

Prevenzione della leishmaniosi canina: cosa è utile sapere prima di raccomandare un prodotto topico attivo contro la puntura dei flebotomi?

A cura del Gruppo di Studio sulla Leishmaniosi Canina (GSLC)



In questo articolo vengono presi in esame gli ectoparassitocidi per uso topico attualmente disponibili in Italia utili per proteggere i cani dalla puntura dei flebotomi e quindi prevenire la trasmissione di *Leishmania*. Al medico veterinario che opera in attività correlate con la prevenzione della leishmaniosi canina vengono fornite informazioni scientifiche e pratiche relative ai seguenti ambiti: i) principi attivi e meccanismi d'azione di questi ectoparassitocidi; ii) criteri di valutazione dell'efficacia; iii) prodotti disponibili; iv) loro applicazione e v) potenziale tossicità ed effetti avversi.

INTRODUZIONE

Nel corso degli ultimi anni sono stati fatti notevoli progressi nello sviluppo di ectoparassitocidi per cani. Ciò ha portato ad un aumento del numero dei prodotti disponibili per il trattamento contro artropodi ematofagi quali pulci, zecche, zanzare e flebotomi.¹

In questo articolo verranno presi in esame gli ectoparassitocidi per uso topico attualmente in commercio in Italia utili per la prevenzione della leishmaniosi canina (LCan). È importante ricordare che per ottenere la registrazione da parte delle autorità regolatorie del farmaco veterinario, questi presidi devono possedere una documentata capacità di ridurre il rischio di puntura da parte di flebotomi vettori e quindi, indirettamente, di ridurre il rischio di trasmissione di *Leishmania* con conseguente possibile sviluppo di infezione e/o di malattia. In particolare, saranno valutati i dati disponibili nei confronti del principale vettore della leishmaniosi in Italia, *Phlebotomus perniciosus*.² L'articolo è strutturato in forma di domande, con relative risposte, che potrebbero essere poste ai medici veterinari operanti in attività correlate con la prevenzione della LCan (Box 1), ed è suddiviso in cinque sezioni: (i) Principi attivi e meccanismi d'azione; (ii) Valutazione dell'efficacia; (iii) Prodotti disponibili in Italia; (iv) Modalità di applicazione; (v) Tossicità ed effetti avversi.

¹ Veterinaria Cetego - Veterinaria Trastevere, Roma, Italia;

Clinica Veterinaria Colombo, Lido di Camaiore (Lucca), Italia

² Dirigente di Ricerca, Dipartimento di Malattie Infettive, Reparto di Malattie trasmesse da vettori, Istituto Superiore di Sanità, V.le Regina Elena 299, 00161, Roma, Italia

³ Clinica Medica Veterinaria, Dipl ECVIM-CA, Dipartimento di Scienze Veterinarie, Università di Pisa, Via Livornese, 56122, San Piero a Grado, Pisa, Italia

⁴ Dipartimento di Medicina Veterinaria, Università di Milano, Via Celoria 10, 20133, Milano

⁵ Hospital Clínic Veterinari, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Bellaterra, Barcelona, Spagna

⁶ Malta Consultancy Services, Ta'Xbiex, Malta

⁷ Clinic for Small Animal Internal Medicine, University of Zurich, Zurich, Svizzera; Dipartimento MAPS, Università di Padova, Legnaro, Italia; Istituto Veterinario di Novara, Novara, Italia

⁸ Dirigente di Ricerca, Istituto Superiore di Sanità, V.le Regina Elena 299, 00161 Roma, Italia

Alessandra Fondati¹,
Dr., PhD, Dipl ECVI

Luigi Gradoni²,
Dr., BSc, PhD,

George Lubas³,
Prof., Dipl ECVIM-CA

Saverio Paltrinieri⁴,
Prof., Dr. PhD,
Dipl ECVCP

Xavier Roura⁵, Dr.,
PhD, Dipl ECVIM-CA

Andrea Zatelli⁶, Dr.

Eric Zini⁷, Dr., PhD,
PD, Dipl ECVIM-CA,

Michele Maroli⁸
Dr., BSc, PhD

si. Ogni sezione è articolata in una serie di domande la cui risposta è basata sui dati disponibili nelle pubblicazioni scientifiche, integrati con le informazioni contenute nel riassunto delle caratteristiche del prodotto della *European Medicine Agency* (EMA), nei comunicati del

Ministero della Salute (MinSal) pubblicati in Gazzetta Ufficiale concernenti l'autorizzazione al commercio in Italia e, infine, nei foglietti illustrativi di ciascun prodotto.

BOX 1

Frequently Asked Questions poste ai medici veterinari circa l'utilizzo di prodotti topici utili per la prevenzione della leishmaniosi canina

1. Principi attivi e meccanismi d'azione

- a) Quali sono i principi attivi correntemente in uso per la prevenzione della puntura del flebotomo, vettore della LCan?
- b) Come agiscono i piretroidi nei confronti degli insetti?
- c) Qual è l'attività dei piretroidi nei confronti dei flebotomi?
- d) In che modo l'attività dei piretroidi è utile per la prevenzione della puntura dei flebotomi?
- e) Come si distribuiscono i piretroidi sulla cute del cane?
- f) L'attività nei confronti dei flebotomi è immediata dopo l'applicazione del prodotto?

2. Valutazione dell'efficacia

- a) Quali studi devono essere eseguiti per dimostrare l'efficacia protettiva dei piretroidi contro la puntura dei flebotomi?
- b) Quali studi di campo devono essere eseguiti per dimostrare l'impatto di queste misure protettive nella diffusione della LCan?
- c) Possono essere sufficienti le sole prove di campo a dimostrare l'efficacia protettiva dei piretroidi contro la puntura dei flebotomi?

3. Prodotti disponibili in Italia

- a) Quali sono i prodotti disponibili al momento in Italia di cui sia stata studiata l'efficacia protettiva contro la puntura dei flebotomi e/o la riduzione del rischio di trasmissione di *Leishmania* da parte dei flebotomi?
- b) Oltre agli studi sperimentali di laboratorio sono state condotte prove di campo per valutare l'efficacia di tali prodotti nel prevenire la diffusione della leishmaniosi in generale?

4. Modalità di applicazione

- a) Quali sono le dosi, la modalità e la frequenza di applicazione?
- b) Sono riportati limiti di peso e di età?
- c) L'applicazione deve essere mantenuta regolarmente tutto l'anno?

5. Tossicità ed effetti avversi

- a) I piretroidi contenuti negli ectoparassitici utilizzati per la prevenzione della puntura del flebotomo sono tossici?
- b) Quali sono gli effetti avversi di questi prodotti riportati nel cane in seguito all'applicazione sulla cute?

1. PRINCIPI ATTIVI E MECCANISMI D'AZIONE

a) Quali sono i principi attivi correntemente in uso per la prevenzione della puntura del flebotomo, vettore della LCan?

I principi attivi ad uso topico con comprovata azione sui flebotomi vettori di *Leishmania infantum*, agente della LCan, sono limitati ai piretroidi di sintesi,³ sostanze chimicamente simili alle piretrine presenti nel piretro naturale, derivato da un fiore della famiglia delle Asteraceae. Le piretrine sono note da tempo per la loro attività insetticida, però sono molecole fotolabili che si degradano rapidamente nell'ambiente. Al contrario, i piretroidi sintetici tendono ad essere stabili se esposti alla luce solare mantenendo un'ottima attività insetticida. In particolare,

I composti ad uso topico efficaci contro i flebotomi sono limitati ai piretroidi sintetici.

i cosiddetti "piretroidi di seconda generazione" costituiscono un gruppo di composti chimici altamente stabili e sono, pertanto, dotati di una protratta attività residuale (permanenza di una inalterata attività chimica nel sito di erogazione o applicazione). Esiste un'ampia famiglia di queste molecole, la cui attività insetticida risulta da 10 a 1.000 volte superiore a quella delle piretrine e dei piretroidi di prima generazione. Tra i piretroidi di seconda generazione, la permetrina, la deltametrina e la flumetrina trovano il maggior campo di applicazione sia come ectoparassitici sia come protettivi contro la puntura e il morso di artropodi ematofagi ivi compresi i flebotomi (Tabella 1). Si ricorda che i piretroidi di sintesi sono prodotti da banco in libera vendita, senza necessità di prescrizione veterinaria.

b) Come agiscono i piretroidi nei confronti degli insetti?

Il piretro ed i suoi derivati sintetici hanno un'azione neurotossica ed agiscono prevalentemente per contatto; la penetrazione avviene soprattutto attraverso le aperture naturali presenti nella cuticola degli insetti. L'esatto sito d'azione dei piretroidi non è ancora ben conosciuto, tuttavia la loro azione, pur coinvolgendo diversi sistemi di neurotrasmissione, si esplica prevalentemente sui canali del sodio delle membrane cellulari nel sistema nervoso degli artropodi. L'insetto, a causa dell'iperstimolazione neuronale, presenta rapidamente problemi convulsivi seguiti da paralisi e morte. Nel caso di dosi sub-letali, tut-

Tabella 1 - Nome commerciale, formulazione e principi attivi degli ectoparassitici per uso topico in commercio in Italia con efficacia conclamata contro la puntura di flebotomi vettori di leishmaniosi e/o utili per ridurre il rischio di trasmissione di *Leishmania* da parte dei flebotomi nei cani trattati [informazioni raccolte dal riassunto delle caratteristiche del prodotto (EMA, MinSal) e/o dal foglietto illustrativo]

Nome commerciale	Formulazione	Principi attivi (concentrazione)*	
		Piretroidi	Altri principi
Advantix®	Spot-on	Permetrina (500 mg)	Imidacloprid (100 mg)
Effitix®/Fipratix®	“	Permetrina (40:60 cis:trans; 545 mg)†	Fipronil (61 mg)†
Exspot®	“	Permetrina (40:60 cis:trans; 65% p/p, 715 mg)	-
Frontline Tri-Act®	“	Permetrina (504,8 mg)	Fipronil (67,6 mg)
Vectra 3D®	“	Permetrina (397 mg)	Dinotefuran (54 mg); Piriproxifene (4,84 mg)
Scalibor®	Collare	Deltametrina (15,3-15,8 mg)†	-
Seresto®	“	Flumetrina (29 mg)†	Imidacloprid (64,29 mg)†
Duowin®	Spray	Permetrina (18,80 mg)	Piriproxifene (0,20 mg)

* La concentrazione è intesa per 1 mL di prodotto ad esclusione dei collari, dove è espressa per cm lineare;
† Concentrazione calcolata.

tavia, è in grado di riprendersi completamente e questo indica che il meccanismo d'azione è reversibile e che l'insetto può quindi metabolizzare piccole quantità dell'insetticida.

I derivati sintetici del piretro agiscono a concentrazioni molto inferiori a quelle tipiche di insetticidi obsoleti quali gli organofosfati o i carbammati. La loro azione tossica verso gli insetti è dunque molto elevata, anche se non si può parlare di selettività esclusiva nei confronti di questi invertebrati. Se da un lato, infatti, vi è la tendenza a considerare molti piretroidi quasi privi di tossicità per

I piretroidi sintetici hanno azione neurotossica per contatto; l'attività tossica è spiccata nei confronti degli insetti ma non esclusivamente.

gli umani ed altri mammiferi, sono comunque descritti sia in ambito umano sia veterinario casi di avvelenamento sistemico.⁴ In particolare i gatti possono soffrire di grave tossicosi da piretroidi, ad esempio per l'applicazione accidentale di formulazioni topiche destinate al cane.⁵⁻⁷ I piretroidi, inoltre, mostrano una elevata tossicità per i pesci e in generale per gli organismi acquatici e per questo se ne sconsiglia l'impiego in acque interne, cioè fiumi, laghi e mari vicino alle coste. Per questo motivo, nel foglietto illustrativo dei prodotti contenenti piretroidi si raccomanda di non far entrare il cane nei corsi d'acqua per 48 ore e oltre dopo il trattamento. Per maggiori informazioni sulla tossicità dei piretroidi si rimanda ai punti 5a e 5b.

Fenomeni di resistenza verso il piretro ed alcuni tra i più comuni piretroidi sono da tempo conosciuti. Principalmente riguardano la mosca domestica ed insetti di interesse agricolo, anche se recentemente l'impiego dei piretroidi nella lotta ai vettori della malaria ha selezionato in Africa popolazioni di *Anopheles* resistenti.⁸ Il più importante meccanismo di resistenza sembra esser legato alla selezione di geni *kdr* (*knock-down resistance*), in grado di rendere inaccessibile all'insetticida il sito d'azione sulla fibra nervosa.

c) Qual è l'attività dei piretroidi nei confronti dei flebotomi?

Per rispondere alla domanda occorre ricordare le principali caratteristiche dei piretroidi di sintesi (vedi Box 2 per un glossario bilingue dei meccanismi di azione e degli effetti correlati):

- Sono sostanze lipofile, quindi si legano alla frazione lipidica della cute e del pelo del cane.
- Hanno una bassa volatilità e pertanto una volta applicati sulla cute del cane persistono a lungo. Questa caratteristica li differenzia da sostanze tipicamente volatili (quali dietiltoluamide o picaridina) che esercitano un'azione a distanza e per le quali viene usato in modo corretto il termine di "repellenti propriamente detti".
- Possiedono un effetto eccitante-repellente; questo fa

I piretroidi sintetici hanno effetto eccitante-repellente che si manifesta all'atto della puntura del flebotomo.

BOX 2		
Termini utilizzati nella definizione del meccanismo di azione di prodotti antivettoriali e degli effetti correlati		
Termine inglese	Corrispondente termine italiano	Significato
<i>Repellent</i>	Repellente propriamente detto	Azione a distanza su chemorecettori dei vettori che interferisce con il loro avvicinamento e il posarsi su un ospite trattato. Non è un'azione tossica per il vettore, ma solo di disturbo
<i>Excito-repellent</i>	Eccitante-repellente	Azione tossica dose-dipendente sul sistema nervoso dei vettori a seguito del contatto con il prodotto, e che interferisce coi normali movimenti necessari per l'assunzione di un pasto di sangue sull'ospite trattato
<i>Anti-feeding</i>	Anti-puntura	Effetto ultimo, risultante dall'azione di un repellente propriamente detto o dall'azione di un eccitante-repellente
<i>Landing and probing</i>	Posarsi e fase iniziale della puntura	Questi termini sono usati per discernere tra la precipua attività repellente oppure eccitante-repellente di una sostanza sull'ospite trattato. Il posarsi di un vettore è un parametro obiettivo che può essere rilevato anche su ospiti animali, mentre la fase iniziale della puntura può solo essere avvertita e registrata da volontari umani
<i>Knock-down</i>	Abbattente	Azione paralizzante sul sistema nervoso dei vettori che ha come effetto il loro abbattimento temporaneo o permanente
<i>Insecticidal</i>	Insetticida	Azione tossica in grado di provocare la morte di un insetto entro un tempo standard di 24 ore

si che le femmine di flebotomo in cerca del pasto di sangue che si posano sul cane trattato con il piretroide, vengano irritate dal semplice contatto e si allontanano senza pungere (effetto protettivo anti-puntura). A proposito della puntura, è importante osservare che solo la femmina è ematofaga, e che l'infissione dell'apparato pungitore, seguita dalla suzione di sangue, costituisce nell'insieme un atto relativamente breve (3-4 minuti al massimo) se paragonato, ad esempio, a quello della zecca del cane (5-7 giorni). Finito il pasto, la femmina può accoppiarsi con uno dei maschi nel frattempo sopraggiunti, per poi allontanarsi definitivamente dall'ospite.

d) In che modo l'attività dei piretroidi è utile per la prevenzione della puntura dei flebotomi?

Riassumendo possiamo dire che:

- L'azione irritante esercitata sui flebotomi dai piretroidi presenti sulla cute di un cane trattato può arrivare ad impedire la puntura di oltre il 90% dei flebotomi che tentano di effettuare un pasto di sangue, rispetto ad un cane non trattato, come dimostrato da varie prove di laboratorio (Tabella 2). Elevati valori di protezione dalla puntura, potenzialmente associata alla trasmissione di *Leishmania* (protezione che può essere definita "individuale"), sono mantenuti per tempi di durata variabile a seconda della composizione

e formulazione del prodotto. È bene ricordare che non tutti i flebotomi sono infetti: il tasso medio d'infezione in popolazioni naturali di *P. perniciosus* in focolai di leishmaniosi si aggira attorno all'1%.⁹

- L'attività insetticida del piretroide si esplica attraverso il contatto, più o meno prolungato, tra il vettore e la cute trattata. Ciò comporta che anche quei pochi flebotomi riusciti comunque a nutrirsi siano in gran parte destinati a morire entro 24 ore. Infatti, come han-

Prove di laboratorio dimostrano che l'azione eccitante-repellente dei piretroidi sulla cute protegge dalla puntura con efficacia superiore al 90%, mentre l'azione insetticida può colpire fino al 98% dei flebotomi che eseguono il pasto di sangue.

no dimostrato prove di laboratorio (Tabella 2), l'azione insetticida può colpire fino al 98% dei flebotomi che hanno assunto un pasto di sangue su un cane trattato, ed anche in questo caso, i valori di mortalità si mantengono più o meno nel tempo a seconda della composizione e formulazione del prodotto. È importante notare che qualora il cane trattato sia infetto o malato, ed abbia quindi una buona probabilità di costituire un serbatoio infettante per il vettore, l'effetto

Tabella 2 - Referenze bibliografiche degli studi sperimentali di laboratorio e di campo condotti rispettivamente per accertare l'azione anti-puntura e insetticida contro i flebotomi d'allevamento e per valutare l'efficacia di ciascun prodotto nel prevenire la leishmaniosi

Prodotto	Referenze bibliografiche	
	Studi di laboratorio	Studi di campo [¶]
Advantix®	31	43-44
Effitix®/Fipratix®	32	*
Exspot®	33-34	45
Frontline Tri-Act®	35	46
Vectra 3D®	36	*
Scalibor®	37-39	47-53
Seresto®	*	54-56
Duowin®	40-42	*

Gli studi di campo non sono relativi alla sola specie *P. perniciosus*; *Non è riportato alcuno studio nelle pubblicazioni scientifiche nazionali o internazionali.

insetticida conferito dal piretroide comporta un blocco della trasmissione, in quanto i flebotomi eventualmente infettati muoiono prima che si completi al loro interno lo sviluppo del parassita (che avviene in circa 6-7 giorni). Questo tipo di protezione viene definito “di massa” o “di comunità”, in quanto in grado di interferire con la trasmissione di *Leishmania* in un focolaio.

e) Come si distribuiscono i piretroidi sulla cute del cane?

A conoscenza degli autori, il meccanismo di distribuzione dei piretroidi sulla cute del cane non è stato specificamente riportato e ragionevolmente varia con il tipo di formulazione oltre che con gli eccipienti e/o gli altri principi attivi presenti nei diversi prodotti.

In generale, essendo lipofili, i piretroidi si diffondono per continuità “migrando” nella frazione lipidica superficiale.^{1,10}

Studi sperimentali condotti nel cane hanno dimostrato una buona distribuzione nello strato corneo e nel pelo di cani trattati con permetrina in formulazioni spot-on; tuttavia, nell'arco delle 2-4 settimane successive all'applicazione la concentrazione di permetrina sembrava ridursi più velocemente sugli arti posteriori rispetto alla cute del dorso.^{1,10}

Per quanto concerne i collari, il principio attivo dovrebbe essere rilasciato gradualmente nella componente lipidica dello strato corneo grazie alla continua frizione della banda sintetica con la cute e il mantello.

f) L'attività nei confronti dei flebotomi è immediata dopo l'applicazione del prodotto?

La conoscenza dell'intervallo di tempo necessario perché i piretroidi svolgano la loro azione protettiva è importante al fine di programmare correttamente l'applicazione all'avvicinarsi della stagione dei flebotomi, oppure quando si debba spostare il cane da una regione in cui i flebotomi siano assenti ad una in cui siano presenti. A conoscenza degli autori non ci sono studi specifici che indichino il tempo impiegato dai piretroidi, nelle diverse formulazioni, per raggiungere concentrazioni adeguate a svolgere l'azione anti-puntura.

In generale si raccomanda di applicare i piretroidi in formulazione spot-on almeno 2 giorni prima dell'esposizione ai flebotomi.^{11,12} Studi sperimentali hanno dimostrato che la permetrina si distribuisce in modo veloce ed

omogeneo nello strato corneo e nel mantello del cane nelle 24 ore successive all'applicazione di alcune formulazioni spot-on.¹⁰

Per quanto riguarda i collari contenenti piretroidi, in generale si raccomanda di applicarli almeno 1-2 settimane prima dell'esposizione ai flebotomi.^{11,12} Inoltre, al fine di assicurare una buona distribuzione dei piretroidi sulla cute, il collare deve essere indossato continuamente; si sconsiglia pertanto l'applicazione intermittente, per esempio togliendolo la mattina e rimettendolo al tramonto.

Conoscere l'intervallo di tempo necessario perché le diverse formulazioni di piretroidi svolgano un'azione protettiva sulla cute è importante al fine di programmare correttamente l'applicazione.

Per i piretroidi in formulazione spray, pur non essendo specificamente riportato, è possibile ipotizzare che assicurino un'attività immediata, almeno limitatamente alle sedi di applicazione.

2. VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA

a) Quali studi devono essere eseguiti per dimostrare l'efficacia protettiva dei piretroidi contro la puntura dei flebotomi?

L'efficacia protettiva dei piretroidi nei confronti della trasmissione di *Leishmania* va valutata attraverso fasi suc-

cessive, che vengono definite Fase 1 (studi di laboratorio) e Fase 2 (studi clinici di campo). Questi ultimi possono essere implementati solo dopo aver valutato i seguenti parametri, ottenibili in Fase 1 con l'utilizzo di flebotomi di allevamento:

- dose di principio attivo necessaria per un effetto protettivo anti-puntura;
- livello di protezione dalla puntura conferito dalla formulazione;
- azione insetticida;
- durata nel tempo sia della protezione dalla puntura sia dell'effetto insetticida conferiti dalla formulazione.

Considerando che sia l'effetto anti-puntura sia l'azione insetticida di un prodotto contenente piretroidi possono variare con la specie di flebotomo, i suddetti parametri devono essere valutati nei confronti della specie di vettore competente presente nel focolaio endemico dove poi verranno svolti gli studi di campo (come già detto, in Italia il vettore principale in tutti i focolai è la specie *P. perniciosus*).

Le procedure suesposte seguono in generale le linee guida per la valutazione dell'efficacia di parassitocidi nel cane e nel gatto e di repellenti per uso umano.^{13,14,15} Per quanto riguarda in particolare le linee guida EMA, a cui obbligatoriamente l'industria farmaceutica europea deve attenersi per la registrazione di un nuovo prodotto, la dicitura riportata per tutti gli insetti Ditteri bersaglio (inclusi quindi i flebotomi anche se non menzionati specificamente) riporta testualmente: "Nel periodo indicato dal produttore, l'efficacia complessiva ectoparassitocida nel trattare infestazioni in animali domestici deve rientrare nell'intervallo del 80-100%, ed essere preferibilmente superiore al 90%".

b) Quali studi di campo devono essere eseguiti per dimostrare l'impatto di queste misure protettive nella diffusione della LCan?

Non esistono linee guida per il disegno sperimentale di una prova di campo. Generalmente questi studi vengono condotti in aree ad alta incidenza di LCan poiché la significatività dei risultati non richiede in questo caso una elevata numerosità del campione. La significatività dei risultati dà una misura della differenza del tasso di incidenza dell'infezione da *Leishmania* tra cani trattati e non trattati (controllo). I soggetti possono essere cani di proprietà oppure una popolazione di canile sanitario. La difficoltà di questi studi è dovuta principalmente a due fattori: i) la popolazione di partenza deve essere sicuramente non infetta da *Leishmania*, e ciò richiede un difficoltoso arruolamento e l'utilizzo di più metodiche diagnostiche

per escludere con ragionevole certezza l'infezione; ii) l'accertamento di avvenute infezioni nei due gruppi "trattato" e "controllo" richiede svariati mesi dopo il termine dell'esposizione alla trasmissione naturale di *Leishmania*.

c) Possono essere sufficienti le sole prove di campo a dimostrare l'efficacia protettiva dei piretroidi contro la puntura dei flebotomi?

La sola osservazione di campo dell'azione protettiva di un piretroide nei confronti della LCan è limitativa in quanto viene meno la stima delle variabili più importanti, ossia il grado e la durata della protezione dalla puntura dei

vettori appartenenti alla specie competente nel focolaio. Senza tali informazioni diventa impossibile programmare la periodicità del trattamento durante tutto il periodo di attività del

vettore. Questi dati possono essere ottenuti solo in laboratorio, utilizzando colonie di flebotomi allevate in insettario e cani da sperimentazione.

L'efficacia dei piretroidi nei confronti della trasmissione di *Leishmania* deve essere valutata attraverso studi di laboratorio e studi clinici di campo, nei confronti di specie di vettori competenti (in Italia: *P. perniciosus*).

3. PRODOTTI DISPONIBILI IN ITALIA

a) Quali sono i prodotti disponibili al momento in Italia di cui sia stata studiata l'efficacia protettiva contro la puntura dei flebotomi e/o la riduzione del rischio di trasmissione di *Leishmania* da parte dei flebotomi?

Al momento sono disponibili prodotti in tre diverse formulazioni: (i) spot-on (Advantix[®], Effitix[®]/Fipratix[®], Exspot[®], Frontline Tri-Act[®], Vectra 3D[®]); (ii) collare (Scalibor[®], Seresto[®]) e (iii) soluzione spray (Duowin[®]) (Tabella 1). Tutti i prodotti, eccetto Scalibor[®] ed Exspot[®], contengono altri principi attivi, oltre ai piretroidi, con varia efficacia nei confronti di altri insetti (es. pulci) o acari (es. zecche).

In Italia sono disponibili presidi contenenti piretroidi sintetici in tre diverse formulazioni: spot-on, collare e soluzione spray.

È disponibile inoltre un prodotto, Activyl[®] tick plus spot-on, a base di permetrina e altri principi attivi, di cui è stata studiata in laboratorio l'efficacia protettiva contro la puntura di *P. perniciosus*,¹⁶ tuttavia nella scheda riassuntiva del prodotto EMA non viene riportata questa indicazione.

b) Oltre agli studi sperimentali di laboratorio, sono state condotte prove di campo per valutare l'ef-

ficacia di tali prodotti nel prevenire la diffusione della leishmaniosi in generale?

Vi sono studi di campo che hanno dimostrato come l'applicazione di tali misure preventive porti ad una significativa diminuzione dell'incidenza della leishmaniosi sia canina sia umana.

La Tabella 2 riporta gli studi sperimentali di laboratorio e di campo che sono stati implementati per: (i) accertare l'azione insetticida ed anti-puntura nei confronti dei flebotomi, e (ii) valutare l'efficacia di ciascun prodotto nel prevenire la leishmaniosi. Purtroppo dalla ricerca bibliografica si evidenzia che per alcuni prodotti elencati in tabella, anche se già in commercio, non risultano disponibili dati circa studi di laboratorio e/o di campo pubblicati su riviste scientifiche nazionali e internazionali. È presente inoltre variabilità nei protocolli impiegati negli studi di campo dei diversi prodotti.

4. MODALITÀ DI APPLICAZIONE

a) Quali sono le dosi, la modalità e la frequenza di applicazione?

Nella Tabella 3 vengono sintetizzate le informazioni sulla dose raccomandata di piretroidi per unità di peso del cane, la durata dell'attività anti-puntura dei flebotomi, la possibile riduzione di attività in seguito al contatto con acqua, nonché la massima frequenza di applicazione raccomandata, laddove specificate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (EMA; MinSal) e/o nel foglietto illustrativo. La posologia dei piretroidi nelle diverse formulazioni varia col peso del cane, dipende dalla dose minima raccomandata e dalla concentrazione dei piretroidi nel prodotto e deve essere ovviamente rispettata per garantire l'efficacia.

Per quanto riguarda la modalità di applicazione, i prodotti spot-on devono essere applicati, separando il man-

Tabella 3 - Sintesi delle informazioni e/o raccomandazioni raccolte dal riassunto delle caratteristiche del prodotto (EMA, MinSal) e/o dal foglietto illustrativo

Prodotto	Principio attivo (dose minima raccomandata)	Durata dell'attività anti-feeding (<i>P. perniciosus</i>)	Limiti di età (settimane)	Peso del soggetto da trattare (Kg)	Possibile riduzione dell'efficacia in seguito al contatto con acqua (¹)	Massima frequenza di applicazione (²)
<i>Advantix</i> ®	Permetrina (50 mg/Kg)	3 settimane	non < 7	non < 1,5	Esposizione intensa-prolungata ad acqua può ridurre la durata di azione. Shampoo almeno 2 settimane post-applicazione	1 settimana
<i>Effitix</i> ® <i>Fipratix</i> ®	Permetrina (60 mg/Kg)	4 settimane	non < 12	non < 1,5	Shampoo o immersione in acqua possono ridurre la durata di azione	4 settimane
<i>Exspot</i> ®	Permetrina (49,3-53,6 mg/Kg)*	4 settimane	non < 2	N.D.	Bagni e spugnature possono ridurre la durata di azione in funzione della quantità di acqua a contatto con la cute. Evitare contatto con l'acqua nelle prime 12 ore	3 settimane
<i>Frontline Tri-Act</i> ®	Permetrina (50,5 mg/Kg)*	3 settimane	non < 8	non < 2	Bagni e lavaggi frequenti possono ridurre la durata di azione. Evitare contatto con l'acqua nelle 48 ore dopo il trattamento	4 settimane
<i>Vectra 3D</i> ®	Permetrina (46,6 mg/Kg)	4 settimane	non < 7	non < 1,5	Bagni e shampoo frequenti o bagni entro 48 ore dal trattamento possono ridurre la durata di azione	N.D.
<i>Scalibor</i> ®	N.D.	5 mesi**	non < 7	N.D.	Contatto occasionale con acqua non determina riduzione di efficacia. I cani non devono entrare in acqua per i primi cinque giorni dopo l'applicazione del collare***	N.D.
<i>Seresto</i> ®	N.D.	N.D.	non < 7	N.D.	Esposizione intensa e prolungata ad acqua e abbondanti lavaggi con shampoo possono ridurre la durata di azione	N.D.
<i>Duowin</i> ®	N.D.	2 settimane nei cani adulti, 1 settimana nei cuccioli	non < 3 mesi	N.D.	Esposizione ad acqua subito dopo il trattamento riduce l'azione (consigliata la ripetizione del trattamento)	N.D.

(¹) Informazioni non riferite ad attività anti-flebotomi; (²) per motivi precauzionali; N.D. non disponibile; *dose calcolata; **consigliato dall'azienda; ***precauzione per pervenire inquinamento ambientale delle acque

tello, direttamente sulla superficie cutanea in uno o più punti, in funzione della taglia del cane e di quanto suggerito dal foglietto illustrativo. L'applicazione corretta dei prodotti spray può essere complessa nei cani a mantello lungo e folto, data la difficoltà di raggiungere la superficie cutanea. Comunque, come suggerito nel foglietto illustrativo, il mantello dovrebbe essere completamente inumidito mediante un numero di vaporizzazioni variabile con la taglia del cane, quindi massaggiato, lasciato asciugare all'aria ed infine spazzolato.

La frequenza ottimale di applicazione dei diversi prodotti si basa sulla durata dell'azione anti-puntura nei confronti dei flebotomi. Visto che i piretroidi si distribuiscono primariamente nello strato corneo (punto 1e), l'eventuale presenza di malattie cutanee caratterizzate da desquamazione eccessiva, l'intensità del *grooming*, il contatto con l'acqua e la sua durata oltre che la frequenza dei bagni eseguiti a scopo terapeutico e il tipo di shampoo potrebbero influire sulla persistenza dei piretroidi sulla cute e quindi sulla durata della loro azione.

Per molti prodotti (Tabella 3) si riporta genericamente

Dei presidi disponibili vengono fornite informazioni sulla modalità di applicazione, dose, durata di attività e massima frequenza di applicazione raccomandata durante il periodo di attività dei flebotomi.

una riduzione di durata dell'attività in seguito a lavaggi frequenti e si suggerisce di non lavare o far bagnare il cane soprattutto nei primi giorni successivi all'applicazione. Vale comunque la pena sottolineare che, a conoscenza degli autori, la possibile riduzione dell'azione anti-puntura di flebotomi conseguente al contatto con acqua o all'uso di shampoo non è stata specificamente studiata. Spesso, qualora il cane debba essere lavato o si bagni frequentemente, viene comunque suggerita (pur essendo un uso improprio) una maggior frequenza di applicazione dei piretroidi rispetto a quanto raccomandato nel foglietto illustrativo. La riduzione dell'intervallo fra trattamenti è peraltro consigliata per alcuni prodotti sia nello stesso foglietto illustrativo sia in pubblicazioni.¹⁷ Nel foglietto inoltre viene generalmente specificata anche la massima frequenza di applicazione raccomandata (Tabella 3).

Normalmente si considera che l'applicazione a scopo preventivo di un solo ectoparassitico contenente piretroidi sia adeguata. Tuttavia, in base ai risultati di un'indagine svolta recentemente, è stato segnalato che l'applicazione concomitante di uno spot-on contenente permetrina e un collare contenente deltametrina potrebbe ridurre in modo significativo il rischio di sieropositività per *Leishmania* rispetto all'uso del singolo prodotto.¹⁸

b) Sono riportati limiti di peso e di età?

Per alcuni prodotti si riportano limiti di peso e di età variabili tra 1,5-2 Kg e 2-12 settimane.

Si tratta in generale di limiti dovuti alla mancanza di dati sperimentali sulla sicurezza in cani al di sotto dei suddetti limiti (Tabella 3).

c) L'applicazione deve essere mantenuta regolarmente tutto l'anno?

Il trattamento andrebbe effettuato nel periodo di attività dei flebotomi e non per l'intero anno solare. Una recente indagine svolta nell'arco di 3 anni in tutta l'area mediterranea ha stabilito che l'inizio del periodo di attività dei flebotomi, cioè il primo sfarfallamento degli adulti dalle fasi larvali rimaste quiescenti durante l'inverno, ha una correlazione altamente significativa con la latitudine (cioè più si va a Sud, più gli adulti sfarfallano prima nel corso dell'anno). Invece il termine dell'attività è meno associato a questa variabile geografica e probabilmente dipende dai picchi di densità di popolazione raggiunti in una determinata stagione, unitamente alle temperature medie stagionali.¹⁹ In Italia, suddividendo la penisola in Nord, Centro e Sud, si può stimare che la "stagione dei flebotomi" decorra rispettivamente nei periodi di giugno-settembre, maggio-ottobre e aprile-novembre, con variazioni annuali di una quindicina di giorni. Ovviamente il numero dei trattamenti è subordinato alla durata dell'efficacia dichiarata nelle specifiche del prodotto piuttosto che ad un protocollo a calendario fisso. Vale la pena inoltre sottolineare che tale protocollo deve essere lo stesso sia che si tratti di un cane sano sia di uno infetto o malato.

5. TOSSICITÀ ED EFFETTI AVVERSI

a) I piretroidi contenuti negli ectoparassitici utilizzati per la prevenzione della puntura del flebotomo sono tossici?

In ambito umano l'assorbimento percutaneo dei piretroidi è molto basso, inferiore al 2%, ed è seguito da un primo metabolismo intradermico che ne riduce la diffusione sistemica e successivamente da un rapido metabolismo epatico con escrezione di metaboliti non tossici primariamente attraverso le urine.^{1,20} Vale la pena comunque raccomandare ai proprietari di leggere sul foglietto illustrativo le precauzioni che devono essere adottate nella manipolazione del prodotto, in particolare da coloro che lo applicano. In circa il 10% di episodi di contatto dei piretroidi con la cute, si riportano irritazione e prurito e occasionalmente anche reazioni allergiche con eczema da contatto. Inoltre, si descrivono fenomeni di parestesia dovuta all'azione diretta anche di dosaggi molto bassi di piretroidi sulle terminazioni nervose sensoriali. La parestesia di solito insorge 0,5-2 ore dopo l'esposizione, ha un picco dopo 6 ore e generalmente scom-

pare spontaneamente nell'arco di 24 ore.^{6,20} È stata inoltre segnalata necrosi conseguente all'applicazione diretta sulla cute umana di prodotti non destinati all'uso nel cane, quali spray anti-zanzare.²¹ L'inalazione di piretroidi, di solito dovuta ad esposizione occupazionale, causa irritazione nasale e delle vie respiratorie più profonde.²⁰ Sono stati inoltre documentati casi di intossicazione sistemica per problemi sempre legati all'esposizione occupazionale oppure in seguito ad ingestione accidentale o intenzionale di prodotti di solito non per uso veterinario, con gravi sintomi neurologici, quali convulsioni e coma.^{4,22} In alcuni casi le intossicazioni hanno avuto anche esito fatale.²⁰

In ambito veterinario, nel cane, i piretroidi contenuti negli ectoparassitocidi utilizzati per la prevenzione della puntura del flebotomo, non dovrebbero causare neurotossicità quando applicati sulla cute, grazie soprattutto all'assorbimento dermico pressoché nullo ed al rapido metabolismo epatico con successiva escrezione di metaboliti coniugati nelle urine e nelle feci.^{1,10}

Nel gatto, invece, i piretroidi sono molto tossici a causa di diversi problemi, ancora non completamente chiariti, nel metabolismo epatico di queste sostanze, in particolare l'assenza dell'enzima glucuronosiltransferasi.^{1,23} I gatti si intossicano soprattutto in seguito ad esposizione ai prodotti registrati per il cane per contatto o ingestione accidentale, di conseguenza deve essere evitato anche il contatto con cani trattati, almeno fino a quando il mantello del cane resta umido, come suggerito nel foglietto illustrativo dei prodotti in formulazione spot-on. L'intossicazione da piretroidi nel gatto può essere fatale e i segni clinici, che iniziano generalmente da pochi minuti fino a 24 ore dopo l'esposizione, includono scialorrea, mi-driasi, tremori, iperestesia, atassia e convulsioni.^{7,23,24}

Va ricordato che in tutti i mammiferi, inclusi gli esseri umani, la tossicità dei piretroidi è maggiore nei soggetti giovani.^{6,24} È inoltre interessante ricordare che non sembra esserci correlazione diretta fra la quantità di piretroidi con cui il gatto è venuto in contatto e la gravità dei segni clinici, supportando quindi l'esistenza di una sensibilità individuale.^{24,25} Per maggiori informazioni sui segni clinici, la terapia e la prognosi dell'intossicazione da piretroidi nel gatto si rimanda a testi di tossicologia e farmacologia veterinaria e a pubblicazioni specifiche.^{5,6,7,24,25,26,27,28,29}

b) Quali sono gli effetti avversi di questi prodotti, in seguito all'applicazione sulla cute, riportati nel cane?

I prodotti contenenti piretroidi sono in grado di causare

prurito, di solito localizzato, eritema ed alopecia parziale nel punto di applicazione o nelle aree di frizione nel caso dei collari, come riportato nei foglietti illustrativi. La causa di queste reazioni, di solito transitorie e autolimitanti, è presumibilmente ascrivibile a reazioni da contatto, sia irritative sia d'ipersensibilità, anche se non chiaramente documentate nel cane. Nel caso di reazioni irritative da contatto è ragionevole ipotizzare che la gravità della reazione sia dose-dipendente. In caso di prurito intenso e generalizzato è consigliabile rimuovere il collare se ritenuto associato alla reazione e, comunque, lavare il cane con acqua tiepida e uno shampoo non irritante e sgrassante data la lipofilia dei piretroidi. È sconsigliato usare sia acqua fredda perché la temperatura bassa favorisce l'azione dei piretroidi sui canali del sodio sia acqua troppo calda che aumenta l'assorbimento percutaneo.^{6,24}

Fenomeni transitori e autolimitanti di parestesia, seppur difficili da documentare nel cane, potrebbero giustificare alcuni segni clinici riportati occasionalmente, quali nervosismo, ipereccitabilità e movimenti involontari degli arti.²⁵ Recentemente, sono stati inoltre descritti casi sporadici di pemfigo foliaceo, la cui patogenesi resta al mo-

mento da definire, in cani trattati con prodotti spot-on contenenti piretroidi associati ad altri principi attivi.³⁰ Nel foglietto illustrativo di diversi prodotti si segnala nel cane l'insorgenza, seppur

rara, di problemi gastroenterici, quali vomito, diarrea e scialorrea, o comportamentali e neurologici, tra cui irrequietezza, aggressività, movimenti di rotolamento, letargia, tremori, atassia e paresi. Analoghi problemi vengono riportati in seguito ad ingestione accidentale di piretroidi. Per maggiori informazioni sui segni clinici e la terapia dell'intossicazione da piretroidi si rimanda a testi di tossicologia e farmacologia veterinaria e a pubblicazioni specifiche.^{6,25,27,28}

Per ridurre il rischio di effetti avversi è raccomandabile leggere attentamente sul foglietto illustrativo le precauzioni d'uso, le avvertenze speciali, le controindicazioni e tutte le informazioni relative all'uso in certe categorie di pazienti, come femmine in gravidanza e lattazione e soggetti con problemi di salute generale.

CONCLUSIONI

Il presente articolo rappresenta l'aggiornamento sulle misure di prevenzione della LCan pubblicate in passato dai membri del Gruppo di Studio sulla Leishmaniosi Canina (GSLC):

1. Leishmaniosi canina: linee guida su diagnosi, stadiazione, terapia, monitoraggio e prevenzione. Parte III: Prevenzione.⁵⁷ Maroli M., Gradoni L., Oliva G., Castagnaro M., Crotti A., Lubas G., Paltrinieri S,

Nell'uomo e nel cane i piretroidi ad uso topico producono raramente effetti avversi, mentre nel gatto risultano molto tossici e potenzialmente fatali.

- Roura X, Zatelli A, Zini E. Veterinaria, Anno 23, n. 4, Agosto 2009.
2. Guidelines for prevention of leishmaniasis in dogs.³ Maroli M, Gradoni L, Oliva G, Castagnaro M, Crotti A, Lubas G, Paltrinieri S, Roura X, Zini E, Zatelli A. Journal of the American Veterinary Medical Association Vol 236, No. 11, 2010.

La struttura del lavoro, in forma di domande e risposte, si propone di facilitare il lavoro dei medici veterinari al momento di scegliere gli ectoparassitici per la prevenzione della LCan. In questo articolo vengono prima di tutto spiegati i meccanismi d'azione dei piretroidi di sintesi, cioè le uniche molecole con comprovata azione sui flebotomi vettori di *Leishmania infantum*, agente della LCan. In particolare ci si riferisce a *P. perniciosus*, la specie di flebotomo più comune in Italia. In secondo luogo vengono delineati i criteri di valutazione dell'efficacia dei piretroidi per la prevenzione della LCan. Si ricorda che per ottenere la registrazione i prodotti devono possedere una documentata capacità di ridurre il rischio di puntura da parte di flebotomi vettori e quindi, indirettamente, di ridurre il rischio di trasmissione di *Leishmania* con conseguente possibile sviluppo di infezione e/o malattia (leishmaniosi).

Vengono poi riportate in modo schematico, attraverso tabelle, le caratteristiche principali di quegli ectoparassitici disponibili in Italia di cui sia stata studiata l'efficacia protettiva contro la puntura dei flebotomi e/o la capacità di ridurre il rischio di trasmissione di *Leishmania* da parte dei flebotomi. La conoscenza della composizione e delle modalità di applicazione dei diversi ectoparassitici aiutano il medico veterinario a scegliere quei prodotti considerati adeguati per ogni paziente e a

raccomandarne al proprietario l'uso corretto, essenziale per garantire l'efficacia. Vengono infine fornite alcune informazioni sul metabolismo, la potenziale tossicità e gli effetti avversi dei piretroidi.

AVVERTENZA

Le informazioni raccolte in questo articolo sono frutto di un approfondito esame delle pubblicazioni scientifiche e della documentazione ufficiale disponibile, condotto dagli autori secondo criteri di obiettività ed imparzialità. Eventuali omissioni riscontrate nell'articolo sono da considerarsi del tutto involontarie. Gli autori non sono inoltre da considerare responsabili a nessun titolo della sintesi delle informazioni e/o raccomandazioni raccolte dal riassunto delle caratteristiche dei prodotti citati che sono state ricavate dalla documentazione EMA, MinSal e dal foglietto illustrativo.

Gli autori non sono altresì responsabili di qualunque errore o conseguenza negativa derivati dall'uso delle informazioni contenute in questo articolo. I richiami ai prodotti disponibili in Italia sono stati indicati in corsivo e con l'aggiunta di ® e questa modalità può non rappresentare accuratamente i diritti di registrazione ufficiale dei prodotti.

RINGRAZIAMENTI

L'attività del Gruppo di Studio sulla Leishmaniosi Canina (GSLC) è stata resa possibile grazie al supporto di HILL'S Pet Nutrition Italia (2005-2017) e di Ecuphar (2018).

NOTA DEGLI AUTORI

Alessandra Fondati, Luigi Gradoni e Michele Maroli hanno contribuito in maniera uguale alla stesura dell'articolo.

PUNTI CHIAVE

- La struttura dell'articolo, in forma di domande e risposte, si propone di facilitare il lavoro dei medici veterinari al momento di scegliere gli ectoparassitici topici per la prevenzione della leishmaniosi canina.
- L'articolo illustra i meccanismi d'azione dei piretroidi di sintesi, le sole molecole con comprovata azione sui flebotomi vettori di *Leishmania*.
- Sono delineati i criteri di valutazione dell'efficacia dei piretroidi per la prevenzione della leishmaniosi canina.
- Sono riportate in modo schematico, attraverso tabelle, le caratteristiche principali dei presidi disponibili in Italia di cui sia stata studiata l'efficacia protettiva contro la puntura dei flebotomi e/o la capacità di ridurre il rischio di trasmissione di *Leishmania* da parte dei flebotomi.
- Sono fornite informazioni sul metabolismo, la potenziale tossicità e gli effetti avversi dei piretroidi.

Leishmaniasis prevention: what should be known before recommending a topical product against sand fly bites in dogs?

Summary

In this paper, topical ectoparasiticides currently available in Italy useful for protection of dogs against sand-fly bites and prevention of Leishmania transmission have been covered. The present paper provides veterinary practitioners operating in the field of prevention of canine leishmaniasis with scientific information and guidance relative to: i) active ingredients and modes of action of these ectoparasiticides, ii) criteria for the efficacy evaluation, iii) available products, iv) their application, and v) potential toxicity and adverse effects.

BIBLIOGRAFIA

- Pfister K, Armstrong R. Systemically and cutaneously distributed ectoparasiticides: a review of the efficacy against ticks and fleas on dogs. *Parasites & Vectors* 9:436, 2016.
- Maroli M, Feliciangeli MD, Bichaud L et al. Phlebotomine sandflies and the spreading of leishmaniasis and other diseases of public health concern. *Medical and Veterinary Entomology* 27:123-147, 2013.
- Maroli M, Gradoni L, Oliva G et al. Guidelines for prevention of leishmaniasis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 236(11):1200-1206, 2010.
- Centers for Disease Control and Prevention. Acute illnesses associated with insecticides used to control bed bugs - seven states, 2003-2010. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 60:1269-1274, 2011.
- Martin A, Campbell A. Permethrin toxicity in cats. *Veterinary Records* 147(22):639, 2000.
- Anadón A, Martínez-Larrañaga MR, Martínez MA. Use and abuse of pyrethrins and synthetic pyrethroids in veterinary medicine. *Veterinary Journal* 182:7-20, 2009.
- Malik R, Ward MP, Seavers A et al. Permethrin spot-on intoxication of cats. Literature review and survey of veterinary practitioners in Australia. *Journal of Feline Medicine & Surgery* 12:5-14, 2010.
- Niang el HA, Konaté L, Diallo M et al. Patterns of insecticide resistance and knock down resistance (kdr) in malaria vectors *An. arabiensis*, *An. coluzzii* and *An. gambiae* from sympatric areas in Senegal. *Parasites & Vectors* 9:71, 2016.
- Gradoni L. The diagnosis of canine leishmaniasis. In: *Canine Leishmaniasis: moving towards a solution*. Proceedings of the Second International Canine Leishmaniasis Forum, Seville, Spain, 2002 (R. Killick-Kendrick ed.), Intervet International, Boxmeer, pp. 7-14, 2002.
- Lüssenhop J, Stahl J, Wolken S et al. Distribution of permethrin in hair and stratum corneum after topical administration of four different formulations in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 35(2):206-208, 2012.
- Wylie CE, Carbonell-Antoñanzas M, Aiassa E et al. A systematic review of the efficacy of prophylactic control measures for naturally occurring canine leishmaniasis. Part II: topically applied insecticide treatments and prophylactic medications. *Preventive Veterinary Medicine* 117(1):19-27, 2014.
- Miró G, Petersen C, Cardoso L et al. Novel Areas for Prevention and Control of Canine Leishmaniasis (*Trends in Parasitology* 33, 718-730; 2017). *Trends in Parasitology* Nov 23, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pt.2017.11.003>
- European Medicines Agency Guidelines. Demonstration of efficacy of ectoparasiticides, 7AE17a. 1994. (www.ema.europa.eu/ema/)
- WHO/HTM/NTD/WHOPES/2009.4 - Guidelines for efficacy testing of mosquito repellents for human skin, 1-30, 2009.
- Marchiondo AA, Holdsworth PA, Fourie LJ et al. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology. Second edition: Guidelines for evaluating the efficacy of parasiticides for the treatment, prevention and control of flea and tick infestations on dogs and cats. *Veterinary Parasitology* 194:84-97, 2013.
- Frenais R, Flochlay-Sigognault A, Milon-Harnois G. Anti-feeding efficacy of Activyl® Tick Plus topical treatment of dogs against *Phlebotomus perniciosus*. *Parasites & Vectors* 7:217, 2014.
- Varloud M, Hodgkins E, Kochanowski R. Assessment of the influence of weekly shampooing of dogs on acaricidal efficacy of a dinotefuran-permethrin-pyriproxyfen topical ectoparasiticide. *Veterinary Dermatology* 26:300, 2015 (abstract)
- Goyena E, Pérez-Cutillas P, Chitimia L et al. A cross-sectional study of the impact of regular use of insecticides in dogs on Canine Leishmaniasis seroprevalence in southeast Spain. *Preventive Veterinary Medicine* 124:78-84, 2016.
- Alten B, Maia C, Afonso MO, et al. Seasonal dynamics of phlebotomine sand fly species proven vectors of Mediterranean leishmaniasis caused by *Leishmania infantum*. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 10:e0004458, 2016.
- Bradberry SM, Cage SA, Proudfoot AT et al. Poisoning due to pyrethroids. *Toxicological Reviews* 24(2):93-106, 2005.
- Botnariu G, Birsan C, Podoleanu C et al. Skin necrosis caused by prallethrin-A worldwide used insecticide. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 43:103-104, 2016.
- Giampreti A, Lampati L, Chidini G et al. Recurrent tonic-clonic seizures and coma due to ingestion of Type I pyrethroids in a 19-month-old patient. *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.)* 51:497-500, 2013.
- Linnett P-J. Permethrin toxicosis in cats. *Australian Veterinary Journal* 86:32-35, 2008.
- Boland LA, Angles JM. Feline permethrin toxicity: retrospective study of 42 cases. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 12:61-71, 2010.
- Wismer T, Means C. Toxicology of newer insecticides in small animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 42:335-347, 2012.
- Dymond NL, Swift IM. Permethrin toxicity in cats: a retrospective study of 20 cases. *Australian Veterinary Journal* 86(6):219-223, 2008.
- Gupta RC. *Veterinary Toxicology. Basic and Clinical Principles*. Cambridge: Elsevier Academic Press 2012 pp. 591-595.
- Riviere JE, Papich MG. *Veterinary Pharmacology & Therapeutics*. Ames: Wiley-Blackwell, 2009, pp. 1192-1195.
- Peacock RE, Hosgood G, Swindells KL, Smart L. A randomized, controlled clinical trial of intravenous lipid emulsion as an adjunctive treatment for permethrin toxicosis in cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care (San Antonio)* 25:597-605, 2015.
- Bizikova P, Moriello KA, Linder KE, et al. Dinotefuran/pyriproxyfen/permethrin pemphigus-like drug reaction in three dogs. *Veterinary Dermatology* 26:206-208, e45-6, 2015.
- Miró G, Gálvez R, Mateo M et al. Evaluation of the efficacy of a topically administered combination of imidacloprid and permethrin against *Phlebotomus perniciosus* in dog. *Veterinary Parasitology* 143:375-379, 2007.
- Franc M, Liénard E, Jacquet P et al. Efficacy of a new combination of fipronil and permethrin (Effitix®) against *Phlebotomus perniciosus* in dogs. *Veterinary Parasitology* 212:156-60, 2015.
- Molina R, Lohse JM, Nieto J. Evaluation of a topical solution containing 65% permethrin against the sandfly (*Phlebotomus perniciosus*) in dogs. *Veterinary Therapeutics* 2:261-267, 2001.
- Molina R, Espinosa-Góngora C, Gálvez R, et al. Efficacy of 65% permethrin applied to dogs as a spot-on against *Phlebotomus perniciosus*. *Veterinary Parasitology* 187:529-33, 2012.
- Dumont P, Fankhauser B, Bouhsira E et al. Repellent and insecticidal efficacy of a new combination of fipronil and permethrin against the main vector of canine leishmaniasis in Europe (*Phlebotomus perniciosus*). *Parasites & Vectors* 8:531-549, 2015.
- Liénard E, Bouhsira E, Jacquet P et al. Efficacy of dinotefuran, permethrin and pyriproxyfen combination spot-on on dogs against *Phle-*

- botomus perniciosus and Ctenocephalides canis. Parasitology Research 112:3799-805, 2013.
37. Killick-Kendrick R, Killick-Kendrick M, Focheux C et al. Protection of dogs from bites of phlebotomine sandflies by deltamethrin collars for control of canine leishmaniasis. Medical and Veterinary Entomology 11:105-111, 1997.
 38. Lucientes J. Laboratory observations on the protection of dogs from the bites of Phlebotomus perniciosus with Scalibor® Protector Bands: preliminary results. In: Killick-Kendrick R (Ed.). Canine Leishmaniasis: an update. Wiesbaden: Hoechst Roussel Vet 92-94,1999.
 39. Halbing P, Hodjati MH, Mazloumi-Gavvani AS et al. Further evidence that deltamethrin-impregnated collars protect domestic dogs from sandfly bites. Medical and Veterinary Entomology 14:223-226, 2000.
 40. Mercier P, Jasmin P, Sanquer A. Prevention of sandfly attack by topical application of a permethrin/pyriproxyfen combination on dogs. Veterinary Therapeutics 4:309-316, 2003.
 41. Molina R, Miro G, Galvez R et al. Evaluation of a spray of permethrin and pyriproxyfen for the protection of dogs against Phlebotomus perniciosus. Veterinary Record 159:206-209, 2006.
 42. Asher F, Alves-Pires C, Campos C et al. Protective effect of a permethrin + pyriproxyfen spray against Phlebotomus perniciosus bite. Proceedings of IX International Congress of Parasitology, Japan August 24-28 1998. Monduzzi Editore, 1039-1042, 1998.
 43. Otranto D, Paradies P, Lia RP et al. Efficacy of a combination of 10% imidacloprid/50% permethrin for the prevention of leishmaniasis in kennel dogs in an endemic area. Veterinary Parasitology 144:270-208, 2007.
 44. Otranto D, de Caprariis D, Lia RP et al. Prevention of endemic canine vector-borne diseases using imidacloprid 10% and permethrin 50% in young dogs: a longitudinal field study. Veterinary Parasitology 172:323-332, 2010.
 45. Giffoni JH, de Almeida CEC, dos Santos SO et al. Evaluation of 65% permethrin spot-on for prevention of canine visceral leishmaniasis: effect on disease prevalence and the vectors (Diptera: Psychodidae) in a hyperendemic area. Veterinary Therapeutics 3:485-492, 2002.
 46. Papadopoulos E, Angelou A, Diakou A et al. Five-month serological monitoring to assess the effectiveness of permethrin/fipronil (Frontline Tri-Act®) spot-on in reducing the transmission of Leishmania infantum in dogs. Veterinary Parasitology 7:48-53, 2017.
 47. Maroli M, Mizzoni V, Siragusa C et al. Evidence for an impact on the incidence of canine leishmaniasis by the mass use of deltamethrin-impregnated dog collars in southern Italy. Medical and Veterinary Entomology 15:358-363, 2001.
 48. Mazloumi Gavvani AS, Hodjati MH, Mohite H et al. Effect of insecticide-impregnated dog collars on incidence of zoonotic visceral leishmaniasis in Iranian children: a matched-cluster randomised trial. Lancet 360:374-379, 2002.
 49. Foglia Manzillo V, Oliva G, Pagano A et al. Deltamethrin-impregnated collars for the control of canine leishmaniasis: evaluation of the protective effect and influence on the clinical outcome of Leishmania infection in kennel stray dogs. Veterinary Parasitology 142:142-145, 2006.
 50. Ferroglio E, Poggi M, Trisciungio A. Evaluation of 65% permethrin spot-on and deltamethrin-impregnated collars for canine Leishmania infantum infection prevention. Zoonoses Public Health 55:145-148, 2008.
 51. Aoun K, Chouih E, Boufaden I et al. [Efficacy of Deltamethrine-impregnated collars Scalibor in the prevention of canine leishmaniasis in the area of Tunisia]. [Article in French] Archives Institut Pasteur Tunis 85(1-4):63-68, 2008.
 52. Davoust B, Roqueplo C, Parzy D et al. A twenty-year follow-up of canine leishmaniasis in three military kennels in southeastern France. Parasites & Vectors 6:323, 2013.
 53. Reithinger R, Teodoro U, Davies CR Topical insecticide treatments to protect dogs from sand fly vectors of leishmaniasis. Emerging Infectious Diseases 7: 872-876, 2001
 54. Otranto D, Dantas-Torres F, de Caprariis D et al. Prevention of canine leishmaniasis in a hyper-endemic area using a combination of 10% imidacloprid/4.5% flumethrin. PLoS One 8:e56374, 2013.
 55. Brianti E, Gaglio G, Napoli E et al. Efficacy of a slow-release imidacloprid (10%)/flumethrin (4.5%) collar for the prevention of canine leishmaniasis. Parasites & Vectors 7:327, 2014.
 56. Brianti E, Napoli E, Gaglio G et al. Field evaluation of two different treatment approaches and their ability to control fleas and prevent canine leishmaniasis in a highly endemic area. PLoS Neglected Tropical Diseases 10:e0004987, 2016.
 57. Maroli M, Gradoni L, Oliva G et al. Leishmaniosi canina: linee guida su diagnosi, stadiazione, terapia, monitoraggio e prevenzione. Parte III: Prevenzione. Veterinaria, 23(4):19-26, 2009



CASA EDITRICE E SOCIETÀ DI DISTRIBUZIONE

Editoria Scientifica



GOUGH-THOMAS-O'NEILL

Breed predispositions to disease in dogs and cats

3ª ed., 398 pagg., 0 ill., John Wiley & Sons, Aprile 2018

Codice Articolo: GENET21

ISBN: 9781119225546

Listino euro 55,05

Scontato Soci ass. fed. ANMVI euro 47,00



CHITTY - MONKS

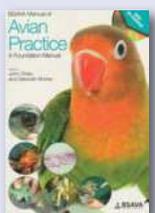
BSAVA Manual of Avian Practice

1ª ed., 462 pagg., 1500 ill., BSAVA Publishing, Aprile 2018

Codice Articolo: ANESO270 ISBN: 9781905319817

Listino euro 92,89

Scontato Soci ass. fed. ANMVI euro 79,00



Per ordinare: www.evsnl.it/distribuzione - Fax: 0372-457091 - E-mail: editoria@evsnl.it