

# Leishmaniosi canina: linee guida su diagnosi, stadiazione, terapia, monitoraggio e prevenzione.

## Parte III: Prevenzione

A CURA DEL GRUPPO DI STUDIO  
SULLA LEISHMANIOSI CANINA (G.S.L.C.)

### **Michele Maroli, Luigi Gradoni**

Dr., BSc, PhD, Dirigente di Ricerca, Dipartimento MIPI, Reparto di Malattie trasmesse da Vettori e Sanità Internazionale, Istituto Superiore di Sanità, V.le Regina Elena 299, Roma (I)

### **Gaetano Oliva**

Prof., DVM, Ordinario di Clinica Medica Veterinaria, Dipartimento di Scienze Cliniche Veterinarie, Università di Napoli Federico II, Via Federico Delpino 1, Napoli (I)

### **Massimo Castagnaro**

Prof., DVM, PhD, Dipl ECVF, Dipartimento di Sanità Pubblica, Patologia Comparata ed Igiene Veterinaria, Università di Padova, Viale dell'Università 16, Legnaro (PD) (I)

### **Alberto Crotti**

Dr., DVM, Studio Veterinario Associato, Via P. Revelli Beaumont 43, Genova (I)

### **George Lubas**

Prof., DVM, Dipl ECVIM-CA Internal Medicine, Dipartimento di Clinica Veterinaria, Università di Pisa, V.le Piagge 2, Pisa (I)

### **Saverio Paltrinieri**

Prof., DVM, PhD, Dipl ECVCP, Dipartimento di Patologia Animale Igiene e Sanità Pubblica Veterinaria, Università di Milano, Via Celoria 10, Milano (I)

### **Xavier Roura**

Dr., DVM, PhD, Dipl ECVIM-CA, Servei de Medicina Interna, Hospital Clinic Veterinari, Facultat de Veterinaria, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spagna (E)

### **Andrea Zatelli**

Dr., DVM, Clinica Veterinaria Pirani, Via Majakowski 2/L,M,N, Reggio Emilia (I)

### **Eric Zini**

Dr., DVM, PhD, Dipl ECVIM-CA, Clinic for Small Animal Internal Medicine, University of Zurich, Winterthurerstrasse 260, Zurich, Svizzera (CH)

## RIASSUNTO

Le Linee Guida su "Diagnosi, Stadiazione, Terapia, Monitoraggio e Prevenzione della Leishmaniosi Canina" del Gruppo di Studio sulla Leishmaniosi Canina (GSLC) sono elaborate con l'intento di offrire ai medici veterinari un corretto orientamento fisiopatologico, diagnostico, terapeutico e preventivo della patologia canina connessa all'infezione da *Leishmania infantum*. L'attività del GSLC è fondata sulla medicina basata sull'evidenza, ma nel caso di conflitti o assenza di evidenza viene ricercato un consensus tra i membri del GSLC.

Le linee guida sono rivolte ai medici veterinari e non devono essere intese come completamente esaustive ed immutabili. L'intento del GSLC è quello di fornire uno strumento facilmente applicabile alla maggior parte delle situazioni ma che non potrà mai risolvere tutte le problematiche connesse alla leishmaniosi canina.

Le linee guida vengono annualmente aggiornate sulla scorta della revisione dei lavori pubblicati. Dopo l'approvazione da parte dei membri del GSLC, le linee guida ed i loro aggiornamenti vengono divulgati tramite pubblicazione sulla rivista "Veterinaria" e sul sito [www.gruppoleishmania.org](http://www.gruppoleishmania.org).

Lo scopo di questo lavoro è di fornire suggerimenti da poter essere adottati sui cani per prevenire le punture dei flebotomi con lo scopo di proteggerli dalla leishmaniosi e anche per ridurre il rischio di infezioni nell'uomo. Per quanto attiene alla prevenzione della leishmaniosi canina, dopo revisione della letteratura, trovano evidenza e consenso le seguenti raccomandazioni.

Tutti i cani infetti da *Leishmania* che vivono in zone endemiche di leishmaniosi e quindi potenzialmente infettanti per il flebotomo vettore, devono essere sottoposti a misure di protezione contro la puntura dei flebotomi. Tali misure sono intese a prevenire la re-infezione del soggetto o ad ottenere il controllo della leishmaniosi canina mediante la prevenzione di massa. Devono essere sottoposti a misure di protezione anche quei soggetti che dopo terapia sono clinicamente guariti poiché questi continuano ad essere infettanti, anche se in misura ridotta, per il flebotomo vettore. Anche cani sani che vivono o si recano in zone endemiche vanno protetti per la prevenzione "individuale".

Il periodo del trattamento deve essere limitato all'attività dei flebotomi vettori. In Italia si possono individuare tre periodi: (i) dalla metà di maggio a fine settembre per il nord; (ii) dalla metà di maggio alla metà di ottobre per il centro; (iii) dall'inizio di maggio alla metà di novembre per il sud. Tali periodi sono da considerarsi orientativi, dipendendo dalle variazioni climatiche annuali. La periodicità dei trattamenti dipende dalle misure prescelte.

Dalla letteratura consultabile emerge che permetrina, da sola o in associazione con imidacloprid per applicazione topica (spot-on) e deltametrina (complesso deltametrina/trifenilfosfato), somministrata attraverso una banda protettiva a lento rilascio (collare), sono i principi attivi sui quali è stata condotta una sperimentazione numerosa ed accurata, sia di laboratorio sia di campo, e, per i quali, sussiste evidenza di una elevata efficacia nel prevenire le punture dei flebotomi.

"Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 10/06/2009 ed accettato per la pubblicazione dopo revisione il 07/07/2009".

### PREMESSA

Con il termine "prevenzione" si intende l'applicazione di varie misure idonee a prevenire un atto infettivo, oppure l'effetto patologico di tale atto. In genere, la pietra miliare nel campo delle malattie infettive è costituita dalla profilassi vaccinale. Purtroppo, questo presidio non è disponibile nella prevenzione delle leishmaniosi.

A tutt'oggi solo in Brasile, ove è proibita la terapia nel cane, è stato registrato un vaccino che tuttavia non dimostra sufficiente evidenza di efficacia e non si attiene agli standard europei di sicurezza (usa come adiuvante la saponina).

Inoltre, poiché atti infettivi diversi da quelli derivanti dalla puntura del vettore biologico o non sono mai stati definitivamente dimostrati (per es. il contatto diretto o la trasmissione congenita), oppure sono limitati a particolari gruppi di soggetti a rischio (per es. cani trasfusi con sangue infetto), queste linee guida trattano esclusivamente della prevenzione contro il flebotomo, unico vettore biologico di *Leishmania*.

### 1. INTRODUZIONE

Il protozoo parassita *Leishmania* è trasmesso ad opera di un vettore biologico, il flebotomo, comunemente denominato "pappatacio". Si tratta di un insetto dittero ematofago della famiglia Psychodidae, di aspetto simile ad un piccolo moscerino (2-3 mm). Solo la femmina punge per procurarsi il sangue necessario per maturare le uova (Fig. 1), ed è per questa esigenza trofica che può diventare vettore di *Leishmania* se il pasto avviene su un ospite infetto che renda disponibile il parassita a livello del derma e/o del sangue periferico (come ad esempio il cane, ma non l'uomo). Il parassita

trova nell'intestino del flebotomo un ambiente ottimale per riprodursi e per cambiare forma: dalla fase intra-cellulare aflagellata (amastigote) si trasforma in una fase moltiplicativa extracellulare munita di flagello (promastigote). Da questa, origina una forma infettante non moltiplicativa, definita promastigote 'metaciclico', localizzata nelle porzioni anteriori del canale intestinale. Ad un pasto successivo, il flebotomo può quindi trasmettere il parassita ad un altro ospite che, se recettivo, viene infettato. Anche se altri ectoparassiti del cane, in particolare pulci, zecche, zanzare sono stati sospettati di trasmettere la malattia, oggi, in base ad evidenze scientifiche di numerose ricerche di campo e di laboratorio, si può affermare senza ombra di dubbio che in natura solo i flebotomi sono i vettori biologici della leishmaniosi. Delle oltre 800 specie di flebotomo identificate, solo 8 sono presenti in Italia, e di queste 4 sono vettori provati di *Leishmania infantum*<sup>1</sup>. Come nel resto dei Paesi mediterranei, l'attività di questi insetti è tipicamente stagionale: femmine ematofaghe sono presenti solo durante i mesi caldi dell'anno, da maggio a settembre-novembre (a seconda della latitudine). Alle nostre latitudini, se vi sono le condizioni ambientali idonee al loro sviluppo (T= 20-25 °C; fotoperiodo, 17 ore luce, 7 ore buio) l'intero ciclo di sviluppo dei flebotomi, che comprende uno stadio di uovo, larva, pupa e adulto (Fig. 2), può richiedere 7-8 settimane.

I flebotomi hanno abitudini notturne, essendo attivi dal crepuscolo fino all'alba. Durante le ore diurne riposano in ambienti relativamente bui ed umidi; per evitare temperature ed umidità estreme sono in grado di infiltrarsi in qualsiasi spazio confinato. Non sono buoni volatori; le distanze di volo sono limitate a poche centinaia di metri. Le femmine possono pungere su una gran varietà di ospiti, inclusi vari animali domestici non suscetti-



FIGURA 1 - Femmina di *Phlebotomus perniciosus* al termine del pasto di sangue.

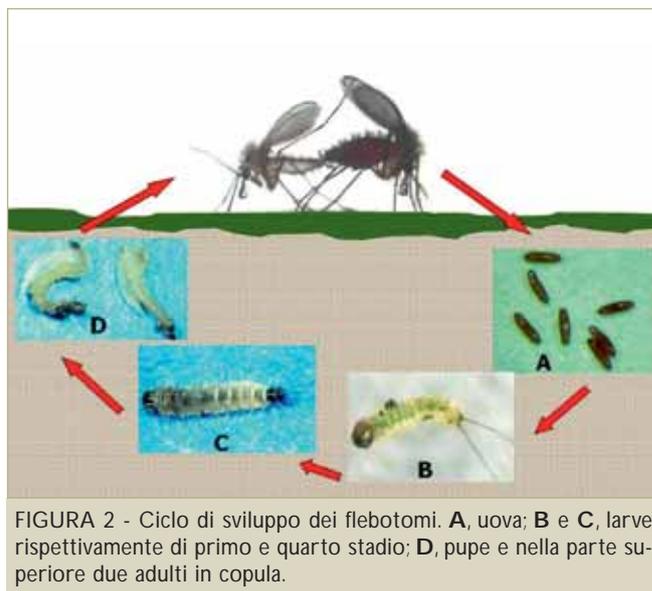


FIGURA 2 - Ciclo di sviluppo dei flebotomi. A, uova; B e C, larve rispettivamente di primo e quarto stadio; D, pupe e nella parte superiore due adulti in copula.

bili all'infezione da *Leishmania* (bestiame, pollame, ecc.). Questo loro comportamento trofico potrebbe essere una delle ragioni dell'aumento della leishmaniosi canina in ambiente urbano, dove evidentemente i flebotomi hanno a disposizione un numero limitato di ospiti, tra i quali il cane predomina.

Nella lotta contro i vettori di leishmaniosi, misure di controllo orientate contro le forme larvali non sono realizzabili poiché i loro focolai (le larve sono terricole) possono essere costituiti da una serie innumerevole di ambienti difficili da localizzare in natura. Pertanto la lotta è possibile solo contro gli adulti. Le misure di controllo disponibili sono essenzialmente indirizzate a ridurre la popolazione dei flebotomi attraverso l'impiego di insetticidi ad azione residua o a limitare il contatto vettore-ospite mediante l'uso topico di principi attivi ad effetto protettivo contro la puntura dei flebotomi. Per la implementazione di campagne di lotta basate sull'uso di insetticidi residuali vi sono limitazioni pratiche ed ambientali. Ad esempio è impensabile poter trattare tutti gli ambienti di riposo dei flebotomi. Inoltre tali interventi, che vanno ripetuti periodicamente, necessitano di personale altamente specializzato e di attrezzature idonee. Ma le limitazioni maggiori derivano dal rapporto costo/beneficio di tali campagne che comporterebbero tra l'altro il rischio di insorgenza della resistenza agli insetticidi da parte di insetti non bersaglio. Poiché in tutto il mondo il cane è il principale ospite serbatoio della leishmaniosi viscerale zoonotica, i maggiori sforzi nel controllo di tale patologia sono concentrati sullo sviluppo di un vaccino canino protettivo, attualmente non ancora disponibile. In attesa, la protezione dalla puntura del vettore è un intervento prioritario da applicare sul cane, sia per proteggerlo dall'infezione leishmaniotica, sia per limitare la diffusione del parassita quando il cane è già infetto.

Pertanto i cani infetti di leishmaniosi<sup>a</sup> (Linee Guida: Parte I, Approccio Diagnostico)<sup>1,2</sup> che vivono in zone endemiche di leishmaniosi, e quindi potenziali serbatoi infettanti per l'insetto vettore, devono essere sottoposti a misure di protezione contro la puntura dei flebotomi. Vanno protetti anche quei soggetti che dopo terapia sono clinicamente guariti poiché questi continuano ad essere infettanti anche se in misura ridotta per il flebotomo vettore.<sup>3,4</sup> Tali misure sono intese a prevenire la re-infezione del soggetto malato e/o ad ottenere il controllo della leishmaniosi canina (LCan) mediante la prevenzione di massa.<sup>5</sup> Attualmente, la protezione dalla puntura dei flebotomi è limitata all'uso di barriere meccaniche o all'applicazione di prodotti chimici per uso topico direttamente sul cane.

<sup>a</sup> Infetto; malato, malato con quadro clinico grave; refrattario al trattamento, con recidiva precoce.

## 2. METODOLOGIA

La presente linea guida è stata prodotta sulla base di una revisione sistematica della letteratura riguardante le misure di prevenzione contro la puntura dei flebotomi vettori, mediante PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), utilizzando la seguente strategia: **(dog\* OR canine) AND (prevention\* OR against OR versus) AND (leishm\*) NOT vaccine\***, ponendo come limite il titolo dell'articolo. La ricerca è stata inoltre limitata al periodo antecedente Dicembre 2008. Usando i criteri di ricerca sopra riportati, sono stati inizialmente individuati 212 lavori, di cui 193 sono stati esclusi poiché non riguardano aspetti preventivi della leishmaniosi canina *in vivo*. I rimanenti articoli (19) sono stati utilizzati dagli autori della linea guida come base scientifica per la produzione delle presenti raccomandazioni. Per completezza, sono stati esaminati anche lavori di rassegna pubblicati come atti di congressi (4), abstracts di comunicazioni a congressi internazionali (1) o rapporti (1) ai quali non sono seguite formali pubblicazioni su rivista.

## 3. PROTEZIONE MECCANICA

Durante le ore notturne dei mesi caldi, a partire dall'imbrunire fino al sorgere del sole, gli animali infetti e/o malati possono essere tenuti in rifugi chiusi, dove porte e finestre sono state protette da "zanzariere" a maglia fitta (1-2 mm), tali da impedire l'ingresso dei flebotomi.

## 4. PROTEZIONE CHIMICA

Vi sono numerosi studi di laboratorio su vari principi attivi da utilizzare direttamente sul cane come misure efficaci per controllare la malattia. I biocidi ad uso veterinario con efficacia provata sui vettori di leishmaniosi sono limitati ai **piretroidi sintetici** [BOX 1].

Fra le specialità medicinali ad uso veterinario della categoria "biocidi contro gli ectoparassiti", alcune sono corredate da documentazione scientifica comprovante la loro efficacia nel prevenire la puntura dei flebotomi.<sup>6-20</sup> L'efficacia di tali prodotti è stata valutata sommando (i) l'effetto protettivo, cioè attività "no-feeding", misurato considerando i flebotomi che non hanno compiuto un pasto di sangue sul cane trattato e (ii) l'effetto insetticida sui flebotomi, considerando la mortalità degli insetti a 24 ore dopo essere venuti a contatto con il cane trattato con il biocida. Per alcuni di questi sono stati condotti anche studi di campo per valutarne l'impatto sull'incidenza della leishmaniosi canina ed umana.<sup>21-29</sup>

**BOX 1**

**Caratteristiche dei piretroidi**

I piretroidi sono insetticidi chimicamente simili alle piretrine presenti nel piretro naturale estratto dai fiori di crisantemo. Le piretrine sono note da secoli per la loro attività insetticida. Sono molecole fotolabili che si degradano rapidamente nell'ambiente. Sono dotate di una rapida azione paralizzante sugli insetti: anche dosi sub-letali sono in grado di procurare un immediato abbattimento, ma l'effetto è temporaneo e l'insetto recupera completamente. Per ovviare a questo le piretrine vengono utilizzate generalmente insieme ad un sinergizzante, il butossido di piperonile, in rapporto di 1:8.

I piretroidi sintetici, comparsi per la prima volta nel 1973, sono più fotostabili del piretro naturale e possiedono un'ottima attività insetticida. Il primo piretroride (fenvalerato) è apparso sul mercato nel 1978. Attualmente la classe dei piretroidi include 42 principi attivi, che differiscono nella struttura chimica o nella composizione dello stereoisomero relativo. Tra i piretroidi di *prima generazione* vi sono l'alletrina, la bioalletrina e la bioresmetrina che, come le piretrine, sono chimicamente instabili e si degradano rapidamente alla luce del sole. I piretroidi di *seconda generazione* sono invece molecole fotostabili, dotate quindi di una maggior attività residuale. Deltametrina, permetrina, fenvalerato ed altre molecole di più recente sintesi, sono da 10 a 1.000 volte più attive come insetticidi delle piretrine e dei piretroidi di prima generazione.

**Meccanismo d'azione**

Il piretro ed i suoi derivati hanno azione neurotossica. Agiscono prevalentemente per contatto; la penetrazione avviene soprattutto attraverso la cuticola e le aperture presenti in questa (stigmi, ecc.). L'insetto manifesta rapidi sintomi convulsivi seguiti da paralisi e morte. Tuttavia in caso di dosaggi sub-letali, l'insetto è in grado di riprendersi completamente. Questo indica un meccanismo d'azione reversibile e la possibilità da parte dell'insetto di metabolizzare piccole quantità dell'insetticida. L'esatto sito d'azione dei piretroidi non è ancora ben conosciuto; probabilmente essi agiscono a livello sinaptico, inibendo in qualche modo la trasmissione degli impulsi nervosi. I derivati del piretro agiscono, in genere, a concentrazioni più basse di quelle dei più comuni insetticidi fosfororganici o carbammati. La loro azione tossica verso gli insetti è dunque molto elevata, ma assolutamente priva di selettività. Molti piretroidi sono considerati prodotti poco tossici per la specie umana ed i mammiferi in generale, mentre mostrano una elevata tossicità per i pesci, cosa che ne sconsiglia l'impiego in ambienti acquatici.

Fenomeni di resistenza verso il piretro ed alcuni tra i più comuni piretroidi sono da tempo conosciuti. Essi riguardano, per il momento, principalmente la mosca domestica ed insetti di interesse agricolo. Il più importante meccanismo di resistenza sembra esser legato alla selezione di geni *kdr*, in grado di rendere inaccessibile il sito d'attacco dell'insetticida sulla fibra nervosa. Certamente però sono coinvolti anche altri meccanismi, come la produzione di ossidasi detossificanti.

**TABELLA 1**

Risultati della sperimentazione di laboratorio con principi attivi applicati sul cane per valutare l'attività anti-flebotomo

Principio attivo (%)	Referenza bibliografica	N° animali trattati + controllo	Specie saggiata	Effetto (%)		Periodo di osservazione (settimane)
				Protettivo <sup>(1)</sup>	Insetticida <sup>(2)</sup>	
Permetrina (50) + imidacloprid (10) (spot-on)	[12]	6 + 6	<i>P. papatasi</i>	93	46	1
	[14]	8+8	<i>P. perniciosus</i>	56	29	4
	[11]	12+12	<i>L. longipalpis</i>	90	49	3
Permetrina (2) + piriproxifene (0,2) (spray)	[6]	3 + 3	<i>P. perniciosus</i>	94	60	n.d.
	[16]	4 + 4	<i>P. perniciosus</i>	89	n.d.	3
	[13]	4 + 4	<i>P. perniciosus</i>	87	60	4
Permetrina (65) (spot-on)	[15]	2 + 2	<i>P. perniciosus</i>	91	67	4
	[17]	3 + 3	<i>L. intermedia</i>	49	23	8
Deltametrina (4) + trifenilfosfato (collare)	[9]	5 + 2	<i>P. perniciosus</i>	96	25-64	34
	[10]	5 + 5	<i>P. perniciosus</i>	84	42	26
	[8]	7 + -	<i>P. papatasi</i>	80	18	n.r.
	[7]	4 + 3	<i>L. longipalpis</i>	96	35-90	35
	[17]	4 + 3	<i>L. migonei</i>	96	46-91	36
		5 + 3	<i>L. intermedia</i>	69	37	8

<sup>(1)</sup> Effetto protettivo: attività "no-feeding", misurata considerando i flebotomi che non hanno compiuto un pasto di sangue; <sup>(2)</sup> Effetto letale: attività tossica nei confronti dei flebotomi, misurata considerando la mortalità degli insetti. n.d. = non determinato; n.r. = non riportato.

#### 4.1. Attività insetticida e "protettiva" dei piretroidi nei confronti dei vettori di leishmaniosi

Nella Tabella 1 sono riportati i risultati della sperimentazione di laboratorio per valutare l'attività anti-flebotomo ed insetticida di quattro formulazioni applicate sul cane.<sup>6-17</sup> La tabella riporta le specie di vettori saggiati, il numero di cani trattati e di controllo, il grado di efficacia (protettivo per il cane e tossico per i flebotomi) e il periodo di osservazione. L'effetto protettivo (no-feeding), misurato considerando i flebotomi che non hanno compiuto un pasto di sangue, a seconda della formulazione e specie saggiata, varia tra un minimo del 49% ad un massimo del 96%, essendo spesso > del 90%<sup>6-17</sup>.

L'effetto tossico insetticida nei confronti dei flebotomi, misurato considerando la mortalità degli insetti, varia tra 18 ed 91%. È importante sottolineare tuttavia che la mortalità delle femmine che hanno fatto il pasto di sangue è stata sempre del 100%. I risultati della sperimentazione di campo di alcune di tali specialità con la valutazione dell'impatto sull'infezione nel cane e nell'uomo sono riportati in Tabella 2.

I prodotti in commercio in Italia per i quali vi sono prove sperimentali sull'efficacia sono quattro. Il principio attivo, il modo d'uso e la durata stimata dell'efficacia sono riportati nel Box 2. La durata

dell'efficacia è quella indicata nelle "indicazioni d'uso" di ciascuna specialità; si raccomanda tuttavia di tenere conto anche dei valori riportati in Tabella 1, colonna "Periodo di osservazione".

#### 4.2. Modo di somministrazione ed inizio protezione

##### Spray

Il modo di somministrazione implica che il principio attivo sia diffuso immediatamente su tutto il corpo del soggetto trattato e quindi la protezione è immediata.

##### Spot-on

Il modo d'uso (gocce sul dorso del soggetto) implica che la protezione non è immediata; sono necessarie 24-48 ore affinché il principio attivo si diffonda su tutto il corpo del cane trattato. È raccomandabile pertanto di trattarlo almeno due giorni prima della partenza qualora si rechi in zona endemica di leishmaniosi.

##### Collare

La banda protettiva è a lento rilascio e la protezione non è immediata. Sono necessari 5-6 giorni affinché il principio attivo si diffonda su tutto il corpo del cane trattato. Pertanto è raccomandabile, di trattarlo almeno una settimana prima della partenza nel caso si debba recare in zona endemica di leishmaniosi.

TABELLA 2 Sperimentazione di campo con principi attivi applicati sul cane e valutazione dell'impatto sull'infezione del cane (LCan) e dell'uomo (LV)				
Principio attivo (%)	Nazione (Referenza bibliografica)	N° animali trattati + controllo	Durata Inverno	% riduzione LCan* - LV**
Permetrina (50) + imidacloprid (10) (spot-on)	Italia [28]	209 <sup>(3)</sup> e 204 <sup>(4)</sup> + 218	8 mesi	89 <sup>(3)</sup> - 93 <sup>(4)</sup> LCan
Permetrina (65) (spot-on)	Brasile [23]	150 + 146	4 mesi (1 appl. mensile x 3)	50 LCan
	Italia [21]	120 + 188	2 stagioni	84%
Deltametrina (4) + trifenilfosfato (collare)	Italia [25]	354 + 371	2 stagioni	50 <sup>(1)</sup> - 86 <sup>(2)</sup> LCan
	[24]	49 + 150	1 stagione	52 LCan
	[22]	60 + 60	2 stagioni	51 LCan
	[21]	119 + 188	2 stagioni	84%
	Iran [26]	466 + 354	6 mesi	54 LCan - 43 LV
	Brasile [27]	1246 + 1267	1 anno	49 LCan
[29]	136 + 97	5 mesi	50 LCan	

\* LCan, leishmaniosi canina; \*\* LV, leishmaniosi viscerale umana; <sup>(1)</sup> prima stagione; <sup>(2)</sup> seconda stagione; <sup>(3)</sup> applicazione una volta al mese; <sup>(4)</sup> applicazione ogni 2 settimane.

### BOX 2

#### Prodotti disponibili in commercio in Italia con provata attività protettiva contro la puntura dei flebotomi

Una specialità a base di permetrina (65%) per applicazione topica [gocce, spot-on] ad effetto *no-feeding* e tossico per i flebotomi della durata stimata di quattro settimane.

Un'associazione permetrina (2%) + piriproxifene (0,2%) per applicazione topica [spray] ad effetto *no-feeding* e tossico per i flebotomi della durata stimata di tre settimane.

Un'associazione permetrina (50%) + imidacloprid (10%) per applicazione topica [gocce, spot-on] ad effetto *no-feeding* e tossico per i flebotomi della durata stimata di tre settimane.

Un complesso deltametrina (4%) + un carrier [trifenilfosfato] inclusa in una banda protettiva a lento rilascio (collare) ad effetto *no-feeding* e tossico per i flebotomi della durata stimata di cinque mesi.

#### 4.3. Effetti indesiderati e/o reazioni collaterali derivanti dall'uso (topico) di principi attivi a base di piretroidi

Di seguito sono elencati gli eventuali effetti indesiderati/secondari e/o reazioni collaterali come indicati nelle istruzioni dei prodotti disponibili nel mercato italiano.

##### Permetrina (65%) - REAZIONI COLLATERALI

*“Con il principio attivo permetrina possono raramente verificarsi fenomeni di ipersensibilità cutanea che si manifestano con letargia, prurito, eritema, rash cutaneo e perdita di pelo al sito di applicazione. In tali evenienze è consigliabile sospendere l'impiego, sottoporre l'animale a lavaggio completo e rivolgersi al medico veterinario per le cure del caso”*

##### Permetrina (2%) + Piriproxifene (0,2%) - PRECAUZIONI D'USO

*“In caso di manifestazione di intolleranza (prurito, atassia, iperestesia...) è sufficiente fare uno shampoo all'animale per eliminare il prodotto”*

##### Permetrina (50%) + Imidacloprid (10%) - EFFETTI SECONDARI

*“In rare occasioni, le reazioni nei cani possono includere sensibilità cutanea transitoria (compresi aumentato prurito ed eritema nel sito di applicazione) e letargia”*

##### Deltametrina (4%) + Trifenilfosfato - EFFETTI INDESIDERATI

*“Nessuno”*

##### AVVERTENZE

*“In caso di ingestione accidentale del collare da parte del cane, si possono osservare i seguenti sintomi: inordinamento dei movimenti, tremori, ipersalivazione. Tali sintomi sono reversibili nell'arco di 48 ore. L'antidoto è rappresentato dal diazepam”*

## 5. RACCOMANDAZIONI E CONCLUSIONI

### 5.1. Quando proteggere

Il periodo d'applicazione delle misure protettive di seguito definite è limitato all'attività dei flebotomi

vettori. In Italia si possono individuare tre periodi: (i) dalla metà di maggio a fine settembre per il nord; (ii) dalla metà di maggio alla metà di ottobre per il centro; (iii) dall'inizio di maggio alla metà di novembre per il sud. Tali periodi sono da considerarsi orientativi, dipendendo dalle variazioni climatiche annuali. La periodicità dei trattamenti dipende dalle misure prescelte.

### 5.2. Misure di protezione da adottare

Alla luce di quanto emerge dalla letteratura internazionale e dall'esperienza degli Autori, è utile ribadire alcuni concetti che possono essere di aiuto nella gestione della prevenzione nel “cane affetto da leishmaniosi”. Le misure preventive da adottare contro la puntura dell'insetto vettore sono intese non solo a prevenire la re-infezione di un soggetto infetto, ma soprattutto ad evitare che il cane leishmaniotico, anche se clinicamente guarito a seguito di terapia, continui ad essere serbatoio per i vettori di leishmaniosi, con lo scopo ultimo di ottenere un controllo della leishmaniosi mediante la prevenzione di “massa”.<sup>5</sup> È inoltre altamente raccomandabile che durante la stagione di trasmissione anche il cane sano che viva o si rechi in zone endemiche per leishmaniosi, venga sottoposto a misure preventive per la protezione “individuale”. Bisogna considerare che tali misure nei confronti del vettore italiano più competente (*Phlebotomus perniciosus*) non hanno dimostrato una protezione totale (84-96%)<sup>6,9,10,13-16</sup> e pertanto si raccomandano controlli periodici da effettuare diversi mesi dopo la stagione di trasmissione.

### 5.3. Protezione chimica

La scelta del tipo di protezione (meccanica o chimica) sarà di volta in volta valutata da parte del veterinario dopo aver considerato:

- la disponibilità da parte del proprietario,
- l'ambiente ove vive il cane,

- il modo di somministrazione (spray, spot-on, collare) e inizio protezione delle specialità medicinali con "conclamata" efficacia,
- la frequenza dei trattamenti in base all'inizio e alla durata dell'efficacia delle varie specialità medicinali.

Per quanto riguarda la prevenzione chimica, dalla letteratura scientifica consultabile emerge che permetrina, da sola o in associazione con imidacloprid per applicazione topica (spot-on) e deltametrina (complesso deltametrina/trifenilfosfato), somministrata attraverso un collare a lento rilascio, sono le specialità medicinali sulle quali è stata condotta una sperimentazione ampia ed accurata, sia di laboratorio che di campo, e per le quali sussiste evidenza di una elevata efficacia nel prevenire le punture dei flebotomi.

### Ringraziamenti

Si ringrazia HILL'S Pet Nutrition Italia per il sostegno dato all'attività del Gruppo di Studio sulla Leishmaniosi Canina (GSLC).

### Parole chiave

*Leishmaniosi, cane, linee-guida, prevenzione.*

## ■ Canine Leishmaniasis: guidelines for diagnosis, staging, therapy, monitoring and prevention. Part III: Prevention

### Summary

Guidelines on "Diagnosis, Classification, Therapy, Monitoring and Prevention of Canine Leishmaniasis" are formulated by the Canine Leishmaniasis Working Group (CLWG) with the aim to offer to the practitioner the correct overview on pathophysiology, diagnosis, therapy and prevention of the canine disease caused by *Leishmania infantum*. CLWG activity grounds on evidence based medicine; in case of controversies or absence of evidence in veterinary literature, a consensus is reached among the members.

These guidelines are intended to veterinarians and are not to be thought as totally exhaustive or unchangeable. The aim of CLWG is to provide a tool to use in most conditions but that cannot be

able to work out all the issues related to canine leishmaniasis.

Guidelines are updated annually based on veterinary literature. Guidelines and their updates are published on "Veterinaria" journal and edited on [www.gruppoleishmania.org](http://www.gruppoleishmania.org) web-site after their approval by the CLWG members.

The aim of this paper is to provide tools to be used on dogs for preventing sand fly bites with the aim to protect dogs from leishmaniasis and to reduce the risk of human infections too. As for canine leishmaniasis prevention, literature review resulted in following recommendations.

All *Leishmania*-infected dogs living in endemic areas for leishmaniasis, and therefore potentially infectious for the phlebotomine vector, should be protected from sand fly bites. These measures are intended to prevent re-infection of infected dogs, or parasite spreading by sick dogs (mass protection). Dogs that after treatment are clinically cured should be protected by sand fly bites, as they could be still infective for sand fly vectors, even if there is a reduced parasite-load. In addition, healthy dogs living or visiting endemic areas should be protected from infection (individual protection).

The period of treatment should be limited to the sand fly activity season. In Italy, can be broadly distinguished three period: (i) from the middle of May till late September in northern regions; (ii) from the middle of May till the middle of October in central regions; (iii) from the beginning of May till the middle of November in southern regions. These periods should be considered as general indication, depending on the annually climate variations. Periodicity of treatments will depend upon the products chosen.

After revision of literature, it appears that permethrin, alone or in combination with imidacloprid as topical application (spot-on) and deltamethrin (deltamethrin - triphenylphosphate complex) administered by slow release protector band (dog collar) are the active ingredients for which there is an evidence of high efficacy for preventing sand fly bites, both in laboratory as well as in field evaluation trials.

### Key words

*Leishmaniasis, dog, guidelines, prevention.*

## BIBLIOGRAFIA

1. Castagnaro M, Crotti A, Fondati A, Gradoni L, et al.: Leishmaniosi canina: linee guida su diagnosi, stadiazione, terapia, monitoraggio e prevenzione. Parte I: approccio diagnostico e classificazione del paziente leishmaniotico e gestione del paziente proteinurico. *Veterinaria* 21(3); 19-32, 2007.
2. Paltrinieri S, Solano-Gallego L, Fondati A, Lubas G, Gradoni L, Castagnaro M, Crotti A, Maroli M, Oliva G, Roura X, Zatelli A, Zini E. Canine leishmaniasis: guidelines for diagnosis and clinical classification. *J Am Vet Med Assoc*, 2009 (in stampa).
3. Gradoni L, Maroli M, Gramiccia M, Mancianti F: *Leishmania infantum* infection rates in *Phlebotomus perniciosus* fed on naturally infected dogs under antimonial treatment. *Med Vet Entomol* 1(4): 339-342, 1987.
4. Alvar J, Molina R, San Andrés M, Tesouro M, Nieto J, Vitutia M, González F, San Andrés MD, Boggio J, Rodriguez F, et al: Canine leishmaniasis: clinical, parasitological and entomological follow-up after chemotherapy. *Ann Trop Med Parasitol* 88(4): 371-378, 1994.
5. Gradoni L, Gramiccia M, Khoury C, Maroli M: Linee guida per il con-

- trollo del serbatoio canino della leishmaniosi viscerale zoonotica in Italia. Rapporti ISTISAN 04/12; 1-20, 2004.
6. Asher F, Alves-Pires C, Campos C, Capela MJ, Aguiar P: 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.
  7. David JR, Stamm LM, Bezerra HS, Nonato de Souza R, Killick-Kendrick R, Oliveira-Lima JW: Deltamethrin-impregnated dog collars have a potent anti-feeding and insecticidal effect on *Lutzomyia longipalpis* and *Lutzomyia migonei*. Mem Inst Oswaldo Cruz 96:839-847, 2001.
  8. Halbing P, Hodjati MH, Mazloumi-Gavani AS, Morite H, Davies CR: Further evidence that deltamethrin-impregnated collars protect domestic dogs from sandfly bites. Med Vet Entomol 14; 223-226, 2000.
  9. Killick-Kendrick R, Killick-Kendrick M, Focheux C, Dereure J, Puech M-P, Cadiergues MC: Protection of dogs from bites of phlebotomine sandflies by deltamethrin collars for control of canine leishmaniasis. Med Vet Entomol 11; 105-111, 1997.
  10. 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.
  11. Mencke N, Volf P, Volfova V, Stanneck D: Comparing the repellent efficacy of a imidacloprid/permethrin spot-on solution against *Lutzomyia longipalpis* and *Phlebotomus papatasi*. Third World Congress on Leishmaniasis, 10-15 April 2005, Palermo-Terrasini, Italy. Abstract book: 169.
  12. Mencke N, Volf P, Volfova V, Stanneck D: Repellent efficacy of a combination containing imidacloprid and permethrin against sand flies (*Phlebotomus papatasi*) on dogs. Parasitol Res 90: S108-S111, 2003.
  13. Mercier P, Jasmin P, Sanquer A: Prevention of sandfly attack by topical application of a permethrin/pyriproxyfen combination on dogs. Vet Ther 4; 309-316, 2003.
  14. Mirò G, Gálvez R, Mateo M, Montoya A, Descalzo MA, Molina R: Evaluation of the efficacy of a topically administered combination of imidacloprid and permethrin against *Phlebotomus perniciosus* in dog. Vet Parasitol 143; 375-379, 2007.
  15. Molina R, Lohse JM, Nieto J: Evaluation of a topical solution containing 65% permethrin against the sandfly (*Phlebotomus perniciosus*) in dogs. Vet Ther 2; 261-267, 2001.
  16. Molina R, Miro G, Galvez R, Nieto J, Descalzo MA: Evaluation of a spray of permethrin and pyriproxyfen for the protection of dogs against *Phlebotomus perniciosus*. Vet Rec 159(7); 206-209, 2006.
  17. Reithinger R, Teodoro U, Davies CR: Topical insecticide treatments to protect dogs from sand fly vectors of leishmaniasis. Emerg Infect Dis 7; 872-876, 2001.
  18. Thomas C, Roques M, Franc M: The effectiveness of a pyriprole (125 mg/ml) and a metaflumizone (150 mg/ml) combined with amitraz (150 mg/ml) spot-on treatment in preventing *Phlebotomus perniciosus* from feeding on dogs. Parasite 15(1); 93-96, 2008.
  19. Xiong GH, Jin CF, Chen XZ, Su ZW, Hong Y: Deltamethrin bath of domestic dog in the prevention of sandfly bite. Endem Dis Bull 9; 32-34, 1994.
  20. Xiong GH, Jin CF, Hong Y, Su ZW, Xue P, Xie W, Zhang A, Li G, Gao B; [Studies on the deltamethrin-medicated bath of domestic dogs for interrupting visceral leishmaniasis transmission]. Abstracted from Zhongguo Ji Sheng Hong Xue Ji Sheng Chong Bing Za Zi 13; 178-181, 1995.
  21. Ferroglio E, Poggi M, Trisciuglio A. Evaluation of 65% permethrin spot-on and deltamethrin-impregnated collars for canine *Leishmania infantum* infection prevention. Zoonoses Public Health 55(3); 145-148, 2008.
  22. Foglia Manzillo V, Oliva G, Pagano A, Manna L, Maroli M, Gradoni L: Deltamethrin-impregnated collars for the control of canine leishmaniasis: evaluation of the protective effect and influence on the clinical outcome of *Leishmania* infection in kennelled stray dogs. Vet Parasitol 142; 142-145, 2006.
  23. Giffoni JH, de Almeida CEC, dos Santos SO, Ortega VS, de Barros ATM: 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. Vet Ther 3; 485-492, 2002.
  24. Maroli M, Mizzi V, Baldi, Oliva G, Gradoni L: The control of canine leishmaniasis with Scalibor® Protector Bands in southern Italy: pilot field studies. Proceedings of the 2nd International Canine Leishmaniasis Forum. Seville (Spain). Intervet International by Boxmeer, The Netherlands, 81-86, 2002.
  25. Maroli M, Mizzi V, Siragusa C, D'Orazi A, Gradoni L: Evidence for an impact on the incidence of canine leishmaniasis by the mass use of deltamethrin-impregnated dog collars in southern Italy. Med Vet Entomol 15; 358-363, 2001.
  26. Mazloumi Gavani AS, Hodjati MH, Mohite H, Davies CR. 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.
  27. Oliveira-Lima JW, Nonato de Souza R, Teixeira MJ, Pompeu M, Killick-Kendrick R, David JR: Preliminary results of a field trial to evaluate deltamethrin-impregnated collars for the control of canine leishmaniasis in northeast Brazil. Proceedings of the 2nd International Canine Leishmaniasis Forum Seville (Spain). Intervet International by Boxmeer, The Netherlands; 91-95, 2002.
  28. Otranto D, Paradies P, Lia RP, Latrofa MS, Testini G, Cantacessi C, Mencke N, Galli G, Capelli G, Stanneck D: Efficacy of a combination of 10% imidacloprid/50% permethrin for the prevention of leishmaniasis in kennelled dogs in an endemic area. Vet Parasitol 144; 270-278, 2007.
  29. Reithinger R, Coleman PG, Alexander B, Vieira EP, Assis G, Davies CR: Are insecticide-impregnated dog collars a feasible alternative to dog culling as a strategy for controlling canine visceral leishmaniasis in Brazil? Int J Parasitol 34; 55-62, 2004.