

Valutazione dell'efficacia di una formulazione a base di fluralaner per il trattamento della demodicosi generalizzata: studio aperto non controllato su 30 cani



La demodicosi è una malattia parassitaria cutanea dovuta ad un'incontrollata replicazione di acari appartenenti al genere *Demodex* spp: particolari condizioni (predisposizioni di razza, sistema immunitario inefficiente, malattie debilitanti, uso di farmaci immunosoppressori) favoriscono la proliferazione dell'acaro con conseguenti manifestazioni dermatologiche caratterizzate da quadri clinici differenti. È riportato che il fluralaner (Bravecto® MSD Animal Health), appartenente alla classe delle isossazoline e registrato come antiparassitario efficace nei confronti di pulci e zecche, possa avere un ruolo nella terapia delle acariasi indotte da *Demodex canis*. Lo scopo di questo studio clinico aperto non controllato è quello di valutare l'efficacia clinica di fluralaner in cani affetti da demodicosi generalizzata complicata da infezione batterica secondaria e non, dopo una singola somministrazione orale a cadenza trimestrale. Sono stati arruolati 30 cani affetti da demodicosi generalizzata. Il primo campionamento diagnostico è stato effettuato al giorno 0: al paziente positivo per la ricerca di *Demodex* ed in linea con i criteri di inclusione, è stato somministrato fluralaner (25-56 mg/kg a seconda del peso, in una singola somministrazione orale). Nei giorni 30, 60, 90 sono stati eseguiti i campionamenti di controllo. Dopo 30 giorni dalla somministrazione orale di fluralaner 3 soggetti si erano già negativizzati, ovvero la ricerca microscopica di *Demodex canis* da campionamenti cutanei multipli è risultata negativa; a 90 giorni post trattamento 28 cani su 30 non risultano più positivi alla ricerca di *Demodex*. Sulla base di questo studio clinico il fluralaner, in una singola somministrazione orale alla dose di 25-56 mg/kg, ha mostrato un'ottima efficacia nei confronti della demodicosi canina generalizzata, portando a risoluzione sia parassitologica che clinica in quasi tutti i soggetti.

Massimo Beccati ¹
Med Vet, PhD,
specializzazione
in patologie
dei piccoli animali:
ind Dermatologico
Master II° livello
immunologia
pediatrica,
Vetmanager FCC

Patrizia Pandolfi ^{2*}
Med Vet

Ricevuto: 25/09/2017 - Accettato: 07/05/2018

¹ Centro Medico Veterinario Adda - Capriate (BG)
² Ambulatorio Veterinario - Dott.ssa Patrizia Pandolfi
Filottrano (AN)

A questo studio è stata assegnata la Borsa Sidev 2015 ed i risultati sono stati presentati durante la giornata Sidev "Malattie del follicolo pilifero del cane e del gatto: casi clinici" 26 marzo 2017, Cremona

*Corresponding Author (patrizia.pa7725@gmail.com)

Nessun conflitto d'interesse da dichiarare.

INTRODUZIONE

La demodicosi è una malattia parassitaria sostenuta da acari appartenenti alla famiglia Demodicidae considerati, nei mammiferi sani, normali componenti del microbioma cutaneo¹. Sulla cute del cane gli acari del genere *Demodex* risiedono nei follicoli piliferi e/o dotti sebacei e la trasmissione avviene per contatto diretto dalla madre ai cuccioli durante i primi giorni di vita². La scoperta di questo parassita risale alla fine del XIX secolo: allora una sola specie era stata riconosciuta, *Demodex canis*³. Successivamente sono state descritte altre due specie: *Demodex injai*, che comunemente risiede nei dotti sebacei, morfologicamente e geneticamente differente rispetto a *Demodex canis*, caratterizzato da un addome (podosoma) allungato, e *Demodex cornei* abitante dello strato corneo superficiale^{4,5}, con addome più corto rispetto a *Demodex canis*, variante morfologica di quest'ultimo⁶. Alla base dell'elevata replicazione e quindi del passaggio da acaro commensale a patogeno si suppone ci sia un'alterata regolazione del sistema immunitario; predi-

Un disturbo della regolazione del sistema immunitario è alla base del passaggio del *Demodex* dallo stato di commensale allo stato di patogeno.

sposizioni di razza e disfunzioni del sistema immunitario stesso indotte da malattie sistemiche e/o terapie immunosoppressive, sono considerate le principali cause dell'incontrollata replicazione dell'acaro il quale, moltiplicandosi a dismisura, infarcisce il follicolo dando così inizio alla cascata di reazioni che porteranno ai diversi quadri patologici². Il controllo della popolazione parassitaria e, quindi, la regressione dell'infestazione, dipenderebbe direttamente da un sistema immunitario efficiente seppur alcuni studi sui cani abbiano suggerito che l'immunosoppressione rappresenti in realtà non la causa ma la conseguenza della malattia, condizione che spie-

gherebbe anche perché non tutti i cani immunodepressi necessariamente sviluppano la demodicosi^{7,8}.

La demodicosi canina è una malattia cutanea infiammatoria che, in base all'estensione delle lesioni viene comunemente classificata in forma localizzata e forma generalizzata, anche se le definizioni non sono univoche. La demodicosi localizzata (Fig. 1) è caratterizzata da aree alopeciche focali di numero inferiore a cinque e di diametro inferiore a 2,5 cm, coinvolge in genere il muso e gli arti e ha una prognosi favorevole, infatti nella maggior parte dei casi si risolve spontaneamente in 6-8 settimane senza alcuna terapia acaricida; l'utilizzo di antisettici topici è utile nel prevenire infezioni batteriche secondarie¹. Nella demodicosi generalizzata (Fig. 2) si osservano invece più di 5 lesioni cutanee multifocali, di diametro maggiore a 2,5 cm e almeno cinque aree corporee colpite, oppure si ha il coinvolgimento di un'intera regione del corpo o della regione podale (c.d. pododemodicosi)⁹ (Fig. 3). Alcune pubblicazioni hanno suggerito in maniera più semplificata che la presenza di meno di 6 lesioni sia sinonimo della forma localizzata, mentre lesioni in numero da 6 a 12 siano indicative della forma generalizzata: particolare attenzione va posta nei confronti dell'evoluzione dei segni clinici del gruppo intermedio (5-7 lesioni)⁹. La classificazione in base all'età in cui si manifestano i segni clinici distingue la demodicosi in una forma ad insorgenza giovanile e una forma ad insorgenza adulta. La forma giovanile viene definita tale in cani fino a 18 mesi di età, fattori predisponenti sembrano essere alcune razze che presentano un'ereditarietà autosomica recessiva (Bouledogue francese, Shar-pei, American Staffordshire terrier, ecc.) o patologie debilitanti tipiche della giovane età, come le endoparassitosi e la malnutrizione^{10,11,12}. Nella demodicosi che insorge in età adulta le lesioni appaiono per la prima volta dopo i 4 anni di età⁹: il sistema immunitario del soggetto toglie e controlla la popolazione di acari fisiologicamente



Figura 1 - Demodicosi localizzata sul muso di un cane giovane.



Figura 2 - Demodicosi generalizzata.

presenti sulla cute fino a quel momento quando per una sua incompetenza¹⁰, causata da patologie debilitanti, endocrine, neoplastiche, autoimmuni, o ancora da squilibri ormonali piuttosto che alterazioni della struttura biochimica della cute¹¹, permette una proliferazione incontrollata degli acari e la conseguente manifestazione dei segni clinici. Tutte quelle forme di demodicosi generalizzata diagnosticate dai 18 mesi ai 4 anni, sono probabilmente forme giovanili non autolimitanti, non riconosciute e non trattate per tempo, che si sono quindi protratte per mesi o anni con peggioramento della sintomatologia clinica. I segni clinici caratteristici di demodicosi generalizzata sono molto variabili: sono rappresentati da lesioni alopeciche focali o multifocali, da non pruriginose a molto pruriginose, accompagnate da eritema, scaglie e comedoni. Sono frequenti le infezioni batteriche secondarie con comparsa di papule, pustole, collaretti epidermici, croste, prurito e dolore. Le gravi infezioni secondarie possono associarsi a linfadenopatia, febbre e depressione¹. Nelle localizzazioni podali è frequente riscontrare eritema dell'area volare dell'estremità degli arti, noduli interdigitali e tragitti fistolosi con dolore e zoppia⁹.

La diagnosi si basa sull'esecuzione del raschiato cutaneo profondo che permette di osservare il parassita adulto, le sue forme immature e le sue uova al microscopio (Fig. 4). Per aumentare la possibilità di campionare i parassiti è importante eseguire raschiati multipli in diverse aree lesionate. Un'altra metodica diagnostica utilizzabile è rappresentata dall'esame microscopico del pelo e, in corso di gravi infestazioni, è possibile visualizzare i parassiti anche mediante l'esame microscopico del materiale raccolto con nastro adesivo trasparente. In alcuni casi l'esame citopatologico del contenuto di una pustola può permettere la diagnosi di demodicosi evidenziando a fresco i corpi non colorati di *Demodex*.

Sebbene gli acari del genere *Demodex* facciano parte del normale microbioma, è difficile reperirli in campionature di cute sana: il rinvenimento di un numero superiore ad un acaro per campo microscopico 10x è da considerarsi fortemente suggestivo di patologia e dovrebbe stimolare la ricerca del parassita in altre sedi¹³.

La terapia della demodicosi è stata ampiamente trattata in diversi studi, revisioni e linee guida^{8,12,14}. La forma localizzata nella maggior parte dei casi si risolve spontaneamente in 3-8 settimane e non necessita di terapia ad eccezione di quella antisettica locale allo scopo di prevenire o trattare infezioni batteriche secondarie⁸. La demodicosi generalizzata necessita, vicever-



Figura 3 - Demodicosi generalizzata focalizzata agli arti anteriori.

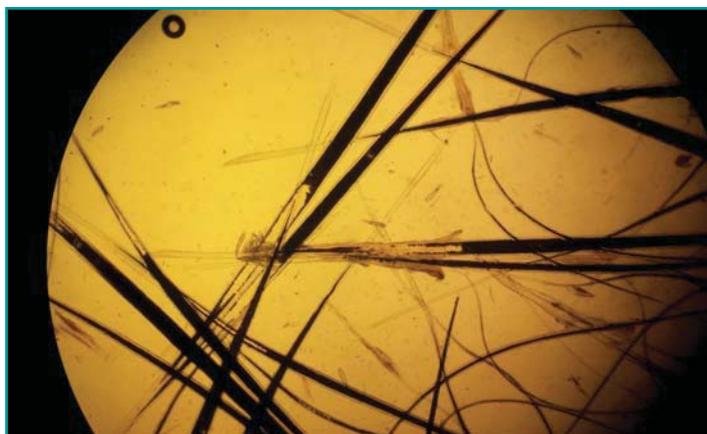


Figura 4 - *Demodex canis*: immagine microscopica 10X.

sa, di una terapia specifica acaricida: attualmente in Italia le molecole registrate per il trattamento della demodicosi canina includono l'amitraz, la milbemicina ossima e la moxidectina. L'amitraz è stata la prima molecola registrata per il trattamento della demodicosi canina e ha rappresentato la terapia di elezione per più di vent'anni. Il trattamento è topico mediante spugnature ed è registrato per applicazioni ad una concentrazione dello 0,025%.

La milbemicina ossima è utilizzata alla posologia di 0,5-2,2 mg/kg al giorno per via orale. La moxidectina

è registrata per la terapia della demodicosi canina come prodotto spot-on in associazione con imidacloprid^{1,12,14}. Esistono inoltre numerosi protocolli alternativi che utilizzano molecole appartenenti alla famiglia dei lattoni macrociclici non registrate per il trattamento della demodicosi canina come l'ivermectina iniettabile, la doramectina e la moxidectina iniettabile^{1,12,14}.

Le vecchie terapie prevedevano trattamenti di lunga durata e non sempre erano risolutive oltre a non essere scevre da effetti collaterali.

Da qualche anno è stata introdotta in veterinaria una nuova classe di molecole ad attività parassitocida, appartenente alla famiglia delle isossazoline: tra di esse, prima fra tutte in Italia, il fluralaner (Bravecto® MSD Animal Health Italia), molecola registrata per il trattamento delle infestazioni da zecche e pulci con somministrazione orale trimestrale.

Il fluralaner è un antagonista non competitivo del GABA (acido gamma-aminobutirrico) molto più selettivo per i recettori del GABA di pulci e zecche che non per quelli dei mammiferi, uomo compreso. Il fluralaner si

Il fluralaner sembra essere una molecola efficace nel trattamento della demodicosi generalizzata.

lega ai canali del cloro nelle cellule nervose e muscolari bloccando la trasmissione dei segnali neuronali con conseguente paralisi e morte dei parassiti¹⁵. Poiché l'affinità di legame del fluralaner ai recettori GABA degli invertebrati è molto più alta di quella nei vertebrati, questa molecola risulta avere una tossicità nei mammiferi molto bassa. Il fluralaner condivide inoltre con il fipronil lo stesso target di legame (il canale del cloro GABA dipendente): è stato dimostrato che i siti di legame di fluralaner e fipronil a livello del GABA sono diversi ed indipendenti per cui qualora si svilup-

pi negli animali una resistenza al fipronil, questa non può manifestarsi nei confronti del fluralaner¹⁶.

Somministrato per via orale il fluralaner raggiunge la sua massima concentrazione nel sangue entro 24 ore con un tempo di emivita di 12-15 giorni: la biodisponibilità è maggiore se somministrato con il pasto¹⁷. Si distribuisce principalmente a livello di tessuto adiposo e successivamente nel fegato, nel rene e nei muscoli, sulla cute e per contiguità sul pelo. L'escrezione avviene in forma immodificata attraverso le feci, meno dello 0,01% è escreto con le urine ad indicare che l'escrezione urinaria gioca un ruolo marginale. Gli effetti collaterali sono rari, e quando presenti, sono rappresentati da vomito, inappetenza, prurito, alopecia, diarrea, letargia, polidipsia.

La peculiare attività acaricida evidenziata in diversi studi ha fatto sì che tale molecola potesse rendersi utile nel controllo della demodicosi generalizzata canina. A tale proposito Fourier *et al.*, nel 2015, hanno condotto una prova clinica comparando l'efficacia della somministrazione orale di fluralaner con quella dell'associazione imidacloprid 10 mg/kg - moxidectina 25 mg/kg spot on, concludendo sulla buona efficacia di fluralaner nel trattamento della demodicosi generalizzata¹⁸. Tecza e colleghi hanno riportato un'ampia casistica condotta risaltandone l'efficacia clinica e antiparassitaria¹⁹. Scopo di questo studio è valutare l'efficacia di una singola somministrazione orale di fluralaner nel

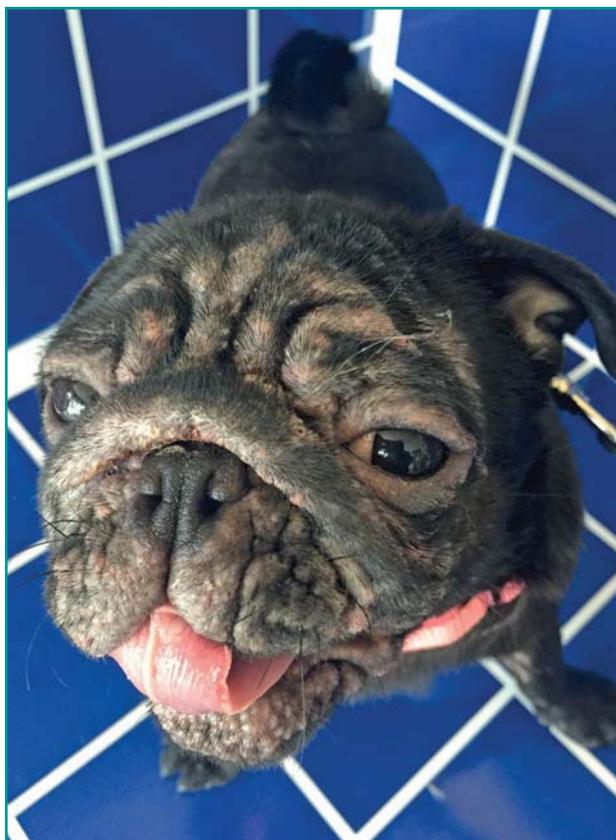


Figura 5A - Carlino prima della terapia.

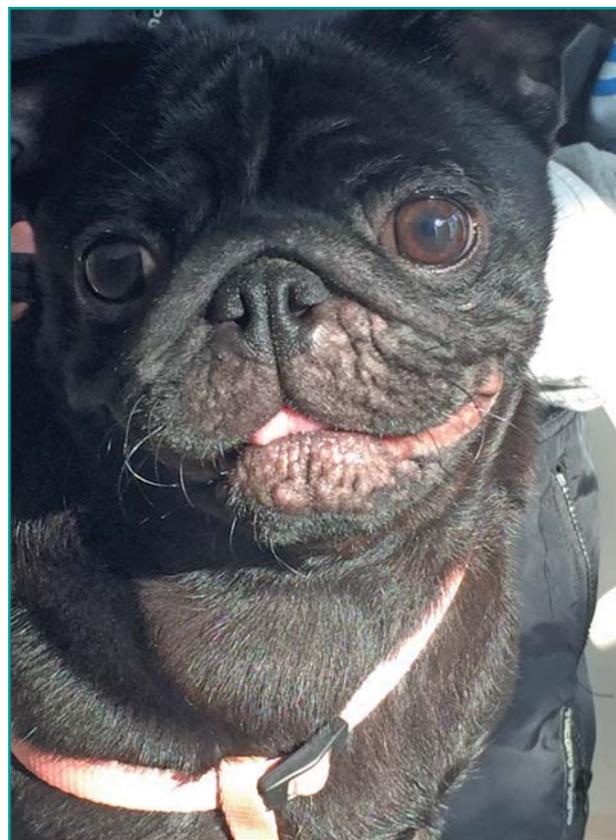


Figura 5B - Carlino dopo terapia.

trattamento della demodicosi generalizzata canina sostenuta da *Demodex canis*.

MATERIALI E METODI

Questo studio è stato condotto nel rispetto e nell'osservazione della salute animale secondo la normativa vigente. Tutti i cani arruolati appartenevano a proprietari privati a cui è stato richiesto il consenso informato per l'inclusione nello studio. Sono stati inclusi 30 cani, di entrambi i sessi, sterilizzati e non, con un'età compresa tra i 5 mesi ed i 14 anni che presentavano lesioni dermatologiche riferibili a demodicosi generalizzata in tutte le sue forme cliniche. Quei soggetti che presentavano una demodicosi generalizzata complicata da sovrainfezioni batteriche sono stati inclusi nello studio. Sono stati esclusi quei soggetti che al momento della visita erano in terapia con glucocorticoidi, ciclosporina e antineoplastici.

Il materiale da visualizzare al microscopio per la ricerca di *Demodex canis* è stato ottenuto da 5 aree del corpo lesionate e per ogni area sono stati eseguiti 5 campionamenti: il materiale è stato ottenuto attraverso raschiati cutanei profondi multipli, strappamento del pelo ed essudato raccolto da pustole, qualora presenti. La diagnosi di demodicosi è stata effettuata mediante il rinvenimento microscopico di adulti, forme immature e uova di *Demodex canis*.

Dopo 3 mesi dal trattamento i soggetti affetti da demodicosi, seppur abbiano mostrato un miglioramento clinico, albergavano ancora acari vivi a livello interdigitale.

Tutti i soggetti risultati positivi alla ricerca microscopica dell'acaro sono stati trattati per via orale con fluralaner (Bravecto® MSD Animal Health Italia) ad un dosaggio basato sul peso corporeo, compreso tra i 25 mg/kg e i 56 mg/kg in un'unica somministrazione effettuata direttamente dal veterinario. Quei soggetti che presentavano un'infezione batterica secondaria sono stati trattati con amoxicillina e acido clavulanico (25 mg/kg bid) per almeno 21 giorni. I controlli clinici e parassitologici sono stati programmati a 30, 60 e 90 giorni post trattamento: durante gli stessi sono stati eseguiti campionamenti multipli dalle stesse aree cutanee da cui era stato raccolto il materiale diagnostico al momento dell'inclusione nello studio.

RISULTATI

A seguito del trattamento con una singola somministrazione orale di fluralaner si è potuto osservare un evidente e rapido miglioramento del quadro clinico in tutti i soggetti trattati (Tab. 1-2): a 30 giorni dalla som-

ministrazione orale di fluralaner 3 cani sono risultati negativi alla ricerca di *Demodex canis*, in 22 cani erano presenti acari vivi, mentre nei restanti 5 cani gli acari erano morti. A 60 giorni 16 cani risultavano negativi per la ricerca di *Demodex canis* e in 12 dei 14 soggetti ancora positivi si riscontrava la presenza di soli acari morti. A 90 giorni dalla somministrazione del farmaco 28

Tabella 1 - Principali lesioni dermatologiche evidenziate al giorno 0, 30, 60 e 90

	GIORNO 0	GIORNO 30	GIORNO 60	GIORNO 90
cane 1	ABCE	ABC	A	/
cane 2	ABE	ABE	AB	A
cane 3	A	A	/	/
cane 4	DA	A	A	/
cane 5	AC	AC	A	/
cane 6	AC	A	/	/
cane 7	A	A	/	/
cane 8	AC	AC	/	/
cane 9	A	/	/	/
cane 10	A	/	/	/
cane 11	AD	A	/	/
cane 12	ABCE	AB	B	B
cane 13	A	/	/	/
cane 14	AD	A	/	/
cane 15	AD	AD	A	/
cane 16	AD	A	A	/
cane 17	AE	AE	AE	A
cane 18	A	A	/	/
cane 19	AD	AD	/	/
cane 20	AC	A	A	/
cane 21	AB	AB	A	/
cane 22	A	A	/	/
cane 23	ABC	ABC	AB	/
cane 24	ABCE	ABCE	AB	/
cane 25	ABCE	ABE	A	B
cane 26	AE	AE	A	/
cane 27	AC	AB	A	/
cane 28	AC	AC	A	/
cane 29	A	A	/	/
cane 30	AB	A	/	/

A: alopecia multifocale; B: scaglie e croste; C: eritema e prurito; D: comedoni; E: pustole e collaretti epidermici; /: nessuna lesione.

Tabella 2 - Positività parassitologica per il rilevamento di *Demodex canis* a 30, 60 e 90 giorni

	Cani positivi per la ricerca di acari	Cani positivi per la ricerca degli acari vivi	Cani positivi per la ricerca degli acari morti	Cani negativi per la ricerca degli acari
Giorno 0	30/30	30/30	0/30	0/30
Giorno 30	27/30	22/27	5/27	3/30
Giorno 60	14/30	2/14	12/14	16/30
Giorno 90	2/30	2/30	0/30	28/30



Figura 6A - Collie prima della terapia.



Figura 6B - Collie dopo la terapia.

soggetti sono risultati negativi per la ricerca di *Demodex* con completa risoluzione dei segni clinici. (Fig. 5 a-b, Fig. 6 a-b). In due soggetti, entrambi con demodicosi a localizzazione podale, a 90 giorni si riscontrava ancora la presenza di acari vivi per cui si è resa necessaria una ulteriore somministrazione di fluralaner per raggiungere la negativizzazione parassitologica, rispettivamente al 4° e 5° mese dal primo trattamento.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

La demodicosi canina generalizzata è una malattia spesso frustrante per il medico veterinario, in quanto i protocolli terapeutici ad oggi registrati non risultano privi di potenziali effetti collaterali per il paziente, ri-

chiedono impegno e *compliance* da parte del proprietario e spesso necessitano di diversi mesi di somministrazione/applicazione per portare a risoluzione clinica e parassitologica. L'utilizzo *off label* delle diverse isossazoline^{18,20,21,22} fa ben sperare riguardo il futuro della terapia della demodicosi. Dai risultati di questo studio il fluralaner si è dimostrato un farmaco efficace nel trattamento della demodicosi generalizzata; una singola somministrazione orale al dosaggio di 25-56 mg/kg è stata in grado di arrestare la replicazione dell'acaro eliminando le infestazioni massive sostenute da *Demodex* già dopo i primi 30 giorni e riducendo significativamente l'evoluzione delle lesioni primarie e secondarie. Dopo 90 giorni dalla somministrazione il

93,3% dei soggetti si era negativizzato parassitologicamente mostrando una completa scomparsa dei segni clinici associati alla demodicosi generalizzata. Due cani (6,7%), entrambi affetti da demodicosi a localizzazione podale risultavano ancora positivi alla ricerca di *Demodex canis* al 90° giorno, nonostante si fosse registrato un miglioramento clinico rappresentato da una riduzione dell'eritema non associato alla definitiva scomparsa delle pustole. Non sono stati evidenziati effetti collaterali di alcun genere e, grazie all'elevata palatabilità,

il prodotto si è dimostrato di facile somministrazione garantendo la *compliance* del paziente e quindi la buona riuscita della terapia. Si rendono necessari ulteriori studi con follow up fino a 12 mesi al fine di poter valutare se un'unica somministrazione di fluralaner possa essere sufficiente per la risoluzione a lungo termine della parassitosi senza ricadute. Sarebbe inoltre di grande interesse indagare quali sono stati i meccanismi fisio-patogenetici che hanno impedito la risoluzione dei 2 casi affetti da demodicosi podale.

PUNTI CHIAVE

- La demodicosi canina è una malattia cutanea infiammatoria sostenuta da acari appartenenti alla famiglia Demodicidae normali abitanti della microflora cutanea.
- L'integrità del sistema immunitario gioca un ruolo fondamentale nel tenere sotto controllo *Demodex*, comune abitante del microbioma cutaneo.
- Fino a qualche anno fa le terapie disponibili prevedevano trattamenti di alcuni mesi non sempre risolutivi.
- Il fluralaner si prospetta una valida alternativa alle terapie preesistenti offrendo con un'unica somministrazione orale un'elevata efficacia nel ridurre le infestazioni da *Demodex* spp.

Evaluation of the efficacy of a fluralaner-based formulation for the treatment of generalised demodicosis: a uncontrolled-open study of 30 dogs

Summary

Demodicosis is a parasitic skin disease caused by several species of mites belonging to the genus Demodex spp. There is a huge proliferation of mites in specific condition resulting in the manifestation of the disease characterized by different clinical frameworks. The purpose of this uncontrolled open clinical trial was to assess clinical efficacy of fluralaner in dogs with generalized demodicosis after single oral administration. 30 dogs affected by generalized demodicosis have been enrolled. The first diagnostic sampling was carried out at day 0: to the positive patient for Demodex research and in line with inclusion criteria, fluralaner (25-50 mg/kg depending on weight) was administered. On day 30, 60, 90 control samples were performed. 3 dogs had already been negatively affected 30 days after oral administration of fluralaner; 28 dogs showed a clinical and parasitological resolution of generalized demodicosis after 90 days. Based on this clinical trial, fluralaner has been shown to be effective in treating canine generalized demodicosis.

BIBLIOGRAFIA

1. Miller WH, Griffin CE, Campbell KL. Canine Demodicosis. In Muller and Kirk's Small Animal Dermatology 7th edn. St. Louis: Elsevier Mosby, 2013, pp. 304-13.
2. Greve JH, Gaafar SM. Natural transmission of *Demodex Canis* in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 148(9): 1043-5, 1966.
3. Chesney CJ. Short form of *Demodex* species mite in the dog: occurrence and measurements. *Journal of Small Animal Practice* 40(2):58-61, 1999.
4. Desch CE, Hillier A. *Demodex injai*: a new species of hair follicle mite (Acari: Demodicidae) from the domestic dog (Canidae) *Journal of Medical Entomology* 40(2):146-9, 2003.
5. Tamura Y, Kawamura Y, Inoue I et al. Scanning electron microscopy description of a new species of *Demodex canis* spp. *Veterinary Dermatology* 12(5):275-8, 2001.
6. Sastre N, Ravera I, Villanueva S. et al. Phylogenetic relationships in three species of canine *Demodex* mite based on partial sequences of mitochondrial 16S rDNA. *Veterinary Dermatology* 12; 23: 509-e101, 2012.
7. Fain A. Adaptation, specificity and host-parasite coevolution in mites (Acari). *International Journal for Parasitology* 24(8):1273-83, 1994.
8. Ravera I. Review sulla demodicosi canina. *Veterinaria* 3:35-48, 2015.
9. Gortel K. Update on canine demodicosis. *The Veterinary clinics of North America: Small animal practice* 36(1):229-41, 2006.
10. Oliveira CD, Larsson CE, de Camargo ME. Longitudinal assessment of T-lymphocyte subpopulations during generalized demodicosis in dogs and their relationship with remission. *Veterinary Dermatology* 26(1):18-22, 2015.
11. Singh SK, Dimri U. The immuno-pathological conversions of canine demodicosis. *Veterinary Parasitology* 203 (1-2):1-5, 2014.
12. Mueller RS. Treatment protocols for demodicosis: an evidence-based review. *Veterinary Dermatology* 15(2):75-89, 2004.
13. Mueller RS, Bettenay SV. Skin scrapings and skin biopsies. In: Etinger SJ, Feldman EC, eds. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Philadelphia, W.B. Saunders, pp. 368-371, 2010, pp. 368-71.
14. Mueller RS, Bensignor E, Ferrer LM et al. Treatment of demodicosis in dogs: 2011 clinical practice guidelines. *Veterinary Dermatology* 23(2):86-96, 2012.

15. Garcia-Reynaga, Zhao C, Sarpong R, New GABA/Glutamate receptor target for (3H) Isoxazoline insecticide. *Chemical Research in Toxicology* 26(4): 514-16, 2015.
16. Asahi M, Kobayashi M, Matsui H et al, Differential mechanisms of action of the novel γ -aminobutyric acid receptor antagonist ectoparasiticides fluralaner (A1443) and fipronil. *Pest Management Science* 71(1):91-5, 2105.
17. Walther FM, Allan MJ, Roepke RK et al. The effect of food on the pharmacokinetics of oral fluralaner in dogs *Parasites & Vectors* 7:84, 2014.
18. Fourie JJ, Liebenberg JE, Horak IG et al. Efficacy of orally administered fluralaner (Bravecto™) or topically applied imidacloprid/moxidectin (Advocate®) against generalized demodicosis in dogs *Parasites & Vectors* 8:187, 2015.
19. Tecza JK, Dawidowicz J. Efficacy of fluralaner for the treatment of canine demodicosis. *Proceedings 28th Annual Congress of the European Society and College of Veterinary Dermatology, Krakov, 2015*, p126.
20. Beugnet F, Halos L, Larsen D et al. Efficacy of oral afoxalener for the treatment of canine generalised demodicosis. *Parasite* 23:14, 2016.
21. Six RH, Becskei C, Mazaleski MM et al. Efficacy of Sarolaner (Simparica), a novel oral isoxazoline, against two common mite infestations in dogs: *Demodex* spp. and *Otodectes cynotis*. *Veterinary Parasitology* 222:62-6, 2016.
22. Snyder DE, Wiseman S, Liebenberg JE. Efficacy of lotilaner (Credelio™), a novel oral isoxazoline against naturally occurring mange mite infestations in dogs caused by *Demodex* spp. *Parasite & Vectors* 10: 532, 2017.



CASA EDITRICE E SOCIETÀ DI DISTRIBUZIONE

Editoria Scientifica



HELTON RHODES-WERNER

Blackwell's five-minute veterinary consult-Clinical Companion - Small animal dermatology

3° ed., 852 pagg., 550 ill., John Wiley & Sons, Maggio 2018

Codice Articolo: DERMA93 ISBN: 978119337249

Listino euro 122,40

Scontato Soci ass. fed. ANMVI euro 104,00



DELLA ROCCA-CONTI

Terapie palliative e cure di fine vita in medicina veterinaria

1° ed., 166 pagg., 20 ill., Poletto Editore, Maggio 2018

Codice Articolo: FARMA106 ISBN: 9788895033723

Listino euro 23,00

Scontato Soci ass. fed. ANMVI euro 20,00



BOSCIA-TROIANO

RX, TC e RM del cane e del gatto - Testo atlante

1° ed., 216 pagg., 450 ill., Poletto Editore, Maggio 2018

Codice Articolo: DIAIM123 ISBN: 9788895033730

Listino euro 65,00

Scontato Soci ass. fed. ANMVI euro 55,00



SANTILLI-MOISE-PARIAUT-PEREGO

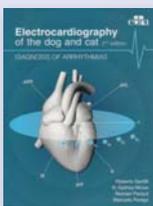
Electrocardiography of the dog and cat - Diagnosis of arrhythmias

2° ed., 347 pagg., 300 ill., Edra, Maggio 2018

Codice Articolo: CARDI55 ISBN: 9788821447846

Listino euro 79,00

Scontato Soci ass. fed. ANMVI euro 67,00



AAVV

L'Informatore farmaceutico di Veterinaria e Zootecnia

28° ed., 1600 pagg., 0 ill., Edra, Maggio 2018

Codice Articolo: PROF142

Listino euro 59,00

Scontato Soci ass. fed. ANMVI euro 50,00



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