în ceea ce privește biodisponibilitatea în scabia umană, siguranța în timpul sarcinii, alăptării și administrarea la copii înainte ca moxidectina să fie aprobată pentru administrarea la om.

IMUNOTERAPIA ȘI VACCINURILE

Vaccinurile și imunoterapia pot fi o abordare în cazul scabiei, mai ales în zonele endemice și în cazul scabiei infectate, deoarece acarianul are o interacțiune complexă cu gazda, putând să evite și să moduleze răspunsul imun al acesteia (9).

Clarificarea modalității prin care acarianul evită răspunsul imun poate ajuta la abordarea prin imunoterapie și la dezvoltarea vaccinurilor. Răspunsurile Th2 mediate de IgE sunt implicate în persistența acarianului, imunoterapia prin creșterea treptată a dozelor de alergen, utilizarea de alergeni hipoaergenici recombinanți sau imunoterapie cu epitopi peptidici ai celulelor T pot fi considerate variante alternative în tratamentul scabiei (10).

În perspectiva viitorului vaccinurilor împotriva scabiei, *Sarcoptes scabiei* recombinant de tropomiozină este o proteină imunogenă care a fost evaluată în specia sarcopică a iepurilor, nu a demonstrat eficacitate, fiind necesară folosirea unor adjuvanți sau a unor metode de eliberare alternative pentru a fi dezvoltat într-un vaccin eficient (11,12). Un vaccin ADN de *Sarcoptes scabiei* var. *cuniculi*, care codifică paramiozina, a fost imunogen și a provocat atât imunitate umorală, cât și celulară la șoareci (13). Mulți alți antigeni necaracterizați cu proprietăți imunomodulatoare joacă, de asemenea, un rol în reducerea răspunsului imun (14).

ULEIUL DE ARBORE DE CEAI

Uleiul de arbore de ceai sau uleiul de melaleuca este un ulei galben pal, obținut prin distilarea cu abur a frunzelor și a ramurilor terminale ale plantei *Melaleuca alternifolia* din familia *Myrtaceae* (15). Este folosit în mod tradițional pentru diverse tulburări de către triburile indigene, are un miros camforos și dă o senzație de răcire asemănătoare mentolului după aplicare. Stimulează vindecarea rănilor

și are activitate antioxidantă, antiinflamatorie, anticancerasă și antimicrobiană împotriva bacteriilor, fungilor, protozoarelor și virusurilor (16,17).

Uleiul de arbore de ceai este compus din aproximativ 100 de componente. Componentele majore sunt terpenen-4-ol, γ -terpenen și α -terpenen, 1,8-cineol, terpinolene, p-cimene, α -pinene și α -terpineol. Există șase chemoterpenene, dintre care se utilizează în mod comercial chemoterapia de terpenen-4-ol. Compoziția se modifică odată cu trecerea timpului, stabilitatea fiind afectată de lumină, căldură, umiditate și expunere la aer (18). Este stabilă timp de aproximativ 1 an în condiții tipice de utilizare (19).

Uleiul de arbore de ceai (5%) este un agent sigur, eficient, bine tolerat pentru tratamentul scabiei *in vitro*. A prezentat eficacitate sporită la 3 ore după administrare față de ivermectină și permetrină, reduce senzația de arsură când este utilizat cu benzoat de benzil și are eficacitate sporită în scabia complicată atunci când se administrează cu ivermectină și benzoat de benzil (20). Are efecte antipruritice și suprimă mediatorii inflamatorii, cum ar fi TNF- α , IL-1p, superoxid dismutaza și PGE2, modulează vasodilatația indusă de histamină și extravazarea în plasmă, este un bactericid *eficient in vitro*, activ chiar împotriva *Staphylococcus aureus* (19,21).

Ingerarea a 10-25 ml de ulei de arbore de ceai poate duce la toxicitate sistemică, putând provoca depresia sistemului nervos central și slăbiciunea musculară (22). Preparatele topice pot provoca dermatită de contact iritantă și alergică, inclusiv reacții buloase și eritem multiform (16). La concentrația de 5% este puțin probabil să apară iritație (19).

TURMERICUL

Tumericul este un agent colorant, condiment și conservant alimentar, fiind utilizat la scară largă în diverse culturi, fie în scopuri medicinale, fie religioase. Printre proprietățile sale, se numără proprietățile antiinflamatorii, antimicrobiene, antioxidante și de vindecare a rănilor (23). Tumericul este o terapie comună indigenă pentru scabie; combinația de praf de neem și tumeric pare a fi eficientă pentru tratamentul scabiei, însă sunt necesare studii suplimentare la om (24). Din punctul de vedere al reacțiilor adverse, tumericul poate provoca dermatită alergică de contact, urticarie sau poate păta pielea (25).

ULEIUL DE CUIȘOARE

Uleiul de cuișoare este utilizat în mod obișnuit în produsele alimentare și în parfumuri, are proprie-

tăți antimicrobiene, anestezice, antioxidante și de vindecare a rănilor, anestezic și antioxidant (26). Dintre componentele sale, eugenolul și analogii înrudiți cu izoeugenolul și acetileugenolul au prezentat activitate scabucidă *in vitro* la animale, având o eficacitate mai mare decât benzoatul de benzil (27). Și în acest caz sunt necesare mai multe studii pentru determinarea exactă a beneficiilor și riscurilor în cazul utilizării la om.

ALTE POSIBILE OPȚIUNI TERAPEUTICE

O diluție de 20% de ulei de lippia în prepararea parafinei lichide ușoare a demonstrat o eficacitate mai bună comparativ cu benzoatul de benzil la pacienții cu scabie, având efecte adverse mai scăzute și o mai bună tolerabilitate (28).

Extrasele din arborele de neem au demonstrat eficacitatea *in vitro* sau *in vivo* în specia sarcoptică la diferite animale, inclusiv la oi, câini și iepuri (29). Pasta din frunze de neem și pulbere de turmeric a arătat o eficacitate ridicată și siguranță în scabie (24). Cu toate acestea, unele studii sunt contradictorii, fiind necesară o cercetare mai amănunțită în ceea ce privește modalitatea de preparare și dozajul.

Printre alte plante cu potențial terapeutic în scabie se numără: uleiul de camfor, palmarosa, uleiul de eucalipt, uleiul de usturoi, uleiul de lavandă, uleiul de manuka și uleiul de cedru japonez.

PROBLEMATICA CUNOSCUȚĂ A TERAPIILOR ACTUALE ȘI VIITOARE

În climatele tropicale, apare adesea infecția cu *Streptococcus pyogenes* sau *Staphylococcus aure-*

us, conducând la piodermie gravă a leziunilor cutanate (30).

Acaricidele utilizate în prezent ca măsură de control pentru combaterea infestării cu acarieni pot fi toxice pentru oameni și animale, neurotoxicitatea fiind raportată la copiii cu leziuni cutanate răspândite în urma tratamentului cu benzoat de benzil sau lindan (31,32). Moxidectina a raportat efecte adverse la câini (33). Utilizarea intensivă a acaricidelor duce la posibilitatea dezvoltării rezistenței acarianului la substanța utilizată (34).

Din punctul de vedere al terapiilor pe bază de plante, studiile la om sunt foarte puține. Nu există standarde de calitate, de eficacitate și de siguranță predeterminate sau reglementări pentru produsele botanice. Agenții utilizați în studii nu sunt standardizați și există variații în concentrație și modul de aplicare. Unii dintre acești agenți nu sunt disponibili la nivel global, unele plante fiind cultivate doar în anumite zone de pe glob.

CONCLUZII

Este evidentă necesitatea unei game medicamentoase mult mai largi din punctul de vedere al terapiei scabiei. Cea mai importantă descoperire în această arie ar fi crearea unui vaccin antiacarian eficient, cu potențial de protecție atât pentru oameni, cât și pentru animale. Sunt necesare însă investiții de timp și financiare din partea cercetătorilor, producătorilor de vaccinuri, dar și din partea autorităților competente.

BIBLIOGRAFIE

- Karimkhani C, Colombara DV, Drucker AM et al. The global burden of scabies: A cross-sectional analysis from the global burden of disease study 2015. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(12):1247–54.
- Vos T, Allen C, Arora M et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: A systematic analysis for the global burden of disease study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1545–602.
- Lynar S, Currie BJ, Baird R. Scabies and mortality. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(12):1234.
- Stănescu AMA, Grajdeanu IV, Serban B et al. Importanța supradiagnosticării în medicina de familie. Cum minimalizăm riscurile? *Revista Medicală Română* 2019;LXVI(1):29-33.
- Salavastru CM, Chosidow O, Boffa MJ et al. European guideline for the management of scabies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017; 31(8):1248–53.
- Mounsey KE, Bernigaud C, Chosidow O et al. Prospects for moxidectin as a new oral treatment for human scabies. *PLoS Negl Trop Dis* 2016; 10: 4–11.
- Khalil S, Abbas O, Kibbi AG et al. Scabies in the age of increasing drug resistance. *PLoS Negl Trop Dis* 2017; 11: e0005920.
- Bernigaud C, Fang F, Fischer K et al. Preclinical study of single-dose moxidectin, a new oral treatment for scabies: efficacy, safety, and pharmacokinetics compared to two-dose ivermectin in a porcine model. *PLoS Negl Trop Dis* 2016;10: e0005030.
- Liu X, Walton S, Mounsey K. Vaccine against scabies: Necessity and possibility. *Parasitology* 2014; 141: 725–732.
- Walton SF. The immunology of susceptibility and resistance to scabies. *Parasite Immunol* 2010; 32: 532–540.
- Zhang R, Jise Q, Zheng W et al. Characterization and evaluation of a *Sarcoptes scabiei* allergen as a candidate vaccine. *Parasit Vectors* 2012; 5: 176.
- Iancu MA, Bejan CG, Baltă MD et al. Principii generale de recuperare a vaccinării restante a copiilor. *Revista Medicală Română* 2018;LXV(2):112-115.
- Gu X, Xie Y, Wang S et al. Immune response induced by candidate *Sarcoptes scabiei* var. *cuniculi* DNA vaccine encoding paramyosin in mice. *Exp Appl Acarol* 2014; 63: 401–412.
- Fischer K, Walton S. Parasitic mites of medical and veterinary importance – is there a common research agenda? *Int J Parasitol* 2014; 44: 955–967.

15. Larson D, Jacob SE. Tea tree oil. *Dermatitis* 2012; 23: 48–49.
16. Pazyar N, Yaghoobi R, Bagherani N et al. A review of applications of tea tree oil in dermatology. *Int J Dermatol* 2013; 52: 784–790.
17. Stănescu AMA, Grajdeanu IV, Stefani C et al. Terapii adjuvante pentru îmbunătățirea rezultatelor terapiei farmacologice în rozacee. *Revista Medicală Română* 2018; LXV(4):253-257.
18. Carson CF, Hammer KA, Riley TV. Melaleuca alternifolia (tea tree) oil: A review of antimicrobial and other medicinal properties. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 50–62.
19. Thomas J, Carson CF, Peterson GM et al. Therapeutic potential of tea tree oil for scabies. *Am J Trop Med Hyg* 2016; 94: 258–266.
20. Walton S, McKinnon M, Pizzutto S et al. Acaricidal activity of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil. *Arch Dermatol* 2004; 140: 563–566.
21. Stănescu AMA, Grajdeanu IV, Stefani C et al. Eficacitatea și efectele adverse ale terapiilor complementare și alternative în acnee. *Practica Medicală* 2019;14,1(64):34-39.
22. Ema.europa.eu.2017. Available from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2013/08/WC500148251.pdf
23. Chattopadhyay I, Biswas K, Bandyopadhyay U et al. Turmeric and curcumin: Biological actions and medicinal applications. *Curr Sci* 2004; 87: 44–53.
24. Charles V, Charles SX. The use and efficacy of *Azadirachta indica* ADR (neem) and *Curcuma longa* (turmeric) in scabies. A pilot study. *Trop Geogr Med* 1992; 44: 178–181.
25. Calapai G, Miroddi M, Minciullo P et al. Contact dermatitis as an adverse reaction to some topically used European herbal medicinal products - part 1: *Achillea millefolium* - *Curcuma longa*. *Contact Dermatitis* 2014; 71: 1–12.
26. Chaieb K, Hajlaoui H, Zmantar T et al. The chemical composition and biological activity of clove essential oil, *Eugenia caryophyllata* (*Syzygium aromaticum* L. *Myrtaceae*): A short review. *Phytother Res* 2007; 21: 501–506.
27. Pasay C, Mounsey K, Stevenson G et al. Acaricidal activity of eugenol based compounds against scabies mites. *PLoS ONE* 2010; 5: e12079.
28. Oladimeji FA, Orafidiya LO, Ogunniyi TA et al. A comparative study of the scabicial activities of formulations of essential oil of *Lippia multiflora* Moldenke and benzyl benzoate emulsion BP. *Int J Aromather* 2005; 15: 87–93.
29. Xu J, Fan QJ, Yin ZQ et al. The preparation of neem oil microemulsion (*Azadirachta indica*) and the comparison of acaricidal time between neem oil microemulsion and other formulations in vitro. *Vet Parasitol* 2010; 169: 399–403.
30. Andrews RM, Mccarthy J, Carapetis JR et al. Skin disorders, including pyoderma, scabies, and tinea infections. *Pediatr Clin North Am*. 2009;56:1421–1440.
31. Walker GJ, Johnstone PW. Interventions for treating scabies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;3:CD000320.
32. Elgart ML. A risk-benefit assessment of agents used in the treatment of scabies. *Drug Saf*. 1996;14:386–393.
33. Ragner R, Wendlberger U. Field efficacy of moxidectin in dogs and rabbits naturally infested with *Sarcoptes spp.*, *Demodex spp.* and *Psoroptes spp.* mites. *Vet Parasitol*. 2000;93:149–158.
34. Terada Y, Murayama N, Ikemura H et al. *Sarcoptes scabiei* var. *canis* refractory to ivermectin treatment in two dogs. *Vet Dermatol*. 2010;21:608–612.