

A randomized, blinded, controlled trial to assess sand fly mortality of fluralaner administered orally in dogs.

DETTAGLIO SUGLI AUTORI

- 1) ISGlobal, Hospital Clínic - Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain.
- 2) Department of Animal Pathology, Faculty of Veterinary Medicine at the University of Zaragoza, Zaragoza, Spain

La pubblicazione full text è disponibile al seguente link:
<https://doi.org/10.1186/s13071-018-3231-8>

A single oral dose of fluralaner (Bravecto®) in dogs rapidly kills 100% of blood-fed *Phlebotomus perniciosus*, a main visceral leishmaniasis vector, for at least 1 month after treatment.

DETTAGLIO SUGLI AUTORI

- 1) Unit of Vector-borne Diseases, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy,
- 2) Clinvet SA Morocco, Mohammedia, Morocco and
- 3) MSD Animal Health Innovation GmbH, Schwabenheim, Germany

La pubblicazione full text è disponibile al seguente link:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/mve.12420>

Traduzione a cura del servizio Tecnico di MSD Animal Health
Materiale Riservato ai Sigg. Medici Veterinari e Farmacisti.

MSD ANIMAL HEALTH SRL
STRADA DI OLGIA VECCHIA SNC
CENTRO DIR.MILANO 2 - PAL.CANOVA
CAP 20090 SEGRATE (MI)



A randomized, blinded, controlled trial to assess sand fly mortality of fluralaner administered orally in dogs.

Sonia Ares Gomez¹, Javier Lucientes², Juan Antonio Castillo², Maria Paz Peris², Sarah Delacour², Paula Ortega², Ronald-Vladimir Oropeza² and Albert Picado¹

Abstract

Background: *Leishmania infantum* is the parasite responsible for the disease in humans known as zoonotic visceral leishmaniasis (ZVL). Dogs are considered the main domestic reservoir of ZVL and sand flies are the proven vectors. The use of systemic insecticides in dogs has been studied as an alternative strategy to control ZVL in endemic areas. One systemic insecticide in dogs, fluralaner, has a proven anti-sand fly effect in membrane-fed studies. However, the efficacy and duration on sand flies directly feeding from dogs treated with fluralaner remains unknown.

Methods

Direct feeding bioassays were performed on 10 beagle dogs that had been randomly assigned to two groups: one with five dogs orally treated with Bravecto® (fluralaner) and other five as a control. About 30 females of *Phlebotomus papatasi* were allowed to directly feed from dogs at seven days before the administration of the treatment and Days 3, 17, 31, 45 and 73 post-treatment. Sand fly mortality after feeding was observed every 24 h for 5 days. The Kaplan-Meier method, Henderson-Tilton formula and a negative binomial mixed model were used to respectively calculate: (i) mortality and its 95% confidence interval (CI); (ii) efficacy of the insecticide at killing sand flies in 24 h; and (iii) differences in the risk of sand fly death at 24 h after feeding.

Results

Control sand fly mortality 24 h after feeding was always ≤ 20% and mortality in the fluralaner group ranged from 2% (95% CI: 0–4%) 7 days before treatment to 100% at 3 days post-treatment. Fluralaner efficacy was 100, 93, 94 and 75% at Days 3, 17, 31 and 45, respectively (P < 0.0001). The increase in the risk of sand fly death was 32.9 (95% CI: 4–263), 76 (95% CI: 8–705), 95.8 (95% CI: 9–1029) and 10.6 times (95% CI: 1.43–79) on Days 3, 17, 31 and 45, respectively.

Conclusions

The efficacy of fluralaner, orally administered to dogs, against sand-flies was above 90% for 31 days. Fluralaner administered to dogs should be further evaluated as a control strategy in ZVL endemic areas.

Studio randomizzato, in cieco con controllo per la valutazione della mortalità dei flebotomi dopo somministrazione orale di fluralaner nel cane.

Riassunto

Leishmania infantum è il parassita responsabile della leishmaniosi viscerale zoonotica nell'uomo (ZVL).

I cani sono considerati il principale serbatoio domestico e i flebotomi sono i vettori provati della ZVL. È stato valutato l'impiego degli insetticidi sistemici nel cane come strategia alternativa per il controllo della ZVL in aree endemiche.

Uno studio condotto con l'impiego di membrane di alimentazione ha dimostrato l'effetto anti-flebotomo del fluralaner, un insetticida sistemico autorizzato per l'impiego nel cane. Tuttavia rimangono ancora sconosciute sia l'efficacia che la durata dell'effetto sui flebotomi che si si alimentano direttamente sui cani.

Metodi

Sono stati condotti test di alimentazione diretta su 10 cani di razza Beagle suddivisi *random* in 2 gruppi di 5 cani ciascuno: un gruppo trattato con Bravecto® (fluralaner) e l'altro non trattato (controllo).

7 giorni prima del trattamento e 3, 17, 31, 45 e 73 giorni dopo il trattamento i cani sono stati esposti a circa 30 femmine di flebotomi, *Phlebotomus papatasi*, libere di alimentarsi direttamente sui cani.

È stata valutata la mortalità dei flebotomi nutriti sui cani ogni 24 ore per 5 giorni.

Sono stati utilizzati il metodo Kaplan-Meier, la formula Henderson-Tilton e un modello misto binomiale negativo per calcolare rispettivamente: la mortalità e il suo intervallo di confidenza del 95% (IC); l'efficacia insetticida nel provocare la morte dei flebotomi a 24 ore; la differenza rispetto al controllo del rischio di morte dei flebotomi 24 ore dopo il pasto di sangue.

Risultati

La mortalità dei flebotomi alimentati sui cani del gruppo di controllo è risultata sempre ≤ 20%, mentre nel gruppo trattato con fluralaner era compresa tra il 2% (IC 95%: 0-4%) 7 giorni prima del trattamento e il 100% 3 giorni dopo il trattamento.

L'efficacia del fluralaner è risultata del 100% al giorno 3, del 93% al giorno 17, del 94% al giorno 31 e del 75% al giorno 45 (P<0,0001).

L'aumento del rischio di morte dei flebotomi è risultato 32,9 volte (IC al 95%: 4-263) superiore rispetto al gruppo di controllo al giorno 3, 76 volte (IC al 95%: 8-705) al giorno 17, 95,8 volte (IC al 95%: 9-1029) al giorno 31 e 10,6 volte (IC al 95%: 1.43-79) al giorno 45.

Conclusioni

L'efficacia nei confronti dei flebotomi del fluralaner, somministrato per via orale ai cani, è risultata superiore al 90% per 31 giorni.

L'impiego del fluralaner nei cani come strategia di controllo della ZVL in aree endemiche necessita comunque di ulteriori valutazioni.

A single oral dose of fluralaner (Bravecto®) in dogs rapidly kills 100% of blood-fed *Phlebotomus perniciosus*, a main visceral leishmaniasis vector, for at least 1 month after treatment.

G. Bongiorno¹, L. Meyer², A. Evans², N. Lekouch², R. Bianchi¹, C. Khoury¹, R. Chiummo³, E. Thomas³ and L. Gradoni¹



Abstract.

Dogs are the reservoir host of zoonotic visceral leishmaniasis (VL) caused by *Leishmania infantum* (Kinetoplastida: Trypanosomatidae). Both subclinically-infected and sick animals can be infectious to competent phlebotomine vectors. The degree and duration of insecticidal efficacy of an oral dose of fluralaner (Bravecto®; Merck Animal Health) was determined in dogs exposed to bites of *Phlebotomus perniciosus* (Diptera: Psychodidae), a main Mediterranean vector of VL. Twelve dogs allocated to two groups of six animals each were included in a parallel-group designed, negative-controlled, randomized, blinded, single-centre efficacy study. Group 2 was treated with fluralaner on day 0, and sand-fly exposure of both groups was performed on days 1, 28 and 84. Viability of blood-fed females was assessed up to 96 h after exposure and efficacy was measured as the survival rate of specimens fed on Group 2 versus those fed on Group 1. A mortality of 100% was recorded at 24 h in females fed on Group 2 at both days 1 and 28. Significant insecticidal efficacy was still observed on day 84, with >50% mortality recorded by 48 h post blood meal in Group 2. Fluralaner treatment of dogs represents a promising and affordable method for reducing the pool of infected vectors in endemic settings of zoonotic VL.

Una singola dose di fluralaner orale nel cane (Bravecto) uccide rapidamente il 100% dei flebotomi, *Phlebotomus perniciosus* principale vettore di leishmaniosi viscerale, che hanno fatto il pasto di sangue, per almeno un mese dal trattamento.

Riassunto.

I cani sono gli ospiti serbatoio della leishmaniosi viscerale zoonotica (VL) causata da *Leishmania infantum* (Ordine Kinetoplastida; Famiglia: Tripanosomatidae). Sia gli animali infetti con forme subcliniche che quelli malati possono essere infettanti per i flebotomi vettori competenti. Il grado e la durata dell'efficacia insetticida di una dose orale di fluralaner (Bravecto®; MSD Animal Health) è stata determinata in cani esposti alle punture di *Phlebotomus perniciosus* (Ordine: Diptera; Famiglia: Psychodidae), il principale vettore di VL nell'area del Mediterraneo. 12 cani suddivisi in 2 gruppi di 6 animali ciascuno sono stati inclusi in uno studio monocentrico, randomizzato, a gruppi paralleli, in cieco con controllo negativo. Il Gruppo 2 è stato trattato con fluralaner al giorno 0 ed entrambi i gruppi sono stati esposti ai flebotomi al giorno 1, 28 e 84. La vitalità delle femmine di flebotomo che hanno fatto il pasto di sangue è stata valutata fino a 96 ore dopo l'esposizione e l'efficacia è stata calcolata come il tasso di sopravvivenza del campione che si è alimentato sul gruppo trattato verso quello che si è alimentato sul gruppo 1 (controllo negativo).

La mortalità delle femmine nutrite sul gruppo trattato è stata del 100% 24 ore dopo il pasto al giorno 1 e al giorno 28.

Nel gruppo trattato con fluralaner si è osservata una significativa efficacia insetticida ancora al giorno 84, con una mortalità > 50% dopo 48 ore dal pasto di sangue. Il trattamento dei cani con fluralaner rappresenta un metodo promettente ed economico per la riduzione del numero di vettori infetti in un contesto endemico per VL zoonotica.