

Utilizzo di un prodotto spot-on a base di moxidectina 2,5% - imidacloprid 10% (Advocate® spot on, Bayer Animal Health) per il trattamento della demodicosi generalizzata: studio aperto non controllato su 17 cani

RIASSUNTO

Introduzione - La demodicosi generalizzata del cane è una malattia dermatologica parassitaria non contagiosa che richiede terapie molto lunghe. I prodotti presenti sul mercato per il trattamento della demodicosi canina generalizzata sono pochi e non tutti sono registrati.

Obiettivo dello studio - Lo scopo di questo studio aperto non controllato è stato quello di valutare l'efficacia di una combinazione di moxidectina al 2,5% e imidacloprid al 10% spot-on (Advocate® spot on, Bayer Animal Health) nel trattamento della demodicosi canina generalizzata.

Materiali e metodi - Diciassette cani affetti da demodicosi generalizzata sono stati trattati con applicazioni settimanali del prodotto testato alla dose di 6-10 mg/kg fino a negativizzazione parassitologica o per 16 settimane.

Risultati - Undici soggetti sono guariti mentre i restanti sei, seppur notevolmente migliorati dal punto di vista clinico e parassitologico, presentavano ancora acari adulti morti ai raschiati di controllo finali. I sei soggetti non guariti avevano ricevuto un dosaggio medio di 6,58 mg/kg alla settimana mentre gli 11 soggetti guariti avevano ricevuto un dosaggio medio di 8,7 mg/kg alla settimana. Nessuno dei soggetti inclusi nello studio ha manifestato alterazioni ematologiche o effetti collaterali. Tutti i soggetti guariti non hanno avuto recidive ed hanno un follow up compreso tra 27 e 55 mesi.

Discussione e conclusioni - Il prodotto testato, applicato settimanalmente al dosaggio di 6-10 mg/kg, si è rivelato sicuro e di promettente efficacia per il trattamento della demodicosi generalizzata in 11 dei 17 cani trattati, con una percentuale di guarigione del 64,7%. Sono necessari ulteriori studi per definire il dosaggio più efficace in base alla gravità delle lesioni ed al peso dell'animale.

INTRODUZIONE

La demodicosi canina è una malattia dermatologica parassitaria non contagiosa, causata dalla proliferazione di acari commensali della cute appartenenti al genere *Demodex* spp. Tra questi, *Demodex canis* è la specie che più frequentemente causa la malattia. Altre due specie, riscontrate meno frequentemente, sono *Demodex cornei* e *Demodex injai*. La demodicosi sostenuta da *Demodex canis* è una malattia tipica del cane giovane (meno di due anni di età), anche se è riconosciuta una forma che insorge in cani adulti/anziani, talvolta secondaria a malattie concomitanti (es. ipercortisolismo). Purtroppo, nella maggior parte dei casi di demodicosi del cane adulto, non si individua una causa predisponente. I quadri clinici osservabili in corso di demodicosi canina sono diversi e di gravità variabile. A tale proposito i dermatologi veterinari classificano la demodicosi in due forme cliniche: una forma localizzata ed una forma generalizzata. La forma localizzata è caratterizzata da poche lesioni (meno di cinque), solitamente rappresentate da aree di alopecia rotondeggianti di piccole dimensioni; la forma generalizzata si

Francesco Albanese - Laura Ferrara

Clinica Veterinaria "L'Arca"
Vico Cacciottoli, 46/47 - 80129 Napoli

“Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 10/02/2011 ed accettato per la pubblicazione dopo revisione il 26/05/2011”.

manifesta con lesioni in più di cinque aree, oppure interessa in maniera estesa una regione del corpo, come per esempio il muso o le zampe (pododemodicosi)^{1,2}.

Questa classificazione clinica, sebbene empirica, viene utilizzata dal medico veterinario per stabilire se trattare farmacologicamente la malattia o attendere la guarigione spontanea, evento che si verifica nella quasi totalità delle demodicosi localizzate. Bisogna però sottolineare che molti casi di demodicosi si manifestano con lesioni cutanee *al limite* tra le definizioni di forma localizzata e generalizzata; in questo caso, la decisione di intraprendere il trattamento farmacologico è arbitraria e non si può escludere che alcune forme di demodicosi generalizzata giovanile, caratterizzate da poche lesioni, possano regredire spontaneamente senza terapia. Per questo motivo, può risultare difficile stabilire la reale efficacia di una molecola utilizzata per il trattamento di alcune forme di demodicosi generalizzata.

Nella letteratura veterinaria sono stati pubblicati numerosi articoli inerenti la terapia della demodicosi canina, sia con molecole registrate per tale uso che con molecole di comprovata efficacia ma non registrate. Le molecole utilizzate comprendono l'amitraz, le avermectine come l'ivermectina, la doramectina e la selamectina e le milbemicine come la milbemicina ossima e la moxidectina³⁻¹⁹. In Italia solo l'amitraz, la milbemicina ossima e la moxidectina in formulazione spot-on sono registrate per il trattamento della demodicosi canina.

La moxidectina è una molecola la cui efficacia nel trattamento della demodicosi canina, se somministrata quotidianamente per via orale, è comprovata da diversi studi¹⁶⁻¹⁸. In una revisione sistematica degli articoli pubblicati in medicina veterinaria circa il trattamento della demodicosi canina generalizzata è stato stabilito che esiste una buona evidenza scientifica a favore dell'uso della moxidectina per via orale ad un dosaggio giornaliero di 400 µg/kg¹⁹; a tale scopo viene utilizzata la formulazione iniettabile all'1%, registrata per i grossi animali. L'uso della moxidectina iniettabile nel cane non è però autorizzato in Italia, mentre lo è la formulazione spot-on (associazione di moxidectina 2,5% e imidacloprid 10% - Advocate® spot on, Bayer Animal Health). Al momento, sono stati condotti pochi studi di efficacia della moxidectina spot-on per il trattamento della demodicosi canina, nei quali la molecola è stata utilizzata con dosaggi e frequenza di somministrazione molto diversi²⁰⁻²⁴.

Lo scopo dello studio presentato in questo articolo è quello di valutare l'efficacia della moxidectina in formulazione spot-on al 2,5% (in associazione con imidacloprid al 10%, Advocate® spot-on, Bayer Animal Health) somministrata con tempi e dosaggi diversi da quelli finora pubblicati per il trattamento della demodicosi canina generalizzata sostenuta da *Demodex canis*.

MATERIALI E METODI

Arruolamento dei soggetti

Tutti i soggetti inseriti nello studio erano cani appartenenti a clienti della Clinica Veterinaria "L'Arca" di Napoli, ai quali è stato richiesto il consenso informato per l'inclusione nello studio.

Criteri di inclusione

Sono stati inclusi in questo studio 17 cani con demodicosi generalizzata, 14 dei quali affetti dalla forma giovanile e tre dalla forma ad insorgenza in età adulta. Tutti i soggetti presentavano lesioni dermatologiche molto estese che interessavano almeno il 75% della superficie corporea, complicate da una piodermite profonda di gravità variabile (piodemodicosi). Le lesioni dermatologiche comprendevano alopecia, comedoni, pustole follicolari, lesioni nodulari, bolle emorragiche, fistole, ulcere e croste.

Criteri di esclusione

Sono stati esclusi dallo studio: cani con demodicosi localizzata o con lesioni al limite tra la forma localizzata e quella generalizzata che potessero generare dubbi circa una loro possibile guarigione spontanea, come riportato in letteratura^{1,2}; animali con malattie concomitanti che avrebbero potuto ridurre l'efficacia del prodotto testato o soggetti che avevano subito trattamenti farmacologici con molecole immunosoppressive; cagne in gravidanza o lattazione; animali trattati con molecole acaricide da meno di 30 giorni.

Protocolli diagnostici

La diagnosi di demodicosi è stata effettuata mediante il rinvenimento microscopico di numerosi adulti, forme immature e uova di *Demodex canis* nel materiale ottenuto da raschiati cutanei profondi multipli. La diagnosi di piodermite è stata effettuata mediante il rinvenimento microscopico di batteri fagocitati dai granulociti neutrofilici presenti nell'essudato campionato dalle lesioni cutanee (pustole, noduli, bolle emorragiche e fistole).

Protocollo di trattamento

Tutti i soggetti sono stati trattati con applicazioni settimanali di un prodotto antiparassitario spot-on a base di moxidectina 2,5% ed imidacloprid 10% (Advocate® spot on, Bayer Animal Health), registrato in Italia, al momento dello studio, per il trattamento della demodicosi generalizzata al dosaggio di 2,5-6 mg/kg al mese. Il dosaggio di moxidectina utilizzato nel presente studio è compreso tra 6 e 10 mg/kg alla settimana. Le somministrazioni settimanali sono state effettuate fino al raggiungimento della guarigione parassitologica, cioè fino all'ottenimento di due raschiati cutanei negativi eseguiti a distanza di quattro settimane, per un periodo massimo di sedici settimane. Il prodotto è stato applicato sulla cute in più punti, più precisa-

mente è stato distribuito su un'area compresa tra la nuca e le scapole.

Tutti i soggetti sono stati trattati con un antibiotico sistemico (cefalessina sodica 25-30 mg/kg ogni 12 ore) in associazione ad uno shampoo settimanale a base di lattato di etile, di perossido di benzoile o di clorexidina. La frequenza degli shampoo veniva ridotta in base al miglioramento clinico della piodermite. Sebbene non sia stato eseguito un esame colturale batteriologico con antibiogramma, la scelta della molecola antibiotica è stata effettuata in maniera empirica sulla base della morfologia coccoide dei batteri (presumibilmente *Staphylococcus pseudintermedius*) ed in base al fatto che i cani non avevano ricevuto di recente nessuna terapia antibiotica. La somministrazione dell'antibiotico è stata interrotta solo dopo la risoluzione della piodermite, valutata mediante un esame clinico e citologico.

Allo scopo di controllare eventuali effetti collaterali del farmaco, sia all'inizio della terapia che a cadenza mensile, sono stati eseguiti in tutti i soggetti un esame emocromocitometrico ed una valutazione dei principali parametri biochimici epatici (alanina aminotransferasi, fosfatasi alcalina, gammaglutamiltranspeptidasi, albumina) e renali (creatinina, urea, esame delle urine).

Valutazione di efficacia

Tutti i cani sono stati controllati parassitologicamente ogni tre o quattro settimane, mediante raschiati cutanei multipli eseguiti sulle stesse aree cutanee su cui erano stati effettuati i raschiati diagnostici al momento dell'inclusione nello studio. L'efficacia della molecola è stata valutata in base all'assenza dei parassiti nel materiale ottenuto da due raschiati cutanei profondi eseguiti a distanza di quattro settimane, esaminato al microscopio, nonché valutando il follow up a lungo termine dei pazienti (oltre un anno dall'interruzione della terapia acaricida).

RISULTATI

Sono stati inclusi nello studio 17 cani, dei quali 11 maschi interi e sei femmine sterilizzate, di età compresa tra cinque mesi e 12 anni. Quasi tutti i soggetti (13 su 17) erano di età inferiore all'anno. Tre cani, in cui non è stata identificata nessuna malattia predisponente, erano affetti dalla forma ad insorgenza in età adulta, mentre i restanti 14 erano affetti dalla forma generalizzata giovanile. Undici soggetti erano cani di razza pura e sei erano cani meticci, tra i quali un incrocio di Border collie. Tra i cani di razza, i Bulldog inglesi e i Pinscher erano rappresentati da tre soggetti ciascuno; le altre razze includevano un Carlino, un Siberian husky, un Jack Russell terrier, uno Scottish terrier ed un Golden retriever. Undici cani sono guariti mentre i restanti sei, seppur guariti dalla piodermite e notevolmente migliorati

per quanto riguarda le lesioni dermatologiche da demodicosi, presentavano ancora un numero esiguo (meno di tre parassiti per campo a 10X) di acari adulti ai raschiati di controllo. I sei soggetti non guariti avevano ricevuto un dosaggio medio di 6,58 mg/kg alla settimana, mentre gli 11 soggetti guariti avevano ricevuto un dosaggio medio di 8,7 mg/kg alla settimana. Nei soggetti guariti il trattamento è durato da otto a 13 settimane (otto settimane in quattro cani, dieci settimane in quattro cani, 11 settimane in un cane e 13 settimane in due cani) con una media di 9,9 settimane di trattamento. Nei soggetti non guariti la terapia è durata nove settimane in due cani, dieci settimane in due cani e 16 settimane in due cani; sebbene le lesioni cliniche fossero migliorate e la carica parassitaria notevolmente ridotta, la terapia è stata interrotta e cambiata con altra molecola acaricida su richiesta del proprietario in quattro soggetti e nei due soggetti ancora positivi ai raschiati dopo 16 settimane di terapia, alla conclusione dello studio. La molecola acaricida utilizzata in sostituzione nei soggetti esclusi dallo studio è stata l'ivermectina (400 µg/kg al giorno per via orale) che ha negativizzato parassitologicamente i soggetti già dopo due settimane di terapia e che è stata interrotta dopo due raschiati negativi distanziati di quattro settimane. La razza, il sesso, l'età, il peso, il dosaggio settimanale di moxidectina, le settimane di terapia ed il periodo di remissione della malattia sono riassunti nella Tabella 1.

Nessuno dei soggetti inclusi nello studio ha manifestato alterazioni emato-chimiche o segni clinici riconducibili ad effetti collaterali da sovradosaggio di moxidectina. In tutti i soggetti è stata riscontrata una concomitante piodermite profonda causata da batteri coccoidi. Il trattamento antibiotico è stato protratto fino a guarigione dell'infezione ed il periodo minimo necessario per la sua risoluzione è stato di sei settimane.

Come suggerito dalla letteratura veterinaria, gli animali trattati sono stati considerati guariti solo dopo un periodo di remissione di almeno un anno dall'interruzione della terapia. Tutti i soggetti guariti non hanno presentato recidive ed hanno un follow up compreso tra 27 e 55 mesi (media 38 mesi) (Figure 1, 2, 3).

DISCUSSIONE

Lo studio presentato in questo articolo è iniziato nel 2006, sulla base dei due studi pubblicati l'anno precedente^{20,21}. Questi studi hanno valutato l'efficacia della moxidectina al 2,5% in formulazione spot-on somministrata ad intervalli mensili, da sola o in comparazione con la milbemicina ossima somministrata quotidianamente^{20,21}. Nel primo studio si è osservata una bassa percentuale di guarigione (<25% dei soggetti trattati)²⁰, mentre nel secondo l'efficacia del trattamento è stata giudicata non infe-

TABELLA 1
Razza, sesso, età, peso, dosaggio settimanale di moxidectina, settimane di terapia e periodo di remissione della malattia nei 17 soggetti inclusi nello studio

Razza	Sesso	Età	Peso kg	Moxidectina mg totali	Moxidectina mg/kg	Settimane di terapia	Esito	Follow up
Meticcio	FS	8 mesi	7,3	62,5	8,56	8	Positivo	55 mesi
Meticcio	M	2 anni	7,2	62,5	8,56	8	Positivo	55 mesi
Incrocio Border collie	FS	9 mesi	10	62,5	6,25	13	Positivo	47 mesi
Carlino	M	1 anno	9,5	62,5	6,57	10	Negativo	
Meticcio	FS	1 anno	4,5	37	8,2	10	Positivo	43 mesi
Jack Russell terrier	M	6 mesi	5	50	10	11	Positivo	38 mesi
Scottish terrier	M	11 anni	12	100	8,3	16	Negativo	
Siberian husky	M	12 anni	26,5	160	6	16	Negativo	
Pinscher	M	8 mesi	5	50	10	10	Positivo	34 mesi
Meticcio	FS	8 anni	7,8	75	9,6	10	Positivo	33 mesi
Pinscher	M	1 anno	6,3	62	9,8	10	Positivo	31 mesi
Golden retriever	M	1 anno	29	180	6,2	13	Positivo	30 mesi
Pinscher	FS	5 mesi	2,1	20	9,5	8	Positivo	30 mesi
Meticcio	FS	1 anno	5	50	10	8	Positivo	27 mesi
Bulldog inglese	M	10 mesi	24	150	6,25	10	Negativo	
Bulldog inglese	M	6 mesi	30	180	6	9	Negativo	
Bulldog inglese	M	1 anno	23,4	150	6,5	9	Negativo	

M: Maschio; FS: Femmina sterilizzata.

riore a quella ottenuta con la milbemicina ossima²¹. Nel presente lavoro, la moxidectina spot-on è stata somministrata ad intervalli settimanali e a dosaggi superiori a quelli suggeriti dalla casa produttrice. La decisione di utilizzare un dosaggio ed una frequenza di somministrazione diversi da quelli registrati è nata dall'osservazione dei risultati dei precedenti studi, non soddisfacenti per quanto riguarda le percentuali di guarigione. Il rischio di potenziali effetti collaterali da sovradosaggio erano minimi, considerato l'ampio margine di sicurezza della molecola^{25,26}, il dosaggio di moxidectina utilizzato settimanalmente nel presente lavoro è stato tre/quattro volte superiore a quello utilizzato nei precedenti lavori e 12-16 volte superiore se si sommano le somministrazioni settimanali nell'arco di un mese.

Nel presente lavoro, la moxidectina in formulazione spot-on applicata settimanalmente si è rivelata promettente per il trattamento della demodicosi generalizzata, con una percentuale di guarigione parassitologica pari al 64,7%. La mancata guarigione osservata in sei soggetti non deve essere interpretata come un fallimento della terapia, dal momento che tutti i cani avevano ottenuto un notevole miglioramento clinico e parassitologico; in questi soggetti la terapia è stata interrotta per motivi etici (cane ancora positivo ai raschiati dopo la sedicesima settimana) o per decisione del proprietario. I sei soggetti non guariti avevano ricevuto un dosaggio medio di moxidectina pari a 6,58 mg/kg, mentre nei

soggetti guariti il dosaggio medio era di 8,7 mg/kg; non si può quindi escludere che con un dosaggio superiore si sarebbero ottenute percentuali di guarigione maggiori. Due di questi cani erano affetti da demodicosi ad insorgenza adulta, più difficile da trattare rispetto alla forma giovanile^{2,15,24}. Infine, tre dei soggetti non guariti erano Bulldog inglesi, con un quantitativo di adipe superiore alla norma; poiché la moxidectina è una molecola altamente lipofila, è possibile che nei soggetti più grassi possa essere richiesto un dosaggio superiore.

Nel 2009, dopo la conclusione di questo studio, sono stati pubblicati altri tre studi allo scopo di valutare l'efficacia della molecola a diversi intervalli di somministrazione (settimanale, quindicinale e mensile) comparandola con altre molecole acaricide di comprovata efficacia²²⁻²⁴. I risultati ottenuti in questi studi hanno dimostrato che il trattamento settimanale con moxidectina spot-on è più efficace di quello mensile nel ridurre il numero di parassiti e l'entità delle lesioni cliniche e che la riduzione del numero di parassiti è direttamente proporzionale alla frequenza dei trattamenti (maggiore nel gruppo trattato settimanalmente). Uno di questi studi ha inoltre evidenziato una maggiore efficacia della terapia in soggetti con demodicosi ad insorgenza giovanile rispetto a quelli con malattia insorta in età adulta ed un maggior successo in soggetti con lesioni di minor gravità²⁴.

Tutti gli studi summenzionati presentano notevoli



FIGURA 1 - Cane meticcio trattato con 8,56 mg/kg alla settimana di moxidectina spot-on. **A)** giorno 0; **B)** giorno 21; **C)** giorno 44.



FIGURA 2 - Cane meticcio trattato con 10 mg/kg alla settimana di moxidectina spot-on. **A)** giorno 0; **B)** giorno 30; **C)** giorno 50.



FIGURA 3 - Cane meticcio trattato con 9,6 mg/kg alla settimana di moxidectina spot-on. **A)** giorno 0; **B)** giorno 30; **C)** giorno 50.

differenze per quanto concerne dosaggi e tempi di somministrazione, ma soprattutto evidenziano notevoli discrepanze nei risultati¹⁹⁻²⁴. Una possibile spiegazione potrebbe essere dovuta alla mancanza di uniformità dei criteri clinici con i quali i soggetti sono stati scelti ed inclusi nello studio o, nell'ambito dello stesso studio, inclusi in un gruppo piuttosto che in un altro. La demodicosi è una malattia influenzata da numerosi fattori che possono contribuire ad una diversa risposta al trattamento farmacologico (età d'insorgenza, malattie concomitanti, trattamenti farmacologici immunomodulatori, gravità della podermite associata, estensione delle lesioni). L'inclusione di soggetti affetti da demodicosi generalizzata in uno studio in base alla classificazione empirica utilizzata dai medici veterinari, cioè in base alla differenziazione tra forma localizzata (da non trattare) e forma generalizzata (da trattare), non è scevra da critiche,

dal momento che soggetti con demodicosi generalizzata giovanile che presentano solo poche lesioni, possono guarire spontaneamente indipendentemente dalla terapia loro somministrata⁽²⁾. Sebbene sia possibile osservare una guarigione spontanea della demodicosi giovanile generalizzata, i soggetti inclusi in questo studio presentavano lesioni troppo gravi ed estese per ipotizzare una possibile risoluzione spontanea della malattia. Nei cani guariti non si sono verificate recidive per un periodo compreso tra due e quattro anni e tale risultato positivo è stato poi confermato da uno studio successivo, in cui solo un cane guarito aveva sviluppato recidiva entro l'anno²⁴. In conclusione, la moxidectina spot-on applicata settimanalmente ad un dosaggio compreso tra i 6 ed i 10 mg/kg, è da ritenersi una possibile opzione terapeutica per il trattamento della demodicosi canina generalizzata. Il protocollo utilizzato in que-

sto studio è sicuramente più costoso di altre possibili opzioni terapeutiche, ma presenta un notevole ed evidente vantaggio nella facilità di somministrazione della terapia.

Parole chiave

Demodicosi generalizzata, moxidectina spot-on.

■ **Moxidectin 2.5% - imidacloprid 10% spot-on (Advocate® spot on, Bayer Animal Health) for the treatment of generalized demodicosis: uncontrolled open trial in 17 dogs**

Summary

Introduction - Canine generalized demodicosis is a non-contagious parasitic skin disease that requires very long treatment. The products available in Italy for the treatment of generalized canine demodicosis are few and some are not registered.

Aim of the study - The aim of this uncontrolled open trial was to evaluate the efficacy of moxidectin 2.5% and imidacloprid 10% spot-on (Advocate® spot on, Bayer Animal Health) in the treatment of canine generalized demodicosis.

Materials and methods - Seventeen dogs affected by generalized demodicosis were treated with the tested product once weekly at 6 to 10 mg/kg until parasitological resolution or for 16 weeks.

Results - Eleven dogs recovered while the remaining six, although significantly improved from a clinical and parasitological point of view, still showed dead adult mites in skin scrapings at the final recheck. These six dogs received an average dose of 6.58 mg/kg once weekly, while the 11 recovered dogs received an average dose of 8.7 mg/kg once weekly. None of the included animals showed changes in blood tests or adverse effects. All the dogs that recovered did not show relapses and have a disease-free follow-up of 27-55 months.

Discussion and conclusion - The tested product, when applied once weekly at 6-10 mg/kg, was safe and showed promising effectiveness for the treatment of generalized demodicosis in 11 of the 17 treated dogs, with a cure rate of 64.7%. Further studies are needed to define the most effective dose according to disease severity and the animals' weight.

Key words

Generalized demodicosis, moxidectin spot-on.

BIBLIOGRAFIA

- Lemarie S: Canine demodicosis. Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian. 18:354-368, 1996.
- Scott DW, Miller WH, Griffin CE: Muller and Kirk's small animal dermatology, 6th edn. Saunders, Philadelphia, W.B. Saunders Co. 2001, pp 457-474.
- Medlau L, Willemse T: Efficacy of daily amitraz on generalized demodicosis in dogs. J Small Anim Pract 36:3-6, 1995.
- Hugnet C, Bruchon-Hugnet C, Royer H et al: Efficacy of 1,25% amitraz solution in the treatment of generalized demodicosis (eight cases) and sarcoptic mange (five cases) in dogs. Vet Dermatol 12:89-92, 2001.
- Fourie LJ, Kok DJ, du Plessis A et al: Efficacy of a novel formulation of metaflumizone plus amitraz for the treatment of demodectic mange in dogs. Vet Parasitol 150(3):268-274, 2007.
- Tarallo VD, Lia RP, Sasanelli M et al: Efficacy of amitraz plus metaflumizone for the treatment of canine demodicosis associated with Malassezia pachydermatis. Parasit Vectors 5; 2(1):13, 2009.
- Fondati A: Efficacy of daily oral ivermectin in the treatment of 10 cases of generalized demodicosis in dogs. Vet Dermatol 7:99-104, 1996.
- Paradis M, Laperriere E: Efficacy of daily ivermectin treatment in a dog with amitraz-resistant generalized demodicosis. Vet Dermatol 3:85-88, 1992.
- Paradis M: Ivermectin in small animal dermatology. Part II. Extralabel applications. Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian 20:459-68, 1996.
- Paradis M: New approaches to the treatment of canine demodicosis. Vet Clin North Am Small Anim Pract 29:1425-1436, 1999.
- Mueller RS, Hastie K, Bettenay SV: Daily oral ivermectin for treatment of generalised demodicosis in 23 dogs. Australian Veterinary Practitioner 29(3):132-137, 1999.
- Murayama N, Shibata K, Nagata M: Efficacy of weekly oral doramectin treatment in canine demodicosis. Vet Rec 167(2):63-64, 2010.
- Schnabl B, Bettenay S, Glos N et al: Oral selamectin in the treatment of canine generalised demodicosis. Vet Rec 166(23):710-714, 2010.
- Carlotti DN, Bourdeau P, Guaguere E et al: Therapy of generalized demodicosis with variable oral doses of milbemycin oxime in 88 dogs. In: Kwochka KW, Willemse T, Von Tscherner C, eds. Advances in Veterinary Dermatology. Oxford, Butterworth-Heinemann. 1998, pp 583-584.
- Holm B: Clinical efficacy of milbemycin oxime in the treatment of generalized demodicosis: a retrospective study of 99 dogs (1995-2000). Vet Dermatol 14:189-195, 2003.
- Bensignor E, Carlotti D: Moxidectin in the treatment of generalized demodicosis in dogs: a pilot study: 8 cases. In: Kwochka KW, Willemse T, Von Tscherner C, eds. Advances in Veterinary Dermatology. Oxford, Butterworth-Heinemann, 1998, pp 554-555.
- Wagner R, Wondeberger U: Field efficacy of moxidectin in dog and rabbits naturally infested with Sarcoptes spp, Demodex spp. and Psoroptes spp. mites. Vet Parasitol 93:149-158, 2000.
- Sushma C, Kahra SS, Naurkal DC: Efficacy of ivermectin and moxidectin in the treatment of ectoparasitic infestation in dogs. Indian Journal of Veterinary Medicine, 21:91-92, 2001.
- Mueller RS: Treatment protocols for demodicosis: an evidence based review. Vet Dermatol 15:75-89, 2004.
- Fourie LJ, Heine J: Evaluation of the efficacy of Advocate® (moxidectin 2.5% and imidacloprid 10%) spot-on for the treatment of generalised demodicosis in dogs. 6th Intern Ectoparasite Control Symp, Birmingham, UK, 2005, pp 32-36.
- Heine J, Krieger K, Dumont P et al: Evaluation of the efficacy and safety of imidacloprid 10% plus moxidectin 2.5% spot-on in the treatment of generalized demodicosis in dogs: results of a European field study. Parasitol Res 97:89-96, 2005.
- Fourie LJ, Delpont PC, Heine J et al: Comparative efficacy and safety of two treatment regimens with a topically applied combination of imidacloprid and moxidectin (Advocate®) against generalised demodicosis in dogs. Parasitol Res 106:115-124, 2009.
- Paterson TE, Halliwell RE, Fields PJ et al: Treatment of canine-generalised demodicosis: a blind, randomized clinical trial comparing the efficacy of Advocate® (Bayer Animal Health) with ivermectin. Vet Dermatol 20:447-455, 2009.
- Mueller RS, Meyer D, Bensignor E et al: Treatment of canine generalised demodicosis with a 'spot-on' formulation containing 10% moxidectin and 2.5% imidacloprid (Advocate®, Bayer Animal Health). Vet Dermatol 20:441-446, 2009.
- Paul AJ, Tranquilli WJ, Hutchens DE: Safety of moxidectin in avermectin sensitive Collies. Am J Vet Res 61(5):482-483, 2000.
- Paul AJ, Hutchens DE, Firkins LD et al: Dermal safety study of imidacloprid/moxidectin topical solution in the ivermectin-sensitive Collie. Vet Parasitol 121:285-291, 2004.