

CLINICAL ADVANCES

SUPPLEMENT ZUM *COMPENDIUM ON CONTINUING EDUCATION FOR THE PRACTICING VETERINARIAN*®

SONDERBEITRAG ZUM PRÄPARAT

Nitenpyram

Ein orales Floh-Adultizid

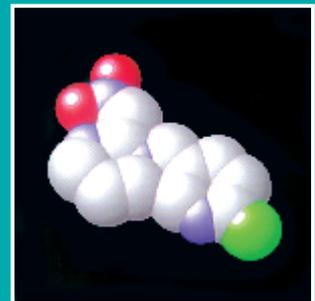
SICHERHEIT

WIRKSAMKEIT

FELDSTUDIEN

VERGLEICHENDE DATEN

LITERATUR



Clinical Advances, ein Supplement zum *Compendium on continuing education for the practicing veterinarian*[®] wurde speziell zur zeitnahen Information und Fortbildung praktischer und wissenschaftlich tätiger Tierärzte über neue Produkte und neue Anwendungsmöglichkeiten bekannter Produkte entwickelt. Thema dieser Ausgabe sind Fortschritte in der Behandlung des Flohbefalls bei Hunden und Katzen. Die hier vorgestellten Artikel wurden von Experten der jeweiligen Fachrichtung begutachtet, um eine hohe fachliche Qualität sicherzustellen.

*Die von den Autoren in dieser Publikation vertretenen Ansichten
geben nicht unbedingt die Meinung des Herausgebers oder des Sponsors wieder.*

*Copyright © 2001
Veterinary Learning Systems, eine Abteilung von MediMedia USA
Alle Rechte vorbehalten
Gedruckt in den USA*

Unterstützt durch ein Weiterbildungsstipendium von Novartis

CLINICAL ADVANCES

SUPPLEMENT ZUM *COMPENDIUM ON CONTINUING EDUCATION FOR THE PRACTICING VETERINARIAN*®

INHALT

EINLEITUNG

Nitenpyram - Eine kurze Einführung:
Ein neues systemisches Floh-Adultizid für Katzen und Hunde 4

SICHERHEIT

Experimentelle Studien über die Sicherheit von Nitenpyram-Tabletten
zur Sofort-Behandlung gegen Flöhe bei Katzen und Hunden 7

WIRKSAMKEIT

Wirksamkeit von Nitenpyram gegen Flöhe bei Hunden und Katzen
in einer klinischen Feldstudie 12

BEGLEITBEFUNDE

Flohbedingter Juckreiz bei Katzen und Hunden
nach Behandlung mit Nitenpyram 16

WIRKUNGSGESCHWINDIGKEIT

Vergleich der Geschwindigkeit der
adultiziden Wirkung von Nitenpyram-Tabletten,
Imidacloprid Spot on und Fipronil Spot on bei Hunden 20

Nitenpyram - Eine kurze Einführung: Ein neues systemisches Floh-Adultizid für Katzen und Hunde

Rudolf Schenker, PhD^a
Olivier Tinembart, PhD^a
Sharron H. Barnett, BS, MS^b
Scott T. Witte, MS, DVM, PhD, Diplomate ABT^b

Abstrakt

Nitenpyram (Capstar™; Novartis AG, Basel, Schweiz), ein Neonicotinoid, wurde von Novartis Animal Health als orales Adultizid gegen Flöhe (*Ctenocephalides felis*) bei Hunden und Katzen entwickelt. Dieser Artikel gibt eine kurze Einführung in die Struktur, die physikalisch-chemischen Eigenschaften, die Wirkungsweise, die Sicherheit und Verträglichkeit, die pharmakokinetischen Eigenschaften, die Dosierung und Anwendung sowie die Wirksamkeit von Nitenpyram.

Einleitung

Der häufigste Ektoparasit bei Hunden und Katzen ist der Katzenfloh (*Ctenocephalides felis*). In den vergangenen Jahren wurden zahlreiche neue Produkte zur Flohbekämpfung entwickelt. Lufenuron (Program®; Novartis AG, Basel, Schweiz), ein Insekten-Wachstumsregulator / Insekten-Entwicklungshemmer zur oralen Anwendung bei Hunden und Katzen, wurde in den frühen 90er Jahren auf dem veterinärmedizinischen Markt eingeführt. Durch eine monatliche Behandlung mit Lufenuron wird der Entwicklungszyklus des Flohs unterbrochen. Dieses Produkt verhindert somit den Aufbau von Flohpopulationen. In den folgenden Jahren wurden topische Insektizide zur Bekämpfung adulter Flöhe entwickelt und in den Markt eingeführt.

Nitenpyram wurde von Takeda Chemical Industries¹ entdeckt und von Novartis Animal Health als Floh-Adultizid zur oralen Anwendung bei Hunden und Katzen entwickelt. Die chemischen und physikalischen Eigenschaften von Nitenpyram sind im Kasten rechts zusammengefasst.

^a Novartis Animal Health Inc., CH-4002 Basel, Schweiz

^b Novartis Animal Health, U. S., Inc., Greensboro, NC, USA

Wirkungsweise

Nitenpyram wirkt als Agonist an insektenspezifischen nikotinergen Acetylcholin-Rezeptoren in den postsynaptischen Membranen. Die Acetylcholinesterase wird durch Nitenpyram nicht gehemmt.²

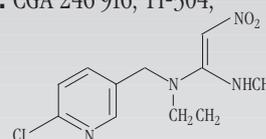
Sicherheit und Verträglichkeit

Nitenpyram hat eine geringe akute Toxizität bei der Ratte (Tabelle 1). Es reizt weder Haut noch Augen und hat keine hautsensibilisierende Wirkung. Nitenpyram ist weder mutagen noch teratogen.

CHEMISCHE UND PHYSIKALISCHE EIGENSCHAFTEN VON NITENPYRAM

Code-Nummern: CGA 246'916, TI-304,
CAS 120738-89-8

Strukturformel:



Chemische Klasse: Nitroenamine, Chloronicotinyne,
Neonicotinoide

Allgemeiner Name: Nitenpyram

Chemischer Name: (E)-N-(6-Chloro-3-Pyridylmethyl)-
N-Ethyl-N'-Methyl-2-Nitro-Vinylidenediamin

Chemische Formel: C₁₁H₁₅ClN₄O₂

Molekulargewicht: 270,72

Aussehen: blassgelbes, kristallines Pulver

Schmelzpunkt: 83°C-84°C

Dampfdruck: 1,1 x 10⁹ Pa (20°C)

Verteilungskoeffizient (n-Oktanol/Wasser):

logP = -0,64 (25°C)

Löslichkeit in Wasser: 840g/l (20°C, pH: 7,0)

Tabelle 1: Akute Toxizität von Nitenpyram (technischer Reinheitsgrad) bei Säugetieren

Akute orale LD ₅₀ (Ratte, männlich): 1680 mg/kg
Akute orale LD ₅₀ (Ratte, weiblich): 1575 mg/kg
Akute dermale LD ₅₀ (Ratte, männlich/weiblich): >2000 mg/kg)
LD ₅₀ = mittlere letale Dosis

Sicherheitsstudien zeigen, dass Nitenpyram bei täglicher Verabreichung sowohl von adulten Hunden und Katzen als auch von Welpen sowie von Hunden und Katzen in verschiedenen Stadien der Reproduktion gut vertragen wird.^{3,4}

Wechselwirkungen mit kommerziellen Ektoparasitiziden wurden nicht beobachtet. Die gleichzeitige Verabreichung von Nitenpyram zusammen mit kommerziellen Ektoparasitiziden, wie Fipronil, Imidacloprid, Pyrethrinen, Cythioat und Carbaryl, wurde gut vertragen.^{3,4}

In klinischen Feldstudien mit Hunden und Katzen wurden keine unerwünschten Nebenwirkungen beobachtet, wenn Nitenpyram gleichzeitig mit anderen, in der Veterinärmedizin üblichen Wirkstoffen wie Impfstoffen, Antibiotika, Kortikosteroiden, Wurmmitteln und Medikamenten zur Herzwurmprophylaxe verabreicht wurde.^{5,6}

Dosierung und Anwendung

Nitenpyram wurde von Novartis Animal Health als orales Floh-Adultizid für Hunde und Katzen entwickelt und wird unter dem Warenzeichen Capstar®, vertrieben. Die empfohlene Mindestdosis (minimal effektive Dosis) beträgt 1 mg/kg Körpergewicht. Das Medikament steht in zwei Tablettenstärken zur Verfügung: Tabletten mit 11,4 mg Nitenpyram für Katzen und Hunde bis 11 kg Körpergewicht und Tabletten mit 57,0 mg für Hunde zwischen 11 und 57 kg. Hunde- und Katzenwelpen können ab einem Alter von vier Wochen und einem Körpergewicht von mindestens 1 kg behandelt werden. Die Tabletten werden mit oder ohne Futter einmal täglich verabreicht, wenn Flöhe auf dem Tier zu sehen sind.

Pharmakokinetik

Die pharmakokinetischen Daten für Nitenpyram sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Nitenpyram wird nach oraler Verabreichung schnell aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und erreicht innerhalb weniger Minuten wirksame Konzentrationen im Blut. Nitenpyram weist eine orale Bioverfügbarkeit von nahezu 100% auf. Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend über den Harn. Beim Hund werden weniger als 3%, bei der Katze weniger als 6% des Wirkstoffes über die Fäzes ausgeschieden.^{7,8}

Tabelle 2. Pharmakokinetische Parameter von Nitenpyram bei Hunden und Katzen

	Hunde	Katzen
T _{max}	1.21 (0.65)* h	0.63 (0.36)* h
C _{max}	4787 (782)* ng/mL	4327 (8656)* ng/mL
MRT	4.1 (0.5)* h	10.2 (1.3)* h
T _{1/2}	2.8 (0.7)* h	7.7 (1.1)* h
*Standardabweichung		
T _{max} = Zeitpunkt der maximalen Konzentration im Blut		
C _{max} = Maximale Konzentration im Blut		
MRT = Mean Residence Time (mittlere Verweildauer)		
T _{1/2} = Eliminationshalbwertszeit		

Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Nitenpyram wurde in verschiedenen experimentellen Untersuchungen und Feldstudien überprüft. Bei den Einzelkäfigen untergebrachten Hunden und Katzen begannen die Flöhe innerhalb von 30 Minuten nach der Behandlung mit Nitenpyram abzufallen.⁹

In klinischen Feldstudien wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Nitenpyram (Capstar®) zur Behandlung des Flohbefalls bei Katzen und Hunden bestätigt. Im Rahmen einer Studie an elf veterinärmedizinischen Kliniken in den USA wurde innerhalb eines Zeitraumes von sechs Stunden nach Behandlung mit Nitenpyram eine Wirksamkeit von 98,6% bei Hunden und 98,4% bei Katzen erreicht.⁵ In einer ähnlichen Untersuchung an neun veterinärmedizinischen Kliniken in Großbritannien wurde eine Wirksamkeit von 96,7% bei Hunden und 95,2% bei Katzen festgestellt.⁶ In beiden Studien wurden über 80% der Flöhe neben den Wirtstieren aufgefunden, das heißt, Nitenpyram führte zu einer sehr effektiven Abtötung und Eliminierung der Flöhe.

Verschiedene Untersuchungen haben darüber hinaus gezeigt, dass bei kombinierter Anwendung von Nitenpyram und Lufenuron keine unerwünschten Nebenwirkungen bei den behandelten Tieren auftraten.¹⁰⁻¹²

Schlussfolgerungen

Nitenpyram (Capstar®) führt zu einer schnellen und effektiven Abtötung von Flöhen bei Hunden und Katzen. Studien zeigen, dass Nitenpyram auch in Kombination mit Insekten-Entwicklungshemmern wie Lufenuron sicher angewendet werden kann. Nitenpyram wird von Hunden, Hundewelpen, Katzen und Katzenwelpen gut vertragen.

Referenzen

1. Tinembart O, Tashiro S: CAPSTAR™ (nitenpyram) A new systemic flea adulticide for cats and dogs. *Agrochem Jp* 76:/-10, 2000.
2. Akayama A, Minamida I: Discovery of a new systemic insecticide, nitenpyram, and its insecticidal properties, in Yamamoto I, Casida JE (eds): *Nicotinoid Insecticides and the Nicotinic Acylcholine Receptor*: Tokyo, Springer Verlag, 1999, 127-148.
3. Witte ST, Luempert LGIII, Goldenthal EI, et al: Safety of nitenpyram in dogs. *Proc AAVP 45th Ann Meeting*. 92, 2000.
4. Witte ST, Luempert LGIII, Johnson BE, et al: Safety of nitenpyram in cats. *Proc AAVP 45th Ann Meeting*. 93, 2000.
5. Schenker R, Luempert LG, Barnett SH: Efficacy of nitenpyram against fleas on dogs and cats in a clinical field study. *Proc AAVP 45th Ann Meeting*. 91, 2000.
6. Dobson P, Tinembart O, Fisch RD, Junquera P: Efficacy of nitenpyram as a systemic flea adulticide in dogs and cats. *Vet Rec* 147, 2000, 709-713.
7. Maurer MP: Pharmacokinetics of nitenpyram in dogs. *Solving Flea Problems in Minutes?* 24th WSAVA Congress, 1999.
8. Maurer MP: Pharmacokinetics of nitenpyram in cats. *Solving Flea Problems in Minutes?* 24th WSAVA Congress, 1999.
9. Mahoney R, Tinembart O, Schenker R: Flea-related itching in cats and dogs after treatment with nitenpyram. *Clin Adv Suppl to Compend Contin Educ Pract Vet* 23(3A):20-23, 2001.
10. Peters BA, Miller PF, Hort CA: Field study to compare an integrated flea control treatment of CAPSTAR™ and PROGRAM® to Advantage™ used alone against the cat flea (Siphonaptera: pulicidae), in Gazzoni DL (ed): *Abstract Book II: XXI International Congress of Entomology*. Iguassu Falls, Brazil, August 20-26: 703, 2000.
11. Cadiergue MC, Steffan J, Tinembart O, Franc M: Efficacy on an adulticide used alone or in combination with an insect growth regulator for flea infestations of dogs in simulated home environments. *Am J Vet Res* 60(9):1122-1125, 1999.
12. Schenker R, Luempert LG, Barnett SH: Efficacy of nitenpyram against fleas on dogs and cats in a clinical field study. *Clinical Advances Suppl Compend Contin Educ Pract Vet* 23(3A): 12-15, 2001.

Experimentelle Studien zur Sicherheit von Nitenpyram-Tabletten zur Sofortbehandlung gegen Flöhe bei Katzen und Hunden

Scott T. Witte, MS, DVM, PhD, Diplomate, ABT^a
Louis G. Luempert, BS, MS, PhD^a

Abstrakt

Die Sicherheit von Nitenpyram-Tabletten (Capstar™; Novartis Animal Health U.S., Inc.) zur Sofort-Behandlung gegen Flöhe wurde bei Katzen und Hunden ab einem Alter von vier Wochen und einem Körpergewicht von 1 kg untersucht.

Es wurden je fünf Untersuchungen mit Katzen und Hunden, durchgeführt (insgesamt zehn Studien). Die bei beiden Tierarten sehr ähnlich konzipierten Untersuchungen umfassten eine Studie zur akuten oralen Sicherheit, eine sechswöchige Studie zur oralen Sicherheit mit Beginn im Alter von vier Wochen, eine sechsmonatige Studie zur oralen Sicherheit, eine experimentelle Reproduktionsstudie und eine Studie über potenzielle Wechselwirkungen zwischen Nitenpyram und häufig angewendeten kommerziellen Ektoparasitiziden. Zusätzlich wurde eine experimentelle Studie bei Katzen zu potenziellen okulären Effekten durchgeführt.

In randomisierten experimentellen Studien wurde die Sicherheit von Nitenpyram allein und Nitenpyram kombiniert mit Lufenuron im Vergleich zu Kontrolltieren mit simulierter Tabletteneingabe (Berühren des Zungenrückens mit dem Griff einer Pinzette) oder ohne Kontrolltiere über Behandlungsperioden von 14 Tagen bis zu neun Monaten bei unterschiedlichen Dosierungen, untersucht. Zusätzlich wurde eine Untersuchung zu potenziellen okulären Effekten bei Katzen nach sechsmonatiger oraler Verabreichung durchgeführt. Diese Serie experimenteller Untersuchungen zeigt, dass Nitenpyram von Katzen und Hunden sehr gut vertragen wird. Die in den Studien untersuchten 202 Katzen und Katzenwelpen sowie 180 Hunde und Hundewelpen lagen im Altersbereich zwischen vier Wochen und der Geschlechtsreife. Die vorliegenden Daten zeigen, dass Nitenpyram zu einer sicheren Eliminierung und Abtötung von Flöhen bei Hunden, Hundewelpen, Katzen und Katzenwelpen führt.

^aNovartis Animal Health, U. S., Inc, Grennsboro, NC, USA

Einleitung

Eine rasch wirksame, effektive Flohbekämpfung bei Katzen und Hunden ist ein sehr wichtiges Anliegen von Tierbesitzern. Flohbefall kann eine Flohstich-Allergie (Flohspeichelallergie-Dermatitis, FAD) verursachen.¹ Klinische Symptome dieser Erkrankung sind Alopecie, Hyperpigmentierung, Juckreiz, eine miliare oder makulopapulöse Dermatitis und eine Verdickung der Haut. Betroffene Hunde und Katzen können darüber hinaus einen unangenehmen Geruch infolge einer sekundären Hautinfektion mit *Staphylococcus intermedius* und/oder *Malassezia pachydermatis* entwickeln. Flöhe dienen zudem als Vektoren für verschiedene Erkrankungen und sind potenzielle Überträger von Bandwürmern. Die Reproduktion der Flöhe findet im Ruhe- und Lagerbereich sowie in der Umgebung des Tieres statt.

Hunde- und Katzenbesitzer haben oftmals Probleme mit der richtigen Anwendung von Insektizidsprays, Shampoos und Bädern zur Flohbekämpfung. Neu entwickelte Floh-Adultizide in Form von Spot-on-Formulierungen haben zu einer deutlichen Vereinfachung der Anwendung geführt. In den vergangenen Jahren haben sich Tierbesitzer und Tierärzte in der Flohbekämpfung bei Kleintieren zunehmend auf diese topischen Spot-on Floh-Adultizide verlassen. Trotz der hervorragenden Sicherheitsmerkmale der meisten dieser Verbindungen haben Veränderungen der gesellschaftlichen Haltung gegenüber Floh-Adultiziden zu Akzeptanzproblemen geführt und zur Verbreitung fragwürdiger Alternativtherapien wie Ultraschallflohalsbändern, Brauereihefe und elementarem Schwefel beigetragen.

Eine Alternative zur topischen Applikation von Floh-Adultiziden ist die orale Verabreichung entsprechender Präparate. Nitenpyram, ein Neonicotinoid, ist ein neuartiges, systemisch wirksames, oral zu verabreichendes Floh-Adultizid zur Behandlung des Flohbefalls bei Hunden, Hundewelpen, Katzen und Katzenwelpen ab einem Alter von vier Wochen und einem Körpergewicht von 1 kg.

Nach oraler Verabreichung wird Nitenpyram bei Hunden und Katzen rasch resorbiert und schnell ausgeschieden. Die maximale Konzentration im Blut wird bei nüchternen Hunden nach 1,2 Stunden und nüchternen Katzen nach 0,6 Stunden erreicht. Die Halbwertszeit beträgt bei Hunden 2,8 Stunden und bei Katzen 7,7 Stunden.^{2,3} Die flohabtötende Wirkung von Nitenpyram setzt bei Hunden und Katzen mit Flohbefall innerhalb von 30 Minuten nach oraler Verabreichung ein. Nitenpyram erreicht eine adultizide Wirksamkeit von über 90% innerhalb von vier Stunden bei Hunden und sechs Stunden bei Katzen (siehe Bestimmung der Flohabtötungsrate in FOI⁴ oder Capstar[®] Produktinformation).

Nitenpyram, das bestehenden Flohbefall und die damit einhergehenden klinischen Symptome nachweislich beseitigt, wurde in Kombination mit Lufenuron nebenwirkungsfrei angewandt. Lufenuron ist ein hochwirksamer Insekten-Entwicklungshemmer, der die Entwicklung von Eiern und Larven zu adulten Flöhen verhindert. Das primäre Ziel der hier beschriebenen experimentellen Sicherheitsstudien an Wirtstieren war die Überprüfung der Sicherheit von Nitenpyram allein sowie der kombinierten Anwendung von Nitenpyram und Lufenuron.

Zusammenfassung der Studien

Einleitung

Die hier beschriebenen Studien an Katzen und Hunden wurden in unabhängigen Forschungseinrichtungen in den Vereinigten Staaten von anerkannten Wissenschaftlern wie Brian E. Johnson, PhD (Lib. Research; Waverly, NY); Irma M. Grossi, PhD (Liberty Research; Waverly, NY); Edwin I. Goldenthal, PhD (MPI Research; Mattawan, MI) und James Schardein (WIL Research Laboratories; Ashland, OH) durchgeführt. In jeder der unten beschriebenen Studien wurden neben dem Körpergewicht der hämatologische, biochemische und urologische Status der Probanden bestimmt. Zudem wurden die Tiere mindestens zweimal täglich auf Anzeichen toxischer Nebenwirkungen untersucht.

Die in den Studien verwendete Testsubstanz wurde in Form von runden Tabletten mit Rindfleischgeschmack unter den Bezeichnungen „Nitenpyram 11,4 mg“ und „Nitenpyram 57 mg“ verabreicht. Nitenpyram 11,4 mg wurde an Hunde und Katzen zwischen 1 und 11 kg Körpergewicht, Nitenpyram 57 mg an Hunde von > 11 kg bis 57 kg Körpergewicht verabreicht. Die Testsubstanz wurden in allen Studien einmal täglich eingegeben.

Studie zur akuten Sicherheit (Verträglichkeit) von Nitenpyram (oral) alleine und Nitenpyram (oral) in Kombination mit Lufenuron

Ziel: In dieser Studie wurde die Sicherheit von Nitenpyram bei oraler Verabreichung (Applikationsrate: zehn Tabletten) alleine sowie bei gleichzeitiger Behandlung mit Lufenuron in der vorgeschriebenen Dosierung bei Katzen und Hunden untersucht.

Tiere: In der Katzenstudie kamen 18 Kurzhaar-Hauskatzen (neun männliche, neun weibliche) im Alter zwischen sieben und acht Monaten zum Einsatz. An der Hundestudie nahmen 18 Beagles (neun männliche, neun weibliche) im Alter von sieben Monaten teil. In beiden Studien wurden die Katzen bzw. Hunde in drei Behandlungsgruppen unterteilt:

Gruppe	Behandlung
1	Kontrolle (keine Behandlung)
2	Nitenpyram (zehn 11,4-mg-Tabletten oder zehn 57-mg-Tabletten) + Lufenuron (einmal, nach Zulassung)
3	Nitenpyram (zehn 11,4-mg-Tabletten oder zehn 57-mg-Tabletten)

Methoden: Bei den Kontrolltieren wurde die Tabletteneingabe simuliert (Berühren des Zungenrückens mit dem Griff einer Pinzette). Die Versuchsdauer betrug 14 Tage. Die Hunde mit einem Körpergewicht von bis zu 11 kg erhielten an zehn aufeinanderfolgenden Tagen einmal täglich zehn 11,4-mg-Tabletten Nitenpyram, Hunde mit einem Körpergewicht von mehr als 11 kg erhielten einmal täglich zehn 57-mg-Tabletten. Katzen erhielten einmal täglich zehn 11,4-mg-Tabletten an zehn aufeinanderfolgenden Tagen. Lufenuron wurde vor Beginn der Nitenpyram-Behandlung einmal entsprechend der Dosierungsvorschriften verabreicht.

Ergebnisse: Alle Katzen und Hunde zeigten am Ende der Untersuchungen gutes Allgemeinbefinden. In keiner Studie wurden unerwünschte Nebenwirkungen der Testsubstanz festgestellt.

Schlussfolgerungen: Die Applikation von Nitenpyram-Tabletten in der zehnfachen der empfohlenen Dosierung führte mit oder ohne gleichzeitiger Lufenuronbehandlung bei Katzen im Alter von sieben bis acht Monaten und Hunden im Alter von sieben Monaten nicht zu unerwünschten Nebenwirkungen.

Sechswöchige Studie zur Sicherheit von Nitenpyram (oral), beginnend im Alter von vier Wochen

Ziel: In dieser Studie wurde die potenzielle kumulative Toxizität von Nitenpyram-Tabletten bei täglicher Verabreichung an Katzen- und Hundewelpen ab einem Alter von vier Wochen untersucht.

Tiere: Es kamen jeweils 36 Katzenwelpen (18 männliche und 18 weibliche) und 36 Beaglewelpen (18 männliche und 18 weibliche) im Alter von etwa vier Wochen zum Einsatz.

Methoden: Die Katzen- und Hundewelpen wurden in je drei Behandlungsgruppen unterteilt: Kontrollgruppe; Nitenpyram oral in der vorgeschriebenen Dosierung (einmal täglich eine 11,4-mg-

Tablette); und Nitenpyram oral in der dreifachen der vorgeschriebenen Dosierung (einmal täglich drei 11,4-mg-Tabletten). Unabhängig von der Behandlungsgruppe blieben sämtliche Katzen- und Hundewelpen während der gesamten Versuchsperiode bei ihren Müttern. Bei den Tieren der Kontrollgruppen wurde die Tabletten-eingabe simuliert. Zusätzlich zu den in der Einleitung beschriebenen Routinetests wurden ophthalmologische Untersuchungen vorgenommen.

Ergebnisse: Alle Hundewelpen überlebten das Ende der Versuchsperiode mit Ausnahme eines Tieres aus der Gruppe mit einer Tablette/Tag, das am Tag 32 aufgrund einer Kokkizidiose in extremis euthanasiert wurde. Es wurden keine auf die Testsubstanz zurückzuführenden Veränderungen der während der Studie überwachten Untersuchungsparameter festgestellt.

Schlussfolgerungen: Die Applikation von Nitenpyram in der einfachen und in der dreifachen empfohlenen Dosierung über einen Zeitraum von sechs Wochen führte nicht zu klinisch signifikanten unerwünschten Nebenwirkungen und ist bei Katzen- und Hundewelpen bereits im Alter von vier Wochen sicher einsetzbar.

Sechsmonatige Studie zur Sicherheit von Nitenpyram (oral)

Ziel: In dieser Studie wurde die potenzielle kumulative Toxizität und die Dosis-Wirkungsbeziehung von Nitenpyram-Tabletten in einer Dosierung von einmal täglich fünf Tabletten bei Katzen und Hunden über einen Zeitraum von sechs Monaten überprüft.

Tiere: Es wurden 48 Kurzhaar-Hauskatzen (24 männliche und 24 weibliche) im Alter von 8 Wochen sowie 48 Beagles (24 männliche und 24 weibliche) im Alter von 8 Wochen untersucht.

Methoden: Die Tiere wurden in vier Behandlungsgruppen unterteilt: Kontrollgruppe; Nitenpyram oral in der vorgeschriebenen Dosierung (einmal täglich eine 11,4-mg-Tablette für Tiere unter 11 kg bzw. einmal täglich eine 57-mg-Tablette für Tiere über 11 kg); Nitenpyram oral in der dreifachen vorgeschriebenen Dosierung (einmal täglich drei 11,4-mg-Tabletten für Tiere unter 11 kg bzw. einmal täglich drei 57-mg-Tabletten für Tiere über 11 kg); Nitenpyram oral in der fünffachen vorgeschriebenen Dosierung (einmal täglich fünf 11,4-mg-Tabletten für Tiere unter 11 kg bzw. einmal täglich fünf 57-mg-Tabletten für Tiere über 11 kg). Bei den Tieren der Kontrollgruppe wurde die Tabletteneingabe simuliert. Bei beiden Tierarten wurden zusätzlich ophthalmologische Untersuchungen durchgeführt.

Ergebnisse: In der Katzenstudie zeigten Tiere in allen Gruppen einschließlich der Kontrollgruppe während der Versuchsperiode Symptome einer Erkrankung der oberen Atemwege (Niesen, Nasenausfluss und Lakrimation). Zwei mit Nitenpyram behandelte Katzen wurden euthanasiert: ein Tier aus der Gruppe mit einer

Tablette/Tag mit den genannten Symptomen der oberen Atemwege sowie Dehydratation und extremer Abmagerung an Versuchstag 28 und eine Katze aus der Gruppe mit fünf Tabletten/Tag mit Nasenausfluss, vermehrtem Speichelfluss, anfallsartigen Spasmen, vermehrten Lautäußerungen und einem ungleichmäßigen Gangbild an Versuchstag 15. Aufgrund der klinischen Symptome und der Sektionsbefunde wurde die Verdachtsdiagnose einer Virusinfektion, kompliziert durch eine bakterielle Sekundärinfektion, gestellt. Alle Versuchstiere waren vor der Studie prophylaktisch mit Antibiotika behandelt worden, um den Ausbruch einer Infektion mit hämolytischen Streptokokken zu verhindern. Bei den mit Nitenpyram behandelten Probanden war die Anzahl der Heinz-Körperchen in den Erythrozyten im Vergleich zu den Kontrolltieren erhöht. Alle Werte lagen jedoch innerhalb des physiologischen Normalbereiches und die Erhöhungen gingen nicht mit weiteren pathologischen Veränderungen oder klinischen Symptomen einher.

In der Hundestudie waren alle Probanden am Ende der Versuchsperiode bei gutem Allgemeinbefinden.

Schlussfolgerungen: Die Applikation von Nitenpyram in der einfachen, dreifachen und fünffachen empfohlenen täglichen Dosierung über einen Zeitraum von sechs Monaten führte nicht zu klinisch signifikanten unerwünschten Nebenwirkungen und ist bei Katzen- und Hundewelpen im Alter von acht Wochen sicher einsetzbar.

Studie zur Sicherheit von Nitenpyram (oral) bei Tieren in verschiedenen Stadien der Reproduktion

Ziel: In dieser Studie wurde die Sicherheit von Nitenpyram in der einfachen und dreifachen empfohlenen Dosierung bei männlichen und weiblichen Katzen und Hunden in verschiedenen Stadien der Reproduktion überprüft.

Tiere: Untersucht wurden 72 adulte, geschlechtsreife und bereits als Zuchttiere erprobte Katzen (18 männliche und 54 weibliche). In der Hundestudie kamen 60 Beagles (30 männliche und 30 weibliche) im Alter von über zwei Jahren zum Einsatz.

Methoden: In zwei getrennten neunmonatigen Studien wurden geschlechtsreife Zuchtkatzen und Zuchthunde in drei Behandlungsgruppen unterteilt: Kontrollgruppe; Nitenpyram oral in der vorgeschriebenen Dosierung (einmal täglich eine 11,4-mg-Tablette für Tiere unter 11 kg bzw. einmal täglich eine 57-mg-Tablette für Tiere über 11 kg); Nitenpyram oral in der dreifachen vorgeschriebenen Dosierung (einmal täglich drei 11,4-mg-Tabletten für Tiere unter 11 kg bzw. einmal täglich drei 57-mg-Tabletten für Tiere über 11 kg); Bei den Kontrolltieren wurde die Tabletteneingabe simuliert.

In der Katzenstudie erfolgte die Evaluierung der Reproduktionsleistung mit Hilfe von Indizes zum Vergleich der Fertilität, der Geburtsvitalität, der Vitalität (Überleben der F1) bis zur Absetzphase. In der Hundestudie wurden die Kontroll- und Behandlungs-

gruppen hinsichtlich der Gonadenfunktion, des Geschlechtszyklus, des Paarungsverhaltens, der Konzeption, der Länge der Gestationsperiode, der Geburt, der Laktation, des Wachstums und der Entwicklung der Welpen bis zur Absetzphase verglichen.

Ergebnisse: Alle adulten Katzen überlebten das Ende der Versuchsperiode mit Ausnahme einer weiblichen Katze aus der Behandlungsgruppe mit einer Tablette/Tag. Bei der Sektion wurde festgestellt, dass diese Katze an einem aspirierten Stückchen des aus verarbeitetem Papier bestehenden Katzenstreuers erstickt war. Klinische Symptome einer Intoxikation wurden nicht festgestellt. Körpergewicht, Futteraufnahme, die reproduktiven Indizes und die spermatogenetischen Parameter der Probanden wurden durch die Applikation der Testsubstanz nicht beeinflusst.

Eine axiale *Cataracta corticalis* (anterior) wurde bei einer männlichen Katze aus der Kontrollgruppe und zwei weiblichen Katzen aus der Gruppe mit drei Tabletten/Tag festgestellt. Die Katarakt bei dem Kater aus der Kontrollgruppe war auf das rechte Auge begrenzt. Bei den beiden weiblichen Katzen aus der Gruppe mit drei Tabletten/Tag waren die Katarakte beidseitig. Laut Beurteilung des untersuchenden Ophthalmologen handelte es sich bei den Katarakten um „eine mögliche normale biologische Variation, eine altersabhängige Veränderung oder eine potenzielle Auswirkung der Behandlung“. Die neugeborenen Katzenwelpen zeigten keine Auswirkungen der Testsubstanz und wiesen keine Augenveränderungen auf.

Alle Hunde überlebten das Ende der Versuchsperiode. Klinische Symptome einer Intoxikation wurden nicht beobachtet. Auch die Hundewelpen zeigten keine Auswirkungen der Testsubstanz. Gaumenspalten wurden bei einem Welpen aus der Gruppe mit einer Tablette/Tag und zwei Welpen aus der Gruppe mit drei Tabletten/Tag festgestellt. Auf der Grundlage der Blutlinie der Welpen und der Inzidenz von Gaumenspalten in der Zuchtkolonie, wurden diese Missbildungen als nicht behandlungsbedingte bewertet.

Schlussfolgerungen: Da vor der Behandlungsperiode keine Augenuntersuchungen durchgeführt worden waren, konnte der Ursprung der Katarakte bei den Katzen nicht definitiv geklärt werden. Die orale Verabreichung von Nitenpyram-Tabletten in der einfachen und in der dreifachen empfohlenen Dosierung führte zu keinerlei weiteren Symptomen einer parentalen oder neonatalen Intoxikation bei Katzen oder Hunden.

Studie zu potenziellen okulären Effekten von Nitenpyram (oral) über sechs Monate

Ziel: In dieser Studie wurden Katzen auf potenzielle okuläre Effekte einer sechsmonatigen oralen Behandlung mit Nitenpyram-Tabletten überprüft. Die Studie wurde aufgrund der Ergebnisse aus der Reproduktionsstudie mit Nitenpyram vorgenommen.

Tiere: An der Studie nahmen 16 weibliche Kurzhaar-Hauskatzen im Alter zwischen sieben und acht Monaten teil. Untersucht wurden

nur weibliche Katzen, da die Katarakte nach Nitenpyramgabe in der dreifachen empfohlenen Dosierung in der oben diskutierten Reproduktionsstudie lediglich bei weiblichen Katzen aufgetreten waren.

Methoden: Die Tiere wurden in eine Kontrollgruppe mit simulierter Tabletteneingabe und eine Gruppe mit Nitenpyram oral in der fünffachen empfohlenen Dosierung (einmal täglich fünf 11,4-mg-Tabletten) unterteilt. Über die gesamte sechsmonatige Versuchsdauer wurden die Katzen zweimal täglich beobachtet. Klinische Untersuchungen fanden einmal pro Woche statt. Das Körpergewicht und die Futteraufnahme wurden wöchentlich aufgezeichnet. Ophthalmologische Untersuchungen erfolgten vor Versuchsbeginn, nach drei Monaten sowie nach sechs Monaten. Vollständige klinische Untersuchungen fanden vor Behandlungsbeginn und nach sechs Monaten statt.

Ergebnisse: Alle Katzen zeigten bei Ende der Versuchsperiode gutes Allgemeinbefinden. Auf die Testsubstanz zurückzuführende klinische Symptome oder Veränderungen des Körpergewichtes, der Futteraufnahme und körperliche oder makroskopisch erkennbare pathologische Veränderungen wurden nicht festgestellt. Ophthalmologische Veränderungen infolge der Testsubstanz wurden nicht beobachtet.

Schlussfolgerungen: Die Applikation von Nitenpyram-Tabletten in der fünffachen empfohlenen Dosierung über einen Zeitraum von sechs Monaten hat nicht zur Entstehung von Augenveränderungen geführt.

Studie zu potenziellen Wechselwirkungen zwischen Nitenpyram (fünf Tabletten/Tag) und kommerziellen Ektoparasitiziden

Ziel: In diesen Studien wurden potenzielle unerwünschte Wechselwirkungen zwischen Nitenpyram-Tabletten und gleichzeitig verabreichten, kommerziell erhältlichen Ektoparasitiziden bei Katzen- und Hundewelpen untersucht.

Tiere: In der Katzenstudie wurden zwölf Kurzhaar-Hauskatzenwelpen im Alter zwischen sechs und 16 Wochen untersucht. In der Hundestudie kamen 18 Beaglewelpen (elf männliche und sieben weibliche) im Alter zwischen sechs und 16 Wochen zum Einsatz.

Methoden: In einer Studie ohne Kontrollen erhielten Katzenwelpen Nitenpyram (einmal täglich fünf 11,4-mg-Tabletten) und wurden in vier topische Behandlungsgruppen unterteilt (Tabelle 1).

In einer Studie ohne Kontrollen erhielten Hundewelpen Nitenpyram (einmal täglich fünf 11,4-mg-Tabletten) und wurden in sechs Behandlungsgruppen unterteilt (Tabelle 2).

Ergebnisse: Alle Katzenwelpen waren mit Ausnahme einer Katze aus der Pyrethrin-Gruppe am Ende der Versuchsperiode bei gutem Allgemeinbefinden. Dieses Tier entwickelte im Verlauf der zweiten Versuchswoche eine Anorexie und Dehydratation. Die klinischen Symptome und die nach der Studie durchgeführte Sektion mit histopathologischer Untersuchung führten zur Verdachtsdiagnose des „Fading Kitten Syndroms“.

Tabelle 1. Behandlungsgruppen der Studie zu Wechselwirkungen bei Katzen

Wirkstoff	Behandlung
Carbaryl Pulver	Eine Applikation pro Woche; Katzenwelpen ≥ 6 Wochen ^a
Fipronil Spray	Eine Applikation; Katzenwelpen ≥ 8 Wochen ^a
Imidacloprid Spot-on	Eine Applikation; Katzenwelpen ≥ 16 Wochen ^a
Pyrethrin Spray ^b	Eine Applikation pro Woche; Katzenwelpen ≥ 6 Wochen ^a

^aAlle Katzenwelpen erhielten gleichzeitig fünf 11,4-mg-Tabletten Nitenpyram einmal täglich über 14 Tage.
^bWirkstoffe: Pyrethrine + Piperonylbutoxid und n-Octylbicyclohepten-dicarboximid.

Alle Hundewelpen in sämtlichen Versuchsgruppen zeigten keine unerwünschten Nebenwirkungen.

Schlussfolgerungen: Die gleichzeitige, kombinierte Applikation von Nitenpyram (in der fünffachen empfohlenen Dosis) und verschiedener kommerzieller Ektoparasitizide (einfache empfohlene Dosis) führte bei Katzen- und Hundewelpen nicht zu unerwünschten Nebenwirkungen.

Diskussion

Flohbefall ist ein bei Hunden und Katzen weit verbreitetes Problem, das nicht selten mit einer Flohspeichel-Allergie einhergeht. Es handelt sich dabei um eine der häufigsten Allergieformen und eine weit verbreitete Ursache körperlicher Beschwerden bei Hunden und Katzen. Aus diesen Gründen wird eine sichere, schnelle und nebenwirkungsfreie Flohbekämpfung angestrebt. Ziel der hier beschriebenen Studien war die Überprüfung der Sicherheit von Nitenpyram allein und der kombinierten Anwendung von Nitenpyram und Lufenuron, einem Insekten-Entwicklungshemmer. Darüber hinaus wurde Nitenpyram in Kombination mit einigen weiteren, in der Veterinärmedizin häufig angewendeten kommerziellen Ektoparasitiziden untersucht. Ziel dieser breit angelegten Studien war es, Tierärzten umfassende Daten über Nitenpyram und die Sicherheit dieses hochwirksamen Floh-Adultizids zur Verfügung zu stellen.

In sechs voneinander unabhängigen experimentellen Studien mit Katzen und Katzenwelpen und fünf Studien mit Hunden und Hundewelpen erwies sich die Behandlung mit Nitenpyram als sicher. Nitenpyram hatte selbst bei hohen täglichen Dosen, sowie bei jungen Tieren und in sämtlichen Stadien der Reproduktion keine

Tabelle 2. Behandlungsgruppen der Studie zu Wechselwirkungen bei Hunden

Wirkstoff	Behandlung
Carbaryl Pulver	Eine Applikation pro Woche; Hundewelpen ≥ 6 Wochen ^a
Cythioat Tabletten	Alle drei Tage; Hundewelpen ≥ 12 Wochen ^a
Fipronil Spray	Eine Applikation; Hundewelpen ≥ 8 Wochen ^a Fipronil
Spot-on	Eine Applikation; Hundewelpen ≥ 10 Wochen ^a
Imidacloprid Spot-on	Eine Applikation; Hundewelpen ≥ 16 Wochen ^a
Pyrethrin Spray ^b	Eine Applikation pro Woche; Hundewelpen ≥ 6 Wochen ^a

^aAlle Hundewelpen erhielten gleichzeitig fünf 11,4-mg-Tabletten Nitenpyram einmal täglich über 14 Tage.
^bWirkstoffe: Pyrethrine + Piperonylbutoxid und n-Octylbicyclohepten-dicarboximid.

unerwünschten Nebenwirkungen oder Intoxikationen zur Folge. Die in der experimentellen Reproduktionsstudie bei Katzen aufgetretenen Katarakte konnten nicht definitiv auf die Nitenpyrambehandlung zurückgeführt werden, da vor Beginn der Studien keine ophthalmologischen Voruntersuchungen durchgeführt worden waren. Eine zusätzliche, speziell zur Überprüfung der okulären Effekte konzipierte Studie zeigte, dass selbst bei hoher Dosierung keine Katarakte oder andere Augenveränderungen auftraten.

Schlussfolgerungen

Die im Rahmen dieser Studien erhobenen Befunde zeigen, dass Nitenpyram (Capstar[®]) zur Sofort-Behandlung des Flohbefalls eine hohe Sicherheit besitzt und von Hunden, Hundewelpen, Katzen und Katzenwelpen gut vertragen wird.

Referenzen

1. Ackermann L, Dryden MW, Greek JS, et al: Prevention and treatment of flea allergy dermatitis. *Vet Exchange Suppl to Compend Contin Educ Vet* 18(10), 1996.
2. Maurer MP: Pharmacokinetics of nitenpyram in cats: Solving flea problems in minutes. *Proc 24th WSAVA Congress 1999*, p. 16.
3. Maurer MP: Pharmacokinetics of nitenpyram in dogs: Solving flea problems in minutes. *Proc 24th WSAVA Congress 1999*, p. 17.
4. Freedom of Information (FOI) Summary, NADA 141-175, 2000; Capstar[™] (nitenpyram).

Wirksamkeit von Nitenpyram gegen Flöhe bei Hunden und Katzen in einer klinischen Feldstudie

Rudolf Schenker, PhD^a
Louis G. Luempert, BS, MS, PhD^b
Sharron H. Barnett, BS, MS^b

Abstrakt

In einer klinischen Feldstudie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Nitenpyram (Capstar™; Novartis AG, Basel, Schweiz) bei Hunden und Katzen unter praktischen Bedingungen überprüft. Insgesamt 294 Hunde und 296 Katzen mit Flohbefall nahmen an der Studie teil. Die Wirksamkeit des Produktes wurde innerhalb eines Zeitraumes von sechs Stunden nach der Applikation in drei Versuchsgruppen überprüft: eine Gruppe wurde mit Nitenpyram in der vorgeschriebenen Dosierung von ≥ 1 mg/kg behandelt; eine Gruppe erhielt Nitenpyram plus Lufenuron oral; eine Gruppe erhielt ein Placebo. Alle Tiere wurden in einem Intervall von 7 bis 14 Tagen zweimal untersucht. Das Ziel der Behandlung mit Nitenpyram plus Lufenuron war die Überprüfung der Verträglichkeit dieser Kombination. Die mit Nitenpyram behandelten Gruppen wurden zur statistischen Analyse zusammengelegt. Die Applikation von Nitenpyram führte innerhalb eines Zeitraumes von sechs Stunden zu einer sehr effektiven Abtötung und Eliminierung der Flöhe bei Hunden und Katzen. Die Gesamtwirksamkeit betrug 96,2% bei Hunden und 94,1% bei Katzen. Das Produkt wurde gut vertragen. Unerwünschte Nebenwirkungen aufgrund der Testsubstanz zeigten sich weder bei Versuchstieren, die Nitenpyram allein, noch bei Probanden, die Nitenpyram kombiniert mit Lufenuron erhalten hatten. Die Studie zeigt, dass Nitenpyram in der empfohlenen Mindestdosierung von 1 mg/kg Körpergewicht Flöhe unter praktischen Bedingungen schnell und effektiv abtötet und von Hunden und Katzen auch bei gleichzeitiger Anwendung von Lufenuron gut vertragen wird.

Einleitung

Die Flohbekämpfung am Wirtstier erfolgt heute zu einem großen Teil mit Verbindungen, die eine in der Regel über den Zeitraum eines Monats anhaltende Langzeitwirkung besitzen. Insekten-Wachstumsregulatoren/Insekten-Entwicklungshemmer wie das systemisch

wirksame Lufenuron kontrollieren die Flohpopulation, indem sie den Entwicklungszyklus der Flöhe unterbrechen. Topische Insektizide wie Imidacloprid (Advantage®; Bayer) und Fipronil (Frontline®, Top Spot™; Merial) haben eine direkte adultizide Wirkung gegen Flöhe. Die Unterbrechung des Entwicklungszyklus gilt als ideale Maßnahme zur Verhinderung des Aufbaus von Flohpopulationen.¹

Weniger Aufmerksamkeit wurde dagegen in der Vergangenheit der Entwicklung schnell wirksamer, oral applizierbarer und in verschiedenen Situationen der Flohbekämpfung einsetzbarer Verbindungen, gewidmet. Ein Beispiel wäre die ergänzende Anwendung von Adultiziden zu Insekten-Wachstumsregulatoren/Insekten-Entwicklungshemmern mit dem Ziel, adulte Flöhe während der sogenannten Puppenfenster-Periode oder adulte Flöhe aus der Umgebung zu bekämpfen. Bei Nitenpyram handelt es sich nachweislich um eine sehr schnell wirksame Verbindung. Der rasche Beginn der adultiziden Wirkung gegen Flöhe wurde in verschiedenen experimentellen Studien nachgewiesen.²

Diese multizentrische, placebokontrollierte klinische Studie wurde konzipiert, um die Wirksamkeit und Sicherheit der Testsubstanz bei der Sofort-Behandlung gegen Flöhe bei Hunden und Katzen zu untersuchen. Ziel der Studie war die Bestätigung der experimentell ermittelten Nitenpyramdosierung zur Sofort-Behandlung von Flöhen und die Überprüfung der Verträglichkeit von Nitenpyram in Kombination mit Lufenuron unter praktischen Bedingungen. Darüber hinaus sollten die Verträglichkeitsuntersuchungen auf verschiedene Rassen und Altersgruppen unter verschiedenen klinischen Bedingungen ausgedehnt werden.

Material und Methoden

Die Studie wurde in den Vereinigten Staaten von anerkannten Tierärzten an elf privaten veterinärmedizinischen Kliniken in acht Bundesstaaten durchgeführt. Nitenpyram wurde von der Firma Novartis Animal Health US, Inc. zur Verfügung gestellt. Zwei Tablettengrößen wurden eingesetzt: die kleineren Tabletten mit 11,4 mg Nitenpyram für Katzen und Hunde zwischen 1 und 11 kg, und die größeren Tabletten mit 57 mg Nitenpyram für Hunde zwischen 11 und 57 kg Körpergewicht.

^a Novartis Animal Health Inc., CH-4002 Basel, Schweiz

^b Novartis Animal Health, U. S., Inc., Greensboro, NC, USA

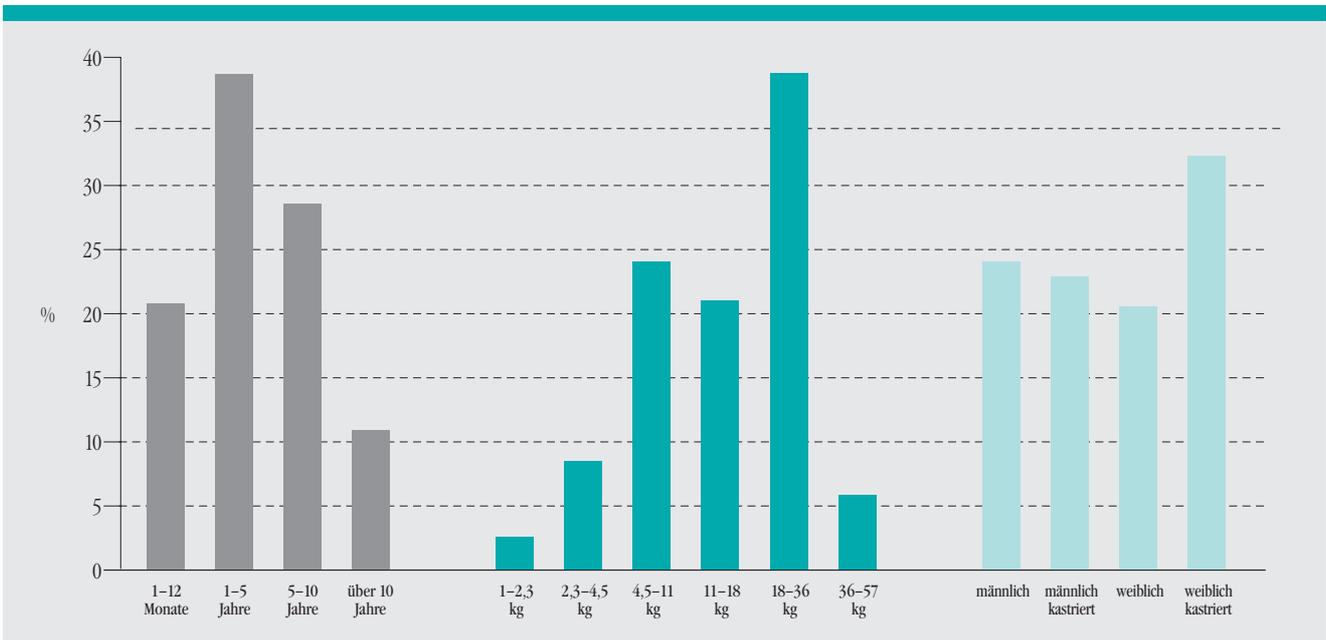


Abbildung 1: Alters-, Gewichts- und Geschlechterverteilung in der Population der Versuchshunde

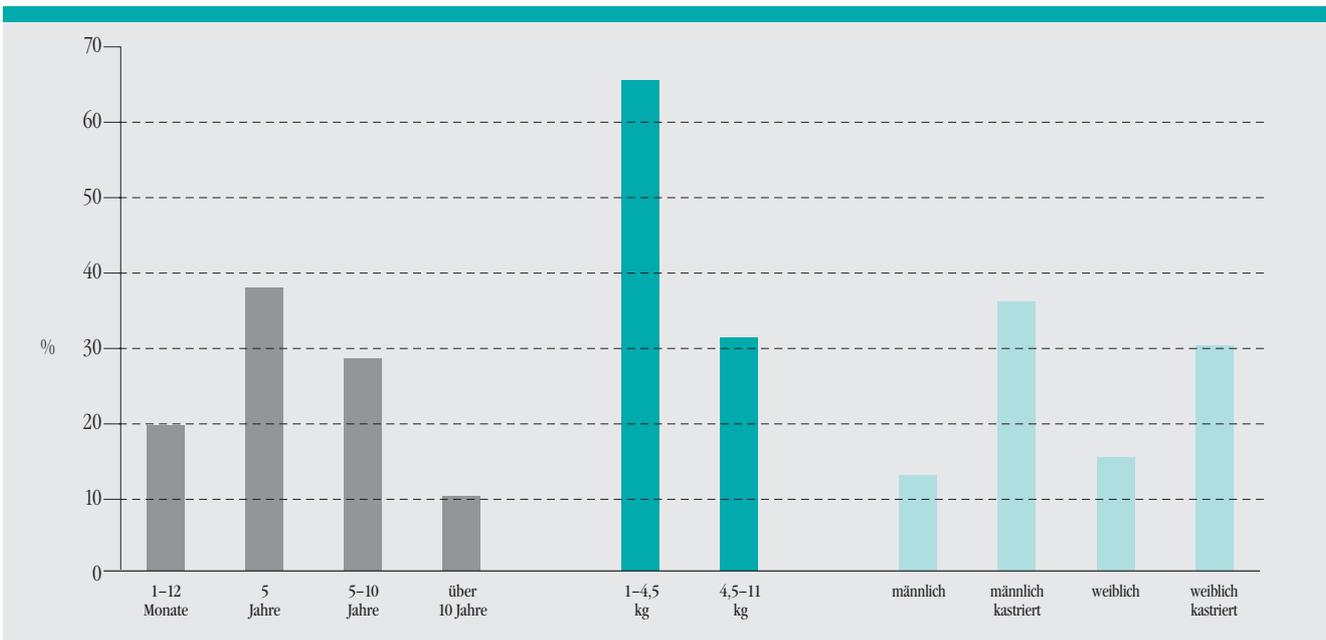


Abbildung 2: Alters-, Gewichts- und Geschlechterverteilung in der Population der Versuchskatzen

Konzeption und Aufbau der Studie

Die Hunde und Katzen wurden nach dem Zufallsprinzip in drei Gruppen unterteilt. Gruppe 1 erhielt ausschließlich Nitenpyram, Gruppe 2 erhielt Nitenpyram, kombiniert mit Lufenurontabletten (Hunde) bzw. Lufenuronsuspension (Katzen) und Gruppe 3 diente als Placebokontrolle. Die Studie wurde als Blindversuch

konzipiert, das heißt, die Personen, die die Flohzählungen durchführten, wussten nicht, zu welcher der drei Gruppen ein Tier gehörte.

Die Voraussetzung für die Aufnahme eines Hundes bzw. einer Katze in die Studie war ein Befall mit lebenden Flöhen, nachweisbar durch Scheiteln des Fells. Darüber hinaus mussten die Tiere

Tabelle 1 Wirksamkeit als prozentuale Mortalität (tot und moribund) der Flöhe bei Hunden und Katzen

Behandlungsgruppe	Visite 1		Visite 2 (7 bis 14 Tage später)	
	Hunde	Katzen	Hunde	Katzen
1 (Nitenpyram)	96,2 %	94,1 %	95,7 %	97,5 %
2 (Nitenpyram/Lufenuron)	95,4 %	94,2 %	96,1 %	97,3 %
3 (Placebo)	12,3 %	13,3 %	19,8 %	9,9 %

mindestens 1 kg wiegen und mindestens vier Wochen alt sein. Die Tiere der Gruppe 1 durften kein Lufenuron erhalten bzw. erhalten haben, d. h., die letzte Lufenuronbehandlung musste mehr als sechs Monate zurückliegen. Die Tiere der Gruppe 2 mussten sich entweder bereits in einem Lufenuronbehandlungsprogramm befinden oder die Lufenuronbehandlung wurde mit dem Beginn der Studie eingeleitet.

Bei der ersten Visite wurden alle Tiere klinisch untersucht, einer der drei Gruppen zugeteilt und entsprechend behandelt. Nach der Behandlung wurden die Probanden über vier bis sechs Stunden in einem Käfig über einem weißen Handtuch gehalten. Anschließend wurden die abgefallenen Flöhe auf dem Handtuch sowie die durch Kämmen des Tieres gewonnenen Flöhe gezählt.

Die Besitzer der Tiere aus den Behandlungsgruppen 1 und 2 erhielten 14 Nitenpyram-Tabletten mit der Anweisung, bis zur zweiten Visite einmal täglich eine Tablette zu verabreichen. Bei der zweiten Visite, 7 bis 14 Tage nach der Erstuntersuchung, wurden die Tiere erneut klinisch untersucht und wie vorgesehen behandelt. Die Flöhe wurden wie bei der Erstvisite gezählt.

Beurteilungskriterien

Die Wirksamkeit wurde vier bis sechs Stunden nach Verabreichung der Testsubstanz durch den Vergleich der Anzahl toter und moribunder Flöhe aus dem Käfig und vom Tier selbst mit der Anzahl lebender Flöhe aus dem Käfig und vom Tier selbst bestimmt. Als moribund wurden Flöhe definiert, die eindeutig durch die Behandlung beeinträchtigt waren, sich aber immer noch bewegten. In einer separaten Studie wurde demonstriert, dass die nach Nitenpyrambehandlung als moribund klassifizierten Flöhe nicht in der Lage sind, sich zu erholen und das Wirtstier zu reinfestieren (unveröffentlichte Ergebnisse). Die Häufigkeit und der Grad unerwünschter Nebenwirkungen wurden aufgezeichnet und als Kriterien für die Beurteilung der Verträglichkeit herangezogen.

Ergebnisse

Versuchspopulation

Insgesamt 294 Hunde 56 verschiedener Rassen und 296 Katzen sieben verschiedener Rassen nahmen an der Studie teil. Davon beendeten 273 Hunde und 265 Katzen die Untersuchung. Die Alters-, Gewichts- und Geschlechtsverteilung der Versuchspopulationen ist in Abbildung 1 (Hunde) und Abbildung 2 (Katzen) zusammengefasst.

Wirksamkeit

Als primäres Maß für die Wirksamkeit wurde die sechs Stunden nach der Verabreichung von Nitenpyram festgestellte Anzahl und der prozentuale Anteil toter und moribunder Flöhe festgelegt. Bei der ersten Visite wurden durchschnittlich 109 Flöhe pro Hund in der Nitenpyram-Gruppe und 87 Flöhe pro Hund in der Nitenpyram/Lufenuron-Gruppe gefunden. Die höchste auf einem einzelnen Hund gefundene Anzahl war 829 Flöhe. Bei den Katzen lagen die durchschnittlichen Flohzahlen pro Tier in den beiden Behandlungsgruppen bei 50 bzw. 41 Flöhen, wobei der stärkste Befall bei einer Katze mit 566 Flöhen zu verzeichnen war. Bei der zweiten Visite waren die durchschnittlichen Flohzahlen drastisch zurückgegangen. Die Hunde wiesen im Durchschnitt neun Flöhe in der Gruppe 1 und 11 Flöhe in der Gruppe 2 auf. Katzen waren durchschnittlich von zwei Flöhen in Gruppe 1 und vier Flöhen in Gruppe 2 befallen.

Die Hunde der Nitenpyram-Gruppe und der Nitenpyram/Lufenuron-Gruppe zeigten innerhalb von sechs Stunden nach der Behandlung bei der ersten Visite eine durchschnittliche Flohmortalität von 96,2 % bzw. 95,4 %. Die Ergebnisse nach der zweiten Visite waren mit 95,7 %iger Mortalität in Gruppe 1 und 96,1 %iger Mortalität in Gruppe 2 ähnlich hoch (Tabelle 1).

Die Katzen der Nitenpyram-Gruppe und der Nitenpyram/Lufenuron-Gruppe zeigten innerhalb von sechs Stunden nach der Behandlung bei der ersten Visite eine durchschnittliche Flohmor-

alität von 94,1% bzw. 94,2%. Die Ergebnisse nach der zweiten Visite waren mit 97,5% Mortalität in Gruppe 1 und 97,3% in Gruppe 2 ähnlich hoch (Tabelle 1).

Dagegen wurde die Mehrzahl der Flöhe bei den Hunden und Katzen der Placebogruppe lebend vorgefunden (Tabelle 1).

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Nitenpyram-Gruppe und der Nitenpyram/Lufenuron-Gruppe wurden weder bei Hunden noch bei Katzen festgestellt. Deshalb wurden die beiden Gruppen für den statistischen Vergleich mit der Placebogruppe zusammengelegt. Das Ergebnis dieser Analyse zeigt einen hochsignifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen und der Placebogruppe ($p = 0,001$). Die Gesamtwirksamkeit von Nitenpyram innerhalb eines Zeitraumes von vier bis sechs Stunden nach der Behandlung betrug 96,1 % bei Hunden und 94,1 % bei Katzen.

In beiden Behandlungsgruppen wurden die meisten Flöhe tot aus dem Käfig gesammelt, während die Mehrzahl der Flöhe in der Placebogruppe lebend auf ihren Wirtstieren vorgefunden wurden. So wurden beispielsweise bei Visite 1 nur 15,6 % aller toten und moribunden Flöhe in der Nitenpyram-Gruppe von den Hunden selbst abgelesen. Die restlichen 84,4% toter und moribunder Flöhe wurden innerhalb eines Zeitraumes von sechs Stunden im Käfig aufgefunden. Auch in der Gruppe der mit Nitenpyram/Lufenuron behandelten Hunde wurden 80 % der toten oder moribunden Flöhe im Käfig aufgefunden, während in der Placebogruppe 86,1 % aller Flöhe lebend auf den Hunden angetroffen wurden. Ähnliche Befunde wurden bei den Katzen erhoben.

Verträglichkeit

Vor der Behandlung wurde ein allgemein übliches Spektrum bereits vorbestehender Erkrankungen bei den Probanden festgestellt. Die Testsubstanz schien keine negativen Auswirkungen auf bestehende Erkrankungen zu haben.

Ein normales Spektrum klinischer Manifestationen trat auch während der Studie auf. Insgesamt 111 unerwünschte Ereignisse wurden während der Studie registriert, wobei 75 dieser Reaktionen keinen Zusammenhang mit der Applikation der Testsubstanz hatten. Bei den restlichen 36 Reaktionen konnte kein kausaler Zusammenhang mit der Nitenpyram-Applikation ermittelt werden.

Diskussion

Die schnelle und effektive Eliminierung von Flöhen bei Hunden und Katzen mit Hilfe von Nitenpyram wird in dieser klinischen Feldstudie eindeutig nachgewiesen. Die Ergebnisse eröffnen zahlreiche potenzielle Anwendungsmöglichkeiten für Nitenpyram im

Rahmen verschiedener Flohbekämpfungsprogramme. Bei einer Gesamtfloh mortalität von 96,2% bei Hunden und 94,1% bei Katzen innerhalb eines Zeitraumes von vier bis sechs Stunden nach Eingabe führt Nitenpyram zu einer sofortigen Befreiung des Wirtstieres von adulten Flöhen. Der prozentuale Anteil der in den Nitenpyram-Gruppen im Käfig aufgefundenen toten und moribunden Flöhe, verglichen mit dem prozentualen Anteil der lebend auf den Tieren der Placebo-Gruppe gefundenen Flöhe belegt, dass die meisten toten und moribunden Flöhe innerhalb von sechs Stunden vom Wirtstier abfallen.

Aufgrund der kurzen Dauer der Studie war eine Wirkung von Lufenuron auf die adulten Flöhe nicht zu erwarten. Dies bestätigte sich, da kein signifikanter Unterschied der Flohmortalität zwischen der Nitenpyram-Gruppe und der Nitenpyram/Lufenuron-Gruppe festzustellen war. Die Studie zeigt zudem, dass Nitenpyram und Lufenuron sicher kombiniert angewendet werden können.

Eine Indikation für Nitenpyram ist die Sofort-Behandlung von Flohbefall. Das auf seine Verträglichkeit in Kombination mit Nitenpyram getestete Lufenuron wird aufgrund seiner Eigenschaft, den Entwicklungszyklus in den Ei- und Larvenstadien zu unterbrechen, zur Kontrolle von Flohpopulationen eingesetzt. Bei kombinierter Anwendung eines Insektenwachstumsregulators/ Insekten-Entwicklungshemmers und eines Adultizids werden verschiedene Stadien im Entwicklungszyklus des Flohs mit Hilfe unterschiedlicher Wirkungsmechanismen angegriffen. Dadurch sinkt die Wahrscheinlichkeit einer Selektion in Richtung von Resistenzen und damit die Gefahr einer Entwicklung resistenter Flöhe.³

Schlussfolgerungen

Die Studie zeigt, dass Nitenpyram (Capstar™; Novartis AG, Basel, Schweiz) unter praktischen Bedingungen in einer Mindestdosierung von 1 mg/kg Körpergewicht zu einer sicheren, schnellen, und effektiven Abtötung und Elimination von Flöhen bei Hunden, Hundewelpen, Katzen und Katzenwelpen führt.

Referenzen

1. Hink WF, Drought DC, Barnett S: Effect of an experimental systemic compound CGA-184699, on life stages of the cat flea (Siphonaptera: Pulicidae). *J Med Entomol* 28(3):424–427, 1991.
2. Dobson P: Solving flea problems in minutes: A completely new approach. *Novartis Semin Proc*, 24th WSAVA Congress, Lyon, 1999, pp 4–11.
3. Denholm I, Rowland MW: Tactics for managing pesticide resistance in arthropods; Theory and practice. *Ann Rev Entomol* 37:91–112, 1992.

Flohbedingter Juckreiz bei Katzen und Hunden nach Behandlung mit Nitenpyram

Richard Mahoney, ADFM^a
Olivier Tinembart, PhD^b
Rudolf Schenker, PhD^b

Abstrakt

Ziel der Studie war die Evaluierung des gelegentlich bei Katzen und Hunden kurz nach der Applikation von Nitenpyram (Capstar™; Novartis AG, Basel, Schweiz) auftretenden Juckreizes.

Zwölf Katzen und zwölf Hunde wurden in Einzelkäfigen untergebracht, mit je 100 Flöhen infestiert und 24 Stunden später mit Nitenpyram behandelt. Die Katzen erhielten Tabletten mit 11,4 mg, die Hunde erhielten Tabletten mit 57 mg Nitenpyram. Innerhalb von 15 bis 30 Minuten nach der Tabletteneingabe begannen tote Flöhe von den behandelten Tieren abzufallen und wurden in den über einen Zeitraum von acht Stunden nach der Nitenpyramgabe im Boden der Käfige angebrachten Auffangvorrichtungen gesammelt. Alle Hunde und Katzen wurden über einen Zeitraum von drei Stunden nach der Behandlung auf Anzeichen von Juckreiz beobachtet. Die Juckreizsymptome wurden mit Daten von Hunden und Katzen mit Flohbefall aber ohne Nitenpyrambehandlung sowie Probanden ohne Flohbefall aber mit Nitenpyrambehandlung verglichen. Die Anzahl und die Dauer der Juckreizschübe wurde mit Hilfe von Videoaufzeichnungen dokumentiert und ausgewertet.

Die Ergebnisse zeigen als Ursache des Juckreizes die Anwesenheit von Flöhen, die einer Nitenpyrambehandlung ausgesetzt werden. Der Grad des Juckreizes ist dabei individuell sehr stark vom Einzeltier abhängig. Die Behandlung mit Nitenpyram führte bei einer großen Zahl von Flöhen vor dem Tod zu gesteigerter Aktivität bevor sie ein bis zwei Stunden später vom Wirtstier abfielen. Während dieser Phase der gesteigerten Aktivität wurde ein im Vergleich zu unbehandelten Tieren mit Flohbefall um das Drei- bis Sechsfache verstärkter flohbedingter Juckreiz beobachtet.

^aNovartis Animal Health Australasia Pty. Ltd., Kemps Creek, NSW 2171 Australien

^bNovartis Animal Health Inc. CH-4002 Basel, Schweiz

Einleitung

Nitenpyram ist ein Neonicotinoid, das an den insektenspezifischen nikotinergen Acetylcholin-Rezeptoren wirkt und eine sehr geringe Säugetiertoxizität besitzt.¹ Nitenpyram zeigt nach oraler Applikation in kontrollierten in vitro- und in vivo-Untersuchungen sowie in Feldstudien eine hervorragende systemische Wirkung gegen adulte Flöhe.^{2,3}

Erste in vivo-Studien mit flohinfestierten Tieren zeigten eine gelegentliche Zunahme des Juckreizes kurz nach der Verabreichung von Nitenpyram. Ziel der vorliegenden Studie war es, die Ursache und die Entwicklung dieses Juckreizes bei Katzen und Hunden zu untersuchen.

Material und Methoden Tiere und Behandlung

Vierzehn adulte Katzen verschiedener Rassen (2,7 bis 6,0 kg; sieben männliche und sieben weibliche) wurden in fünf Gruppen unterteilt. Die Gruppen 1 und 2 bestanden aus je drei weiblichen, die Gruppen 3 und 4 aus je drei männlichen Katzen. Die Gruppe 5 diente als Kontrollgruppe und bestand aus einer weiblichen und einer männlichen Katze. Vierzehn adulte Hunde verschiedener Rassen (12,3 bis 25 kg; sieben männliche und sieben weibliche) wurden nach dem gleichen Schema in fünf Gruppen unterteilt.

Die Tiere in jeder Gruppe wurden drei unterschiedlichen, als Phasen bezeichneten Behandlungsregimen unterzogen. Zwischen den einzelnen Phasen lag jeweils ein behandlungsfreies Intervall von sieben Tagen (Tabelle 1).

Vierundzwanzig Stunden vor der Behandlung wurde jedes Tier mit 100 ungefütterten adulten Flöhen (*Ctenocephalides felis*) aus der Laborkolonie infestiert. Behandelt wurde mit einer Tablette mit 11,4 mg Nitenpyram für Katzen oder einer Tablette mit 57 mg Nitenpyram für Hunde. Da die Saugrate bei Flöhen mit der Tageszeit variiert (unveröffentlichte Daten) wurde die Hälfte der

Tabelle 1. Behandlungsregime (Phasen) des Experimentes

Gruppe	Phase 1 (Tag 0) Flohinfestation ^a	Phase 2 (Tag 7) Flohinfestation ^a	Phase 3 (Tag 14) Keine Flöhe ^c
1	Nitenpyram-Behandlung morgens	Keine Behandlung (Beobachtung morgens)	Nitenpyram-Behandlung
2	Nitenpyram-Behandlung nachmittags	Keine Behandlung (Beobachtung nachmittags)	Nitenpyram-Behandlung
3	Keine Behandlung (Beobachtung morgens)	Nitenpyram-Behandlung morgens	Nitenpyram-Behandlung
4	Keine Behandlung (Beobachtung nachmittags)	Nitenpyram-Behandlung nachmittags	Nitenpyram-Behandlung
5 (Kontrolle) ^b	Nitenpyram-Behandlung morgens	Nitenpyram-Behandlung nachmittags	Keine Behandlung

^a jedes Tier wurde 24 Stunden vor der Behandlung mit 100 ungefütterten, adulten Flöhen (*Ctenocephalides felis*) infestiert.

^b Tiere der Kontrollgruppe wurden nicht mit Flöhen infestiert.

^c Tageszeit wurde nicht berücksichtigt, da kein Flohbefall vorhanden.

Tiere während der Phasen 1 und 2 morgens (8.00 Uhr) und die andere Hälfte nachmittags (16.00 Uhr) behandelt. Unmittelbar nach der Behandlung wurden die Tiere in Einzelkäfigen untergebracht. Die Käfige hatten 50 mm über dem eigentlichen Boden einen Zwischenboden aus Maschengitter, durch das die Flöhe fallen konnten.

Beurteilung des Flohbefalls

Zu den Zeitpunkten 30 Minuten, 1, 2, 3 und 8 Stunden nach der Behandlung wurden die von einem Tier abgefallenen Flöhe gesammelt und gezählt. Nach acht Stunden wurde jedes Tier mit einem Flohkamm gekämmt, und die dabei gesammelten Flöhe

ebenfalls gezählt. Unbehandelte Tiere wurden nach acht Stunden mit einer Nitenpyram-Tablette behandelt, um sämtliche Flöhe, die nach dem Kämmen möglicherweise noch übrig waren, abzutöten. Die nach dieser Behandlung abfallenden Flöhe wurden ebenfalls gesammelt und gezählt.

Für jedes Behandlungsregime und jede Beobachtungsperiode, wurde die prozentuale Floheliminierung nach der Formel $100 \times \frac{N_p}{N_t}$ berechnet, wobei N_p für die Anzahl der während einer Beobachtungsperiode bei allen Tieren eines Behandlungsregimes gesammelten Flöhe steht, und N_t die Gesamtzahl der von allen Tieren eines Behandlungsregimes während des gesamten Versuchs gesammelten Flöhe angibt.

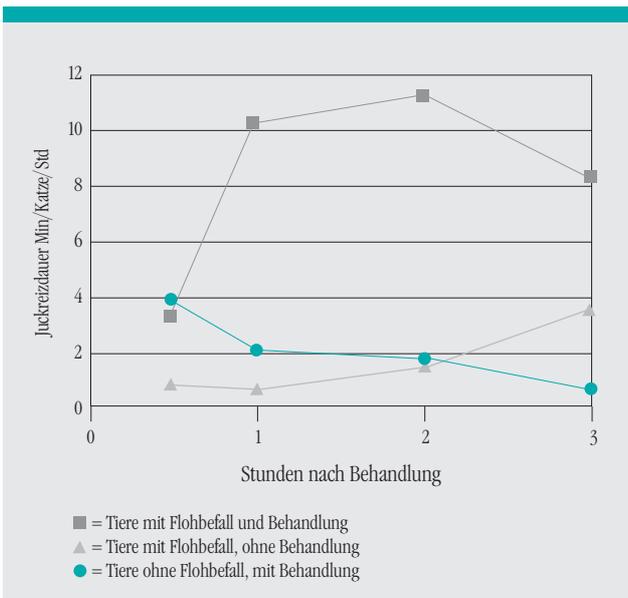


Abbildung 1. Mittlere Juckreizdauer bei Katzen (in Minuten/Stunde/Katze) während der dreistündigen Beobachtungsphase nach der Behandlung.

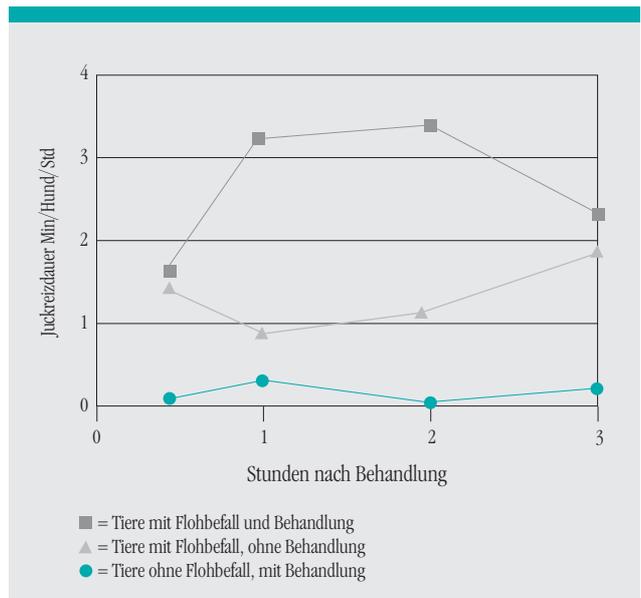


Abbildung 2. Mittlere Juckreizdauer bei Hunden (in Minuten/Stunde/Hund) während der dreistündigen Beobachtungsphase nach der Behandlung.

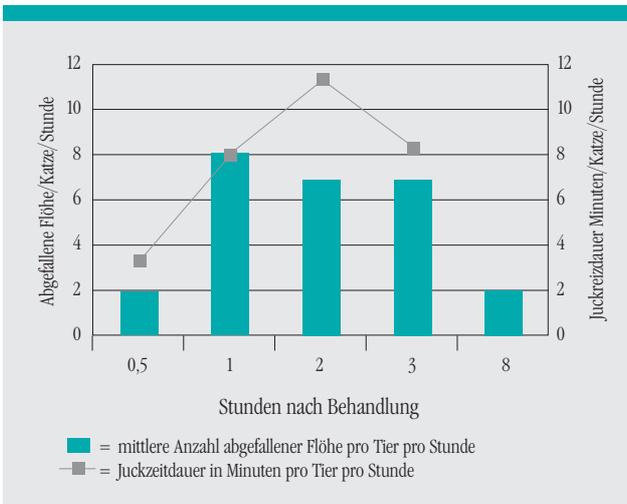


Abbildung 3. Mittlere kumulative Juckreizdauer (Minuten) bei flohinfestierten und behandelten Katzen während der dreistündigen Beobachtungsphase nach der Behandlung und mittlere kumulative Anzahl der innerhalb von acht Stunden nach der Behandlung abgefallenen Flöhe.

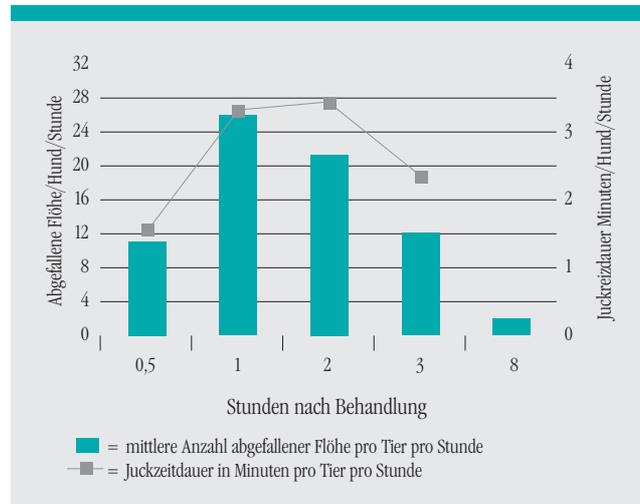


Abbildung 4. Mittlere kumulative Juckreizdauer (Minuten) bei flohinfestierten und behandelten Hunden während der dreistündigen Beobachtungsphase nach der Behandlung und mittlere kumulative Anzahl der innerhalb von acht Stunden nach der Behandlung abgefallenen Flöhe.

Beurteilung des Verhaltens der Tiere

Jedes Tier wurde während der drei auf die Behandlung folgenden Stunden mit einer Videokamera aufgenommen. Die Anzahl und die Dauer der Juckreizschübe wurden zu den Zeitpunkten 30 Minuten, 1, 2 und 3 Stunden nach der Behandlung aufgezeichnet. Ein Juckreizschub wurde als der Zeitraum definiert, in dem das Tier einen Teil seines Körpers mit dem Maul oder mit einer Pfote in einer Weise berührt bzw. bearbeitet, die in ihrer Aggressivität über das bei der normalen Fellpflege übliche Maß hinausgeht. Diese Beurteilung war subjektiv, aber für alle Tiere und in allen Phasen der Studie einheitlich. Die mittlere Juckreizdauer pro Tier, auf volle Minuten auf- bzw. abgerundet, wurde für jedes Behandlungsregime und jede Beobachtungsperiode berechnet.

Ergebnisse und Diskussion Floh mortalität

Innerhalb von 30 Minuten nach der Behandlung begannen tote Flöhe von den behandelten Tieren abzufallen. Drei Stunden nach der Behandlung waren 64 % der Flöhe bei den Katzen und 83,6 % der Flöhe bei den Hunden abgefallen. Acht Stunden nach der Behandlung hatte der prozentuale Anteil abgefallener Flöhe bei den Katzen 97,7 % und bei den Hunden 99,1 % erreicht, verglichen mit 1,6 % bei unbehandelten Katzen bzw. 6,5 % bei unbehandelten Hunden. Keine signifikanten Unterschiede bestanden zwischen männlichen und weiblichen Tieren oder zwischen den Behandlungszeitpunkten am Morgen und am Nachmittag.

Juckreiz

Die Studie zeigt, dass der Grad des flohbedingten Juckreizes abhängig vom Einzeltier individuell variiert.

Die Dauer der während der drei verschiedenen Phasen des Versuchs aufgezeichneten Juckreizschübe ist in Abbildung 1 für Katzen und Abbildung 2 für Hunde dargestellt. Die Abbildungen 3 und 4 zeigen die Korrelation zwischen der mittleren kumulativen Dauer des Juckreizes und der mittleren kumulativen Anzahl von Flöhen, die von den Katzen und Hunden abfielen. Die Ergebnisse zeigen deutlich, dass die primäre Ursache des Juckreizes der Flohbefall selbst und nicht etwa eine direkte Auswirkung des Produktes auf das behandelte Tier ist. Im Verlauf von einer bis zwei Stunden nach der Verabreichung von Nitenpyram fiel eine große Zahl von Flöhen von den Wirtstieren ab (Abbildungen 3 und 4). Während dieser Zeitspanne wurde bei den mit Nitenpyram behandelten Tieren ein im Vergleich zu unbehandelten Tieren mit Flohbefall deutlicher Anstieg des flohbedingten Juckreizes um das Drei- bis Sechsfache beobachtet. Die Dauer der Juckreizschübe bei behandelten und bei unbehandelten Tieren scheint gegen Ende der Beobachtungsperiode, insbesondere bei Hunden, zu konvergieren. Dies ist ein Hinweis auf den transienten Charakter dieses Effektes. Keine signifikanten Unterschiede wurden zwischen männlichen und weiblichen Tieren und zwischen den Behandlungszeitpunkten am Morgen und am Nachmittag beobachtet.

Unter dem Einfluss des Neonicotinoids Nitenpyram hören Flöhe auf, sich vorwärts zu bewegen und beginnen an Beinen und Körper rhythmisch zu zittern. Die Ursache hierfür ist die irreversible

ble Blockade der postsynaptischen nikotinergen Acetylcholin-Rezeptoren.⁴ Dieses vermehrte Zittern der Flöhe führt zu einer verstärkten Reizung der Haut des Wirtstieres und damit zu vermehrtem Juckreiz. Dieser Sachverhalt unterstützt auch die in dieser Studie festgestellte Korrelation zwischen Juckreiz und Flohdichte. Die selektive, insektenspezifische Toxizität von Neonicotinoiden wird mit Unterschieden im Bereich der Untereinheiten der nikotinergen Acetylcholin-Rezeptoren erklärt.¹ Dies ist eine zusätzliche Bestätigung der Aussage, dass der nach Applikation von Nitenpyram auftretende Juckreiz kein direkter Effekt des Nitenpyrams auf das Wirtstier ist, sondern vielmehr eine Folge vermehrter Bewegungen der unter dem Einfluss von Nitenpyram stehenden Flöhe.

Schlussfolgerungen

Der nach einer Behandlung mit Nitenpyram (Capstar®) gelegentlich zu beobachtende vermehrte Juckreiz bei Tieren mit Flohbefall ist nicht auf das Produkt selbst zurückzuführen, sondern vielmehr das Resultat der Wirkung des Nitenpyram auf den einzelnen Floh und abhängig vom Grad des Flohbefalls. Die Juckreizdauer ist individuell sehr unterschiedlich. Die zeitliche Entwicklung korreliert jedoch eng mit der Anzahl der unmittelbar nach der Behandlung abgetöteten Flöhe.

Referenzen

1. Schulz R, Sawruk E, Mulhardt C, et al: D-alpha3-A new functional alpha subunit of nicotinic acetylcholine receptor from *Drosophila*. *J Neurochem* 71:853-862, 1998.
2. Dobson P: Solving flea problems in minutes: A completely new approach. 24th WSAVA Congress, Lyon (*Novartis Seminar Proceedings*):4-11, 1999.
3. Schenker R, Luempert LG, Barnett SH: Efficacy of nitenpyram against fleas on dogs and cats in a clinical field study. *Clinical Advances Suppl Compend Contin Educ Pract Vet* 23 (3A): 12-15, 2001.
4. Mehlhorn H, Mencke N, Hansen O, Ewald-Hamm D: Histopathological findings on larvae and adults of the cat flea *Ctenocephalides felis* after exposure to imidacloprid (Advantage® 10% spot-on). *Proc 5th International Symposium on Ectoparasites of Pets*, April 11-13, 1999, Fort Collins: 71-83, 1999.

Vergleich der Geschwindigkeit der adultiziden Wirkung von Nitenpyram-Tabletten, Imidacloprid Spot-on und Fipronil Spot-on bei Hunden

Michael W. Dryden, DVM, PhD^a
Christine M. McCoy^a
Patricia A. Payne, DVM, PhD^a

Abstrakt

Getestet wurde die Wirkungsgeschwindigkeit der kommerziellen Flohmittel Imidacloprid, Fipronil und Nitenpyram bei Hunden mit einer bestehenden Infestation mit adulten Flöhen. 36 Hunde wurden nach dem Zufallsprinzip in vier Gruppen zu je neun Tieren unterteilt und an Tag -2 der Studie mit je 100 ungefütterten, adulten Flöhen infestiert. An Tag 0 wurden die jeweils neun Hunde aus drei Gruppen mit Imidacloprid, Fipronil bzw. Nitenpyram nach den Vorschriften der Hersteller behandelt. Neun Hunde einer vierten Gruppe blieben unbehandelt und dienten als Kontrollen. Vier, 12 und 24 Stunden nach der Behandlung wurden die lebenden Flöhe bei drei Hunden aus jeder Gruppe gezählt. Alle getesteten Produkte führten zu einer signifikanten Abtötung von Flöhen. Innerhalb von vier Stunden nach der Behandlung hatten Imidacloprid 78,39%, Fipronil 36,86 % und Nitenpyram 100 % der Flohbürde abgetötet.

Einleitung

Seit einigen Jahren vertrauen Tierbesitzer und Tierärzte bei der Flohbekämpfung zunehmend und erfolgreich auf Spot-on-Formulierungen topischer Insektizide mit Langzeitwirkung. Nitenpyram, ein vor kurzem eingeführtes, systemisch wirksames, orales Adultizid in Tablettenform, bietet Tierärzten und Tierhaltern nun eine zusätzliche Option in der Flohbekämpfung. Nitenpyram wird nach oraler Aufnahme rasch resorbiert und anschließend schnell ausgeschieden. Die maximale Konzentration im Blut wird

bereits nach 1,2 Stunden bei nüchternen Hunden und 0,6 Stunden bei nüchternen Katzen erreicht. Die Halbwertszeit des Wirkstoffes beträgt bei Katzen 2,8 Stunden und bei Hunden 7,7 Stunden.^{1,2}

Neben der ausreichenden Langzeitwirkung eines Flohmittels ist die Geschwindigkeit der flohabtötenden Wirkung ein wichtiges Argument für Tierärzte und Tierhalter. Eine hohe Flohabtötungsrate ist eine wichtige Voraussetzung für die schnelle Erleichterung des mit Flöhen befallenen Tieres und ein entscheidender Punkt für die Beurteilung der Qualität eines Flohmittels durch den Tierbesitzer. In einer früheren Studie wurde festgestellt, dass Imidacloprid bei Hunden innerhalb von 8 Stunden 88,7% und innerhalb von 12 Stunden 100 % aller Flöhe eliminiert.³ In einer anderen Untersuchung beseitigte Imidacloprid 96,7% und Selamectin 11,0% der Flöhe bei Hunden innerhalb von 12 Stunden.⁴ Während also der Nachweis einer schnellen Wirkung für einige topische Formulierungen bereits erbracht werden konnte, war das Ziel dieses Projektes ein Vergleich der Abtötungsraten von oral verabreichten Nitenpyram-Tabletten (Capstar[®]), Imidacloprid Spot-on (Advantage[®]) und Fipronil Spot-on (Frontline[®], Top Spot[™]) bei Hunden mit Flohbefall.

Material und Methoden

Versuchstiere und Konzeption der Studie

Sechsendreißig adulte, männliche, kurzhaarige Hunde mit einem Körpergewicht zwischen 9,8 und 14,6 kg wurden nach dem Zufallsprinzip in vier Behandlungsgruppen mit je neun Hunden unterteilt. Alle Hunde wurden in Einzelkäfigen aus rostfreiem Stahl untergebracht und gemäß der Richtlinien des Institutional Animal Care and Use Committee der Kansas State University (IACUC Protocol # 1792) gehalten und versorgt. Die Behandlungsgruppen

^aDepartment of Diagnostic Medicine/Pathobiology, College of Veterinary Medicine, 1800 Denison Avenue, Kansas State University, Manhattan, KS 66506, USA

wurden innerhalb desselben Gebäudes in getrennten Räumen untergebracht, um die Kontaminationsgefahr zwischen einzelnen Gruppen zu minimieren. Außer den genannten kommerziell erhältlichen Produkten zur Flohbekämpfung wurden weder in der Vorbereitungsphase noch während der eigentlichen Studie Medikamente, Bäder, Shampoos oder Pestizide angewendet. Vor der experimentellen Flohinfestation an Tag -2 der Studie wurde durch Kämmen und adspektorische Untersuchung der Hunde auf Flohkot und adulte Flöhe sichergestellt, dass die Probanden flohfrei waren.

Die Hunde der Gruppe 1 dienten als unbehandelte Kontrolltiere. Die Hunde der Gruppe 2 wurden mit Imidacloprid Spot on (9,1% w/w [Gewichtsverhältnis]) (Advantage™ Flohadultizid, Bayer Animal Health) behandelt. Die Hunde der Gruppe 3 wurden mit Fipronil, 9,7 % w/w Spot on (Frontline®, Top Spot™, Merial Animal Health) behandelt. Die Hunde der Gruppe 4 erhielten Nitenpyram (Capstar™ Tabletten, Novartis Animal Health), abhängig vom Körpergewicht in Form von 11,4 mg-Tabletten oder 57 mg-Tabletten.

Die Bestimmung der Geschwindigkeit der flohabtötenden Wirkung erfolgte durch Zählung der 4, 12 und 24 Stunden nach der Behandlung bei drei Hunden aus jeder Gruppe gesammelten Flöhe. Die Entfernung der Flöhe vom Tier erfolgte durch gründliches Kämmen der Hunde über einen Zeitraum von zehn Minuten durch zwei Mitarbeiter des Instituts mit Hilfe eines feinzahnigen Flohkammes mit 12 bis 13 Zähnen pro Zentimeter (Safari Flea Comb, Whitco, Centereach, NY). Wurden während der ersten zehnminütigen Kämmperiode fünf oder mehr Flöhe gewonnen, wurden die Hunde über weitere fünf Minuten gekämmt. Wenn während dieser zweiten Phase erneut Flöhe festgestellt wurden, erfolgte eine dritte fünfminütige Kämmperiode.

Die auf diese Weise gewonnenen Flöhe wurden als lebend beurteilt, wenn sie aktive Bewegungen zeigten und sich aufrecht in der Hand des Untersuchers oder im Plastiksammelgefäß bewegen konnten. Als tot galten inaktive oder moribunde Flöhe (geringe Gliedmaßenbewegungen, keine Vorwärtsbewegung oder Unfähigkeit, aufrecht zu stehen und sich fortzubewegen).

Versuchsablauf

An Tag -2 der Studie wurden alle Hunde mit je 100 Flöhen im Alter von einem bis drei Tagen nach dem Ausschlüpfen infestiert. Verwendet wurde ein Laborstamm von *Ctenocephalides felis*, gezüchtet und gehalten als geschlossene Kolonie an der Kansas State University seit 1990 (KS1). Am Tag 0 wurden die Hunde der Gruppen 2, 3 und 4 mit dem vorgesehenen Flohadultizid nach den Angaben des Herstellers behandelt. Je drei Hunde aus den vier Gruppen wurden nach dem Zufallsprinzip ausgewählt und in den drei angegebenen Zeitintervallen gekämmt. Die Behandlung der

einzelnen Gruppen wurde in 20-Minuten-Intervallen (Zeitpunkt 0, 0 + 20 Minuten und 0 + 40 Minuten) gestaffelt, um den Kämmteams die im Versuchsprotokoll vorgeschriebene Zeit von maximal 20 Minuten für das Kämmen jedes Hundes exakt 4, 12 und 24 Stunden nach der Behandlung zu gewähren. An den drei erwähnten Zeitpunkten wurden die Flöhe aus den Auffangvorrichtungen unter den drei aus jeder Gruppe ausgewählten Hunden gesammelt. Zusätzlich wurden die Hunde gekämmt, um die auf den Tieren verbliebenen Flöhe zu gewinnen. Die Gesamtzahl der so gesammelten Flöhe wurde ermittelt, und ihr Lebensstatus notiert.

Statistische Methoden

Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden mit Hilfe von Varianzanalysemethoden untersucht. Die Ergebnisse der Zählungen wurden mit Hilfe einer Quadratwurzeltransformation normalisiert. Sämtliche Analysen erfolgten mit dem SAS Statistical Analysis System Version 8.01 (SAS Institute, Cary, NC).

Ergebnisse

Die Hunde wurden mit 11,16 mg/kg (Std. 1,76) Fipronil, 22,15 mg/kg (Std. 1,84) Imidacloprid oder 2,88 mg/kg Nitenpyram (Std. 1,74) behandelt. Die Ergebnisse der Flohzählungen und der prozentuale Anteil getöteter Flöhe sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die Hunde der unbehandelten Kontrollgruppe wiesen 4, 12 bzw. 24 Stunden nach der Behandlung im Mittel 78,67, 74,0 bzw.

Tabelle 1. Mittlere Flohzahl und prozentualer Anteil getöteter Flöhe 4, 12 und 24 Stunden nach Behandlung

Behandlung	Behandlungsperiode (Stunden nach Behandlung)			
	0	4	12	24
Nitenpyram				
Mittlere Flohzahl	100	0	0	0
% getötete Flöhe		100	100	100
Fipronil				
Mittlere Flohzahl	100	49,67	7,33	0
% getötete Flöhe		36,86	90,09	100
Imidacloprid				
Mittlere Flohzahl	100	17	0	0
% getötete Flöhe		78,39	100	100
Kontrolle				
Mittlere Flohzahl	100	78,67	74	59,67

Tabelle 2. P-Werte aus den Varianzanalysen zur Überprüfung statistischer Unterschiede der Wirksamkeit zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten.

Stunde	Behandlung	Behandlung			
		Kontrolle	Fipronil	Imidacloprid	Nitenpyram
4	Kontrolle		0,0049	< .0001	< .0001
4	Fipronil	0,0049		0,0003	< .0001
4	Imidacloprid	< .0001	0,0003		< .0001
4	Nitenpyram	< .0001	< .0001	< .0001	
12	Kontrolle		< .0001	< .0001	< .0001
12	Fipronil	< .0001		< .0001	< .0001
12	Imidacloprid	< .0001	< .0001		1,000
12	Nitenpyram	< .0001	< .0001	1,000	
24	Kontrolle		< .0001	< .0001	< .0001
24	Fipronil	< .0001		1,000	1,000
24	Imidacloprid	< .0001	1,000		1,000
24	Nitenpyram	< .0001	1,000	1,000	

59,67 Flöhe auf. Vier Stunden nach der Behandlung wurden bei den Probanden der Imidacloprid-Gruppe im Mittel 17 lebende Flöhe (d.h. 78,39 % getötete Flöhe) und bei den Hunden der Fipronil-Gruppe im Mittel 49,67 lebende Flöhe (d.h. 36,86 % getötete Flöhe) gewonnen. In der Nitenpyram-Gruppe wurden beim Kämmen vier Stunden nach der Behandlung keine lebenden Flöhe (Abtötungsrate 100%) gefunden. Zwölf Stunden nach der Behandlung hatte Imidacloprid 100 % und Fipronil 90,09 % aller Flöhe abgetötet. Vierundzwanzig Stunden nach der Behandlung hatten alle drei getesteten Produkte zu einer 100%-igen Beseitigung des Flohbefalls bei den Hunden geführt. Die Ergebnisse der Varianzanalyse sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Die vier Stunden nach der Behandlung ermittelten Ergebnisse zeigen, dass alle Produkte eine im Vergleich mit den unbehandelten Kontrollen signifikante Reduzierung des Flohbefalls bewirken. Imidacloprid zeigte zu diesem Zeitpunkt eine signifikant höhere Flohmortalität als Fipronil, und Nitenpyram wies eine signifikant höhere Flohmortalität als Fipronil und Imidacloprid auf. Auch nach zwölf Stunden zeigten alle getesteten Produkte eine signifikante Reduzierung des Flohbefalls. Imidacloprid und Nitenpyram waren zu diesem Zeitpunkt signifikant wirksamer als Fipronil, zwischen Imidacloprid und Nitenpyram war kein signifikanter Unterschied festzustellen. Nach 24 Stunden zeigten alle drei Behandlungsgruppen einen signifikant stärkeren Rückgang des Flohbefalls als die Kontrollgruppe, statistische Unterschiede zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen waren zu diesem Zeitpunkt jedoch nicht feststellbar (Abbildung 1).

Diskussion und Schlussfolgerungen

Alle drei getesteten Produkte führen nach 24 Stunden zu einer 100%igen Beseitigung der Flöhe. Die Daten zeigen jedoch, dass Nitenpyram die Anzahl der Flöhe bei Hunden signifikant schneller reduziert als Fipronil und Imidacloprid. Tierärzte und Tierhalter verfügen gegenwärtig über eine Reihe hervorragender Flohmittel mit Langzeitwirkung. Nitenpyram (oral) besitzt eine kurze Wirkungsdauer und bietet sich aufgrund seiner bemerkenswert schnellen Sofort-Wirkung gegen Flöhe für verschiedene klinische Anwendungsbereiche an. Tiere, die im Rahmen langfristiger

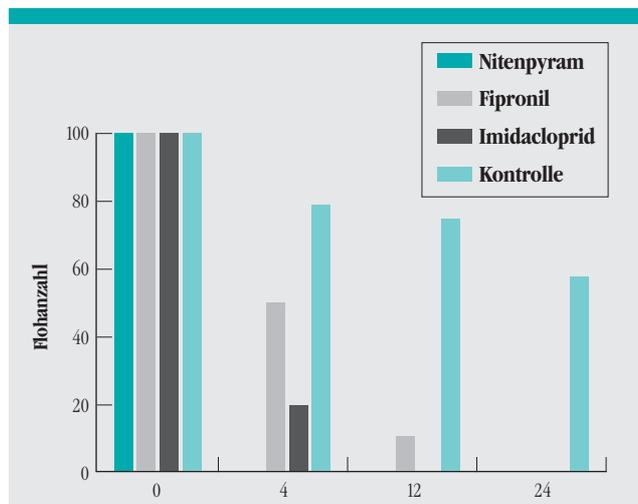


Abbildung 1 Vergleich der mittleren Flohanzahl.

Präventionsprogramme mit Lufenuron, Lufenuron/Milbemycin, Methopren oder Pyriproxifen behandelt werden, sind gelegentlich einem Flohbefall aus der Umgebung ausgesetzt. Diese Flöhe sind aufgrund ihres Kontaktes mit Insekten-Entwicklungshemmern oder Juvenilhormon-Mimetika zwar nicht in der Lage, sich zu reproduzieren, sie können das Wirtstier jedoch belästigen und sollten deshalb bekämpft werden. In einer Studie wurde nachgewiesen, dass Nitenpyram in Kombination mit Lufenuron sicher angewendet werden kann.⁵ Die Verabreichung von Nitenpyram „nach Bedarf“ führt zu einer raschen Beseitigung von Flöhen und eignet sich daher für Indikationen wie eine schnelle Entfernung einer Flohbürde vor der stationären Aufnahme für einen chirurgischen Eingriff oder vor der Entlassung aus der Klinik und für eine schnelle, umfassende Flohbehandlung in Tierheimen.

Danksagung

Wir danken Copper Aitken-Palmer, Jamie Barclay, Anne Bayer, Beth Erickson, Anne Harrington, Kelly Jordan, Brian McLaughlin, Vicki Smith und Michelle Zoryan für ihre unschätzbare wertvolle Unterstützung dieses Projektes.

Referenzen

1. Maurer MP: Pharmacokinetics of nitenpyram in cats: Solving flea problems in minutes. *Proc 24th WSAVA Congress* 1999, p. 16.
2. Maurer MP: Pharmacokinetics of nitenpyram in dogs: Solving flea problems in minutes. *Proc 24th WSAVA Congress* 1999, p. 17.
3. Cruthers L, Bock E: Evaluation of how quickly imidacloprid kills fleas on dogs. *Compend Contin Educ Pract Vet* 19(5):27, 1997.
4. Everett R, Cunningham J, Arther R, Bledsoe DL, Mencke N: Comparative evaluation of the speed of flea kill of imidacloprid and selamectin on dogs. *Vet Ther* 1(4):229–234, 2000.
5. Schenker R, Humbert-Droz E, Moyses EW, Yerly B: Efficacy of nitenpyram against a flea strain with resistance to fipronil. *Compend Contin Educ Pract Vet* 23(3A), 16–19, 2001.