

# Efficacia antielmintica di compresse aromatizzate a base di milbemicina ossima/praziquantel in gatti naturalmente infestati da parassiti intestinali: studio clinico

## RIASSUNTO

**Scopo** - In commercio sono disponibili compresse aromatizzate a base di milbemicina ossima e praziquantel per il trattamento delle elmintiasi intestinali del gatto. Scopo di questo studio è stato confermarne efficacia, sicurezza e appetibilità in condizioni naturali d'impiego.

**Materiali e metodi** - Il principale criterio di inclusione è stato la presenza di un'infestazione naturale da elminti intestinali, confermata con esame copromicroscopico. Nessun'altra restrizione è stata posta riguardo ai soggetti selezionati. Il trattamento consisteva in una singola somministrazione del farmaco all'inizio della prova (D0), alla dose minima di 2 mg di milbemicina ossima e 5 mg di praziquantel per chilogrammo di peso. Esami copromicroscopici in soluzione di nitrato di sodio (1.300 kg/m<sup>3</sup>) sono stati eseguiti a due (D14) e a quattro settimane (D28) dal trattamento. In caso di mancata o parziale efficacia, è stato previsto un ulteriore trattamento a D14. Inoltre, le modalità di assunzione delle compresse (spontanea o forzata) sono state sistematicamente registrate.

**Risultati** - Sono stati reclutati 30 gatti, di cui 9 gattini, 17 adulti e 4 gatte gravide. Le specie parassitarie più frequenti erano *Toxocara cati* (73,3%), *Dipylidium caninum* (30,0%) e *Ancylostoma tubaeforme* (13,3%). Erano presenti sia infestazioni singole (84%) sia multiple. L'associazione più comune è stata tra *T. cati* e *D. caninum*. Al controllo effettuato a D14, il 96,6% dei gatti era negativo. A D28 tutti i soggetti erano negativi. L'assunzione spontanea del farmaco è avvenuta nell'83,3% dei casi, negli altri è stato necessario ricorrere alla somministrazione forzata.

**Conclusioni** - Gli ottimi risultati in termini di efficacia, sicurezza ed appetibilità confermano i vantaggi dell'uso della formulazione testata nel trattamento delle più comuni elmintosi intestinali del gatto.

## INTRODUZIONE

L'associazione milbemicina ossima/praziquantel è una formulazione antielmintica ad ampio spettro. In particolare, la milbemicina ossima, appartenente alla famiglia dei lattoni macrociclici, è un farmaco attivo contro acari e contro stadi larvali e adulti di nematodi intestinali e cardiopolmonari. Il praziquantel è una molecola attiva contro cestodi e trematodi. Negli animali da compagnia, l'associazione milbemicina ossima/praziquantel trova impiego nella terapia delle infestazioni da nematodi intestinali<sup>1,2,3</sup> (*Toxocara canis*, *T. cati*, *Toxascaris leonina*, *Ancylostoma caninum* e *A. tubaeforme*, *Trichuris vulpis*), nematodi oculari<sup>4</sup> (*Thelazia callipaeda*), cestodi<sup>5</sup> (*Dipylidium caninum*, *Taenia* spp., *Echinococcus* spp. e *Mesocestoides* spp.) e nella profilassi della filariosi cardiopolmonare<sup>6</sup> (*Dirofilaria immitis*).

Il presente lavoro ha lo scopo di confermare l'efficacia antielmintica delle compresse appetibili a base di milbemicina ossima/praziquantel (MILBEMAX<sup>®</sup> gatto, Novartis Animal Health S.p.A., Basilea, CH) in gatti naturalmente infestati, apportando inoltre un contributo originale sulla sicurezza e palatabilità del prodotto.

## MATERIALI E METODI

Per lo svolgimento di questo studio sono stati reclutati gatti naturalmente infestati da parassiti intestinali. Le infestazioni elmintiche sono state diagnosticate su campioni fecali sottoposti a sedimentazione e successiva flottazione in soluzione di nitrato di sodio (peso specifico pari a 1.300 kg/m<sup>3</sup>)<sup>7</sup>. Altro requisito per il reclutamento dei pazienti era il non aver ricevuto farmaci antielmintici nei sei mesi precedenti. Come da indicazioni della ditta produttrice, sono stati esclusi dalla prova gatti di età ≤ 6 settimane e/o peso ≤ 500 grammi. Non sono state poste altre limitazioni circa il sesso, lo stato di salute o la razza. Al fine di ottenere un campione quanto più rappresentativo possibile, sono stati ricercati ed inclusi soggetti appartenenti a diverse categorie di razza, peso, età, stato fisiologico, parafisiologico (gatte gravide) o affetti da altre patologie concomitanti.

All'atto del reclutamento, per ogni soggetto è stata compilata una scheda clinica nella quale venivano trascritti i dati relativi a sesso, età, peso, ambiente di vita, eventuale convivenza con conspecifici ed eterospecifici, terapie e patologie pregresse. I soggetti inclusi nello studio sono stati trattati (D0) utilizzando formulazioni di Milbemax<sup>®</sup> Gatto per gatti pic-

L. Falsone, DVM - E. Napoli, DVM

G. Gaglio, DVM PhD - E. Brianti, DVM PhD

S. Giannetto, BSc, Dipl. EVPC

Dipartimento di Scienze Veterinarie,

Polo Universitario dell'Annunziata, 98168 Messina

Alcuni dati di questo studio sono stati presentati al XXVII Congresso Nazionale Società Italiana di Parassitologia (SolPa). Alghero (SS) 26-29 giugno 2012.

"Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 23/10/2012 ed accettato per la pubblicazione dopo revisione il 06/03/2013".

coli e gattini (peso < 2kg) e di Milbemax® Gatto per gatti (peso > 2kg), in modo da assicurare sempre una dose minima di 2 mg di milbemicina ossima e 5 mg di praziquantel per chilogrammo di peso.

Per escludere fenomeni di rigurgito o di parziale assunzione delle compresse, è stato previsto un periodo di osservazione, degli animali trattati, di due ore circa. Inoltre, al fine di valutare l'appetibilità delle compresse aromatizzate, queste venivano presentate ai pazienti secondo la seguente cronologia fino a ottenerne l'assunzione: 1) direttamente dalla mano del proprietario o del veterinario; 2) poggiate su un piano o all'interno di una ciotola vuota; 3) incluse in una piccola porzione di cibo commerciale per gatti. In ultimo, in caso di mancata assunzione volontaria, si ricorreva alla somministrazione forzata del farmaco. Oltre all'osservazione diretta da parte dei veterinari collaboratori, era richiesto ai proprietari di monitorare gli animali nei giorni successivi al trattamento, riportando eventuali effetti collaterali.

In accordo con quanto suggerito dalle linee guida della *World Association for the Advancement in Veterinary Parasitology*<sup>8</sup>, l'efficacia antielmintica è stata determinata in base al risultato degli esami copromicroscopici effettuati a 14 (D14) e 28 (D28) giorni dal primo trattamento. Il protocollo dello studio prevedeva una seconda somministrazione del farmaco ai gatti risultati positivi all'esame copromicroscopico effettuato a D14. Al termine della prova è stata eseguita una visita clinica completa su tutti gli animali reclutati e il peso corporeo è stato nuovamente registrato.

### RISULTATI

È stato studiato un campione di 30 gatti, di cui 9 cuccioli, 17 adulti e 4 gatte gravide. Il rapporto tra maschi e femmine era di 1:2,8. L'età era compresa tra 2 mesi e 6 anni (media 3 anni) e il peso medio

era pari a 3,3 kg. Venticinque soggetti, tra i quali le gatte gravide, sebbene parassitati mostravano buone condizioni generali.

La rimanente parte presentava altre patologie concomitanti. In particolare, 2 gattini, dell'età di circa 2 mesi, erano affetti da calcivirosi, una gatta adulta era FIV-positiva con una lesione ulcerosa sulla lingua e altri 2 soggetti erano affetti da patologia respiratoria cronica.

Riguardo l'ambiente in cui i gatti erano mantenuti, 24 di essi vivevano in appartamento con accesso all'esterno, 4 vivevano esclusivamente all'interno di un'abitazione e soltanto 2 erano ospitati in un gattile. La maggior parte dei gatti (n=17) aveva frequenti contatti con eterospecifici e conspecifici. Dei rimanenti, 7 condividevano l'ambiente di vita esclusivamente con altri gatti, mentre 6 non avevano alcun contatto con altre specie animali.

Gli esami copro-microscopici effettuati prima del trattamento hanno permesso di diagnosticare infestazioni sostenute da diverse specie parassitarie. Le più frequentemente riscontrate sono state: *T. cati* (73,3%), *D. caninum* (30,0%) e *A. tubaeforme* (13,3%). La maggior parte delle infestazioni (84%) era sostenuta da una sola specie parassitaria. Negli altri casi, l'associazione più comunemente diagnosticata è stata quella tra *T. cati* e *D. caninum* (Grafico 1).

L'efficacia antielmintica del prodotto testato è stata elevata sin dal primo controllo (D14), quando 29 gatti su 30 (96,6%) sono risultati negativi all'esame copro-microscopico. Una seconda somministrazione del farmaco è stata necessaria per l'unico caso ancora positivo a D14, in cui permaneva un'infestazione da ascaridi (*T. cati*). A 28 giorni dal primo trattamento nessuno degli animali inclusi nella prova eliminava uova di elminti intestinali (Grafico 2). Il profilo di sicurezza del farmaco è stato altrettanto elevato, non essendo mai state osservate reazioni avverse o effetti indesiderati. Le gatte gravide, inoltre, hanno proseguito e terminato con successo la gravidanza, partorendo feti vitali.

Dei 30 gatti trattati, 25 (83,3%) hanno assunto il farmaco spontaneamente. In particolare, 13 direttamente dalla mano, 3 da una ciotola vuota e 9 con una piccola porzione di cibo per gatti. Per 5 soggetti è stato necessario ricorrere alla somministrazione forzata (Grafico 3).

In tutti i soggetti trattati è stato registrato un incremento del peso corporeo. Negli animali inferiori all'anno di età (n=11) l'incremento medio è stato di 326 g (± 332 g) e di 100 g (± 210 g) in quelli maggiori di un anno (n=19) (Grafico 4).

### DISCUSSIONE

Questo studio conferma l'elevato profilo di efficacia e sicurezza delle compresse appetibili a base di milbemicina ossima/praziquantel nel trattamento delle più comuni elmintiasi intestinali dei gatti. L'esito dei

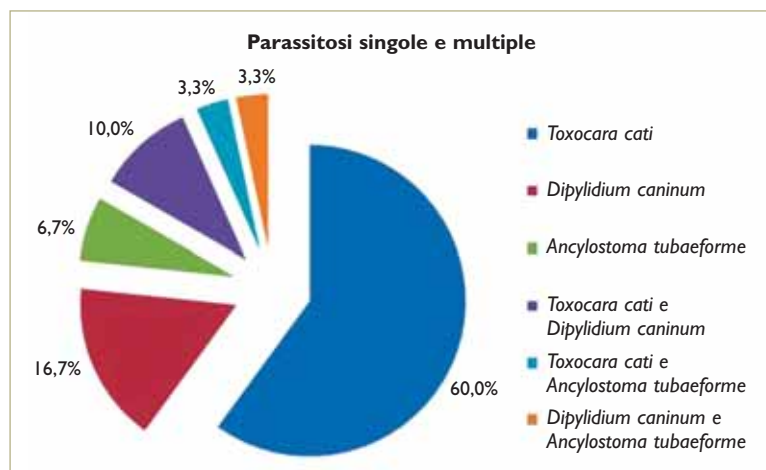


GRAFICO 1 - Prevalenza per parassitosi singole e multiple osservate su un campione di 30 gatti naturalmente infestati da elminti intestinali.

controlli copro-microscopici effettuati a D14, negativo nel 96,6% dei casi analizzati, è una solida conferma dell'efficacia e dimostra chiaramente che una singola somministrazione del farmaco in esame è capace di controllare, nella quasi totalità dei casi, le più comuni infestazioni elmintiche. Nel soggetto ancora positivo a D14, una giovane femmina di 4 mesi, l'esame copro-microscopico ha evidenziato la presenza di uova di *T. cati*. Quest'unica eccezione osservata nel nostro studio può essere stata causata da una ridotta assunzione da parte del soggetto che, avendo accesso all'ambiente esterno, ha potuto perdere la compressa attraverso il vomito una volta sfuggito al controllo del proprietario. Altre ipotesi possono riguardare un diminuito o mancato assorbimento del farmaco per cause organiche su cui però non è stato possibile indagare. Si escludono invece possibili fenomeni di Antielmintico-resistenza poiché altri gatti reclutati nello studio, che condividevano l'ambiente di vita con il gatto in questione, anch'essi infestati da *T. cati*, hanno mostrato una completa risoluzione della parassitosi in due settimane.

Oltre che sul piano dell'efficacia, i risultati di questa prova assumono valore anche per il profilo di sicurezza osservato. Il campione reclutato nel nostro studio era infatti composto sia da animali in buono stato di salute sia da animali affetti da altre patologie concomitanti e da gatte gravide. In tutti i soggetti trattati il farmaco ha dato prova di elevata sicurezza indipendentemente dallo stato sanitario. Le quattro gatte trattate durante la gravidanza hanno portato a termine la gravidanza e partorito feti normalmente formati e vitali. In modo simile, anche nei cinque soggetti affetti da altre patologie concomitanti (FIV, FeLV e Calicivirus) non sono stati osservati effetti indesiderati successivi al trattamento e, in tutti i casi, una sola somministrazione del farmaco è stata efficace nel controllare le parassitosi intestinali.

L'appetibilità di un farmaco è una peculiarità di indubbio vantaggio soprattutto per le formulazioni destinate all'uso nella specie felina, in cui sono relativamente più numerosi i pazienti riluttanti all'assunzione di farmaci per via orale, sensibili allo stress e potenzialmente offensivi<sup>9</sup>. La facilità nella somministrazione di un farmaco influenza positivamente la compliance del proprietario rendendolo più propenso a rispettare la prescrizione veterinaria ed eventualmente a ripetere il trattamento utilizzando lo stesso prodotto. Nella nostra prova l'83,3% dei soggetti trattati ha consumato spontaneamente le compresse. Inoltre, il 64% di questi ha assunto il farmaco direttamente dalla mano del proprietario/veterinario o da una ciotola vuota senza che fosse necessario ricorrere all'aggiunta di cibo o altri attrattivi. È interessante notare, infine, che i casi in cui si è dovuti ricorrere alla somministrazione forzata si sono verificati solo con soggetti particolarmente diffidenti o in quelli affetti da patologie che compromettevano la sensibilità ol-

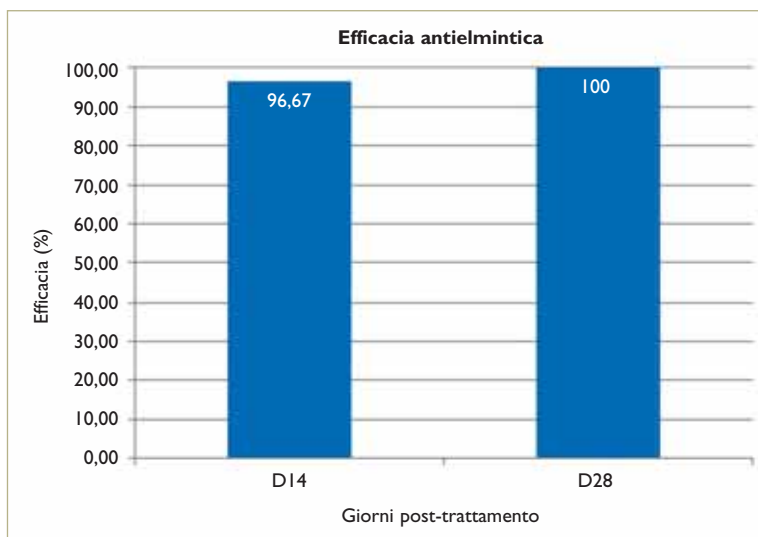


GRAFICO 2 - Efficacia antielmintica delle compresse di Milbemax® Gatto su un campione di 30 gatti naturalmente infestati da parassiti intestinali (nematodi e cestodi). D14 = 14 giorni post trattamento, D28 = 28 giorni post trattamento.

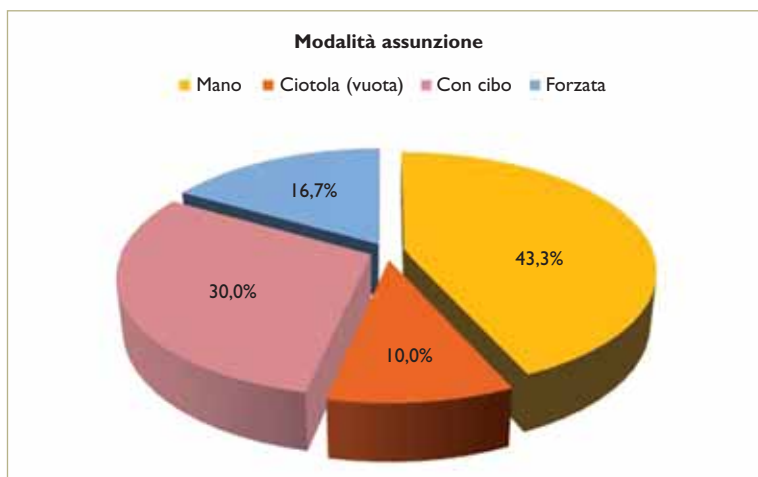


GRAFICO 3 - Modalità di assunzione delle compresse di Milbemax® Gatto su un campione di 30 gatti.

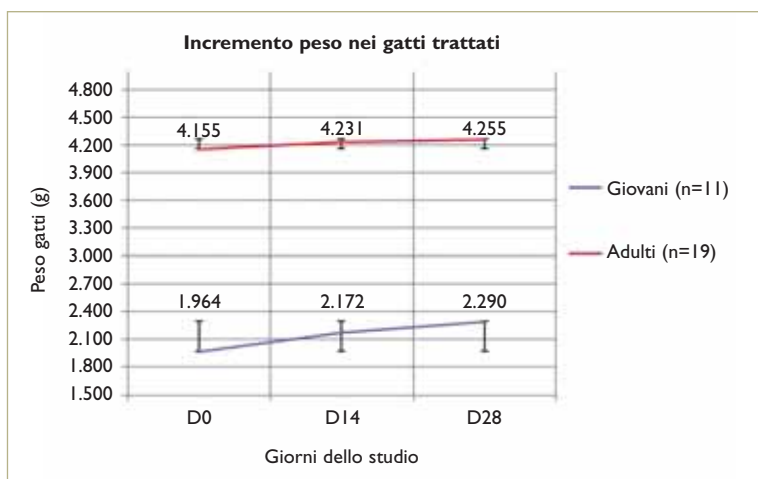


GRAFICO 4 - Incremento ponderale medio osservato in gatti giovani e adulti successivamente al trattamento con compresse di Milbemax® Gatto. D0 = Trattamento, D14 = 14 giorni post trattamento, D28 = 28 giorni post trattamento.

fattiva e gustativa rendendo inefficace l'attrattivo aromatico delle compresse.

Circa l'incremento ponderale medio registrato negli animali trattati, sebbene più elevato nei soggetti giovani, esso assume maggior importanza per quanto riguarda i soggetti adulti. Infatti, benché l'aumento medio di 326 g in gatti giovani che non hanno ancora ultimato l'accrescimento sia facilmente spiegabile e non imputabile al solo trattamento antiparassitario, l'incremento medio di 100 g osservato nei gatti adulti è verosimilmente riferibile alla risoluzione dell'effetto sottrattivo causato dai parassiti. A questo riguardo è importante notare che dei 19 gatti adulti, 14 (73,7%) erano infestati da nematodi (12 da *T. cati*, 2 da *A. tubaeforme* e 3 da *T. cati* e *A. tubaeforme*) mentre solo 5 (26,3%) erano parassitati da cestodi. Questi dati sembrano supportare ulteriormente quanto riferito sull'aumento di peso successivo al trattamento nei gatti adulti, essendo la maggior parte parassitata da specie di nematodi riconosciute come causa di malassorbimento e danno alla funzionalità intestinale<sup>10</sup>. In conclusione, sulla base dei risultati osservati circa l'efficacia e la sicurezza del farmaco studiato, è possibile affermare che la formulazione testata rappresenta una valida scelta nel trattamento delle più comuni elmintosi intestinali del gatto. La risoluzione delle parassitosi con una sola somministrazione nel 96,6% dei casi, associata all'elevata appetibilità delle compresse, rende questo prodotto interessante soprattutto nel trattamento di pazienti riluttanti all'assunzione orale dei farmaci, poco abituati al contatto con il proprietario o appartenenti a comunità feline (es. gattili, colonie).

### RINGRAZIAMENTI

Si ringrazia Novartis Animal Health S.p.A. per aver fornito i farmaci necessari alla conduzione di questo studio.

### Parole chiave

Gatto, Parassiti, Trattamento, Milbemicina ossima, Praziquantel, Appetibilità.

## Anthelmintic efficacy of milbemycin oxime/praziquantel flavoured tablets in cats naturally infected by intestinal parasites: a clinical trial

### Summary

**Aim** - Milbemycin oxime/praziquantel meaty flavoured tablets are available against intestinal helminths. The purpose of this field study was to confirm efficacy, safety and palatability of this formulation in naturally infected cats.

**Materials and methods** - The main inclusion criterion was a natural infection by intestinal helminths confirmed by fecal analysis. No other restrictions were placed. Treatment consisted in a single administration of a minimum dose of 2 mg milbemycin oxime and 5 mg of praziquantel per kilogram of body weight. Fecal floatation exams were executed two (D14) and four weeks (D28) after treatment, using a 1.30 specific gravity sodium nitrate solution. A second treatment was scheduled for those cats which were still positive at D14. Additionally, drug intake way (e.g., spontaneous or forced) was recorded for each cat.

**Results** - A total of 30 cats were enrolled in the trial, including kittens (n=9), adults (n=17) and pregnant queens (n=4). The most frequent helminth species were *Toxocara cati* (73.3%), *Dipylidium caninum* (30.0%) and *Ancylostoma tubaeforme* (13.3%). Single (84%) and multiple parasitic infections were observed, being *T. cati* and *D. caninum* the most common co-infection. At D14, 96.6% of treated cats tested negative at the fecal analysis and all cats were negative at D28. No side effects were observed. Spontaneous tablet intake was recorded in 83.3% of the cats whilst forced administration was needed for 16.7%.

**Conclusions** - Results of this trial, namely the high efficacy, safety and palatability of the tested formulation, confirm its advantages in the treatment of the most common feline intestinal helminth infections.

### Key words

Cat, Parasites, Treatment, Milbemycin oxime, Praziquantel, Palatability.

### BIBLIOGRAFIA

1. Fukase T, In T, Chinone S et al. Anthelmintic efficacy of milbemycin D against *Toxocara cati* and *Ancylostoma tubaeforme* in domestic cats. *Japanese Journal of Veterinary Science* 53: 817-821, 1991.
2. Wolken S, Schaper R, Mencke N et al. Treatment and prevention of vertical transmission of *Toxocara cati* in cats with an emodepside/praziquantel spot-on formulation. *Parasitology Research* 105: 75-81, 2009.
3. Humbert-Droz E, Büscher G, Cavalleri D et al. Efficacy of milbemycin oxime against *Ancylostoma tubaeforme* (fourth stage larvae and adults) in artificially infected cats. *Veterinary Record* 154: 140-143, 2004.
4. Motta B, Schnyder M, Basano FS et al. Therapeutic efficacy of milbemycin oxime/praziquantel oral formulation (Milbemax®) against *Thelazia callipaeda* in naturally infested dogs and cats. *Parasites & Vectors* 5: 85, 2012.
5. Thomas H, Gönner R. The efficacy of praziquantel against cestodes in cats, dogs and sheep. *Research in Veterinary Science* 24: 5-20, 1978.
6. Genchi C, Cody R, Pengo G et al. Efficacy of a single milbemycin oxime administration combination with praziquantel against experimentally induced heartworm (*Dirofilaria immitis*) infection in cats. *Veterinary Parasitology* 122: 287-292, 2004.
7. *Manual of Veterinary Parasitological Laboratory Techniques*, London, HMSO, MAFF, UK, 1986.
8. Jacobs DE, Arakawa A, Courtney CH et al. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) guidelines for evaluating the efficacy of anthelmintic for dogs and cats. *Veterinary Parasitology* 52: 179-202, 1994.
9. Thombre AG. Oral delivery of medications to companion animals: palatability considerations. *Advanced Drug Delivery Reviews* 56: 1399-1413, 2004.
10. Bowman DD, Hendrix, CM, Lindsay DS et al. *Feline Clinical Parasitology*, Iowa State University Press, Ames, USA, 2002.