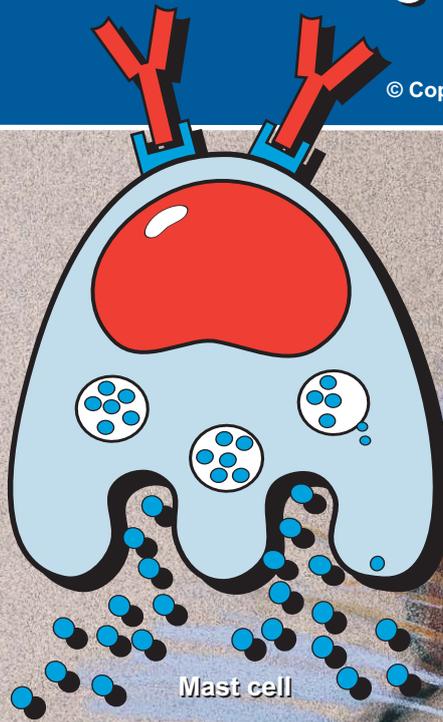


Aliamidi in Dermatologia Veterinaria

per la gestione pratica del prurito
nel cane e nel gatto

© Copyright 2007 Innovet



Una linea dermatologica
innovativa

- ◆ Redonyl[®]
- ◆ Retopix[®] *spot-on*
- ◆ Retopix[®] **OTO**
- ◆ Redoderm[®]

Il prurito



Cause & diagnosi

Malattie allergiche

- Dermatite atopica
- Reazioni avverse al cibo (RAC) [intolleranza alimentare; allergia alimentare]
- Placca eosinofilica
- Dermatite miliare
- Alopecia psicogena

Ectoparassitosi

- Ipersensibilità al morso di pulci (DAP)
- Scabbia
- Dermatite da Cheyletiella
- Demodicosi
- Infestazioni di Otodectes cynotis

Infezioni

- Batteriche (piodermiti)
- Fungine (dermatofitosi o "tigna", D. da Malassezia)
- Virali (Aujeszky, Poxvirus, herpesvirus)

Neoplasie

- Linfoma T –Epiteliotropo o micosi fungoide
- Mastocitoma

Altre cause

- Disturbi del processo di cheratinizzazione
- Malattie autoimmuni e/o immunomediate
- Patologie neurologiche

[mod. da riff. 4-7]

Qual'è il suo significato?

Si è evoluto come sistema di autodifesa ("nocifensivo") per rimuovere oggetti irritanti od agenti che aggrediscono la cute e ne mettono in pericolo l'integrità (es. parassiti, insetti, irritanti, allergeni).¹

È molto frequente

Sintomo fastidioso e fortemente incidente sulla qualità di vita dell'animale (cane e gatto) e del proprietario, il prurito rappresenta uno dei principali motivi di consultazione del veterinario per piccoli animali.^{2,3}

È comune a molte patologie

Si accompagna a numerose patologie, di natura dermatologica, ma non solo (vedi tabella).⁴⁻⁷

Manifestazioni cliniche

La risposta del cane e del gatto (es. grattamento, mordicchiamento) è diversificata a seconda del tipo e della localizzazione del prurito⁴ ed attiva un circolo vizioso destinato ad autoamplificarsi, con alterazioni della barriera epidermica, sovrainfezioni e peggioramento delle lesioni cutanee.⁸

Manifestazioni Cliniche del Prurito nel Cane



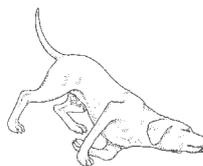
Grattamento

Localizzazione: addome, fianchi, ascelle, collo e padiglioni auricolari
Segni: arrossamento, escoriazioni, ispessimento cutaneo



Mordicchiamento

Localizzazione: arti, coda e aree dorso-lombari
Segni: peli spezzati, arrossamento e rarefazione del mantello



Strofinamento

Localizzazione: labbra, aree dorsali o laterali del corpo
Segni: arrossamenti e rarefazione del mantello, peli spezzati



Leccamento

Localizzazione: piedi, addome, inguine e aree perigenitali e perianali
Segni: arrossamento cutaneo, rarefazione o assenza del mantello (alopecia), peli color ruggine, granulomi agli arti, piodermite essudativa acuta



Scuotimento della testa

Localizzazione: indicativa di otite bilaterale
Segni: orecchie arrossate, padiglioni ispessiti, untuosi e nerasi; presenza di cerume scuro, essudato auricolare maleodorante, otoematoma

[mod. da rif. 4]

La soglia del prurito

Il prurito viene percepito dall'animale solo quando lo stimolo pruritogeno supera una determinata soglia, corrispondente ad un preciso livello soggettivo di tolleranza (figura). Al superamento della soglia concorrono svariati fattori, primo fra tutti l'infiammazione cutanea acuta e/o cronica.⁹

Il prurito "auricolare"

Oltre l'80% dei cani affetti da dermatite atopica o da ipersensibilità alimentare presentano otite esterna,¹⁰ caratterizzata dai tipici segni del prurito (scuotimento della testa, grattamento del padiglione). Nei cuccioli e nei gatti, le ectoparassitosi (es. *Otodectes cynotis*) si annoverano tra le cause più frequenti di otiti con forte prurito.^{11,12} Anche l'ipersensibilità a lieviti o batteri (es. *Malassezia spp.* e *Pseudomonas spp.*) può innescare otiti pruriginose (foto).¹³



Otite media in un cane causata da *Pseudomonas*.

Foto R. Marsella

Il mastocita

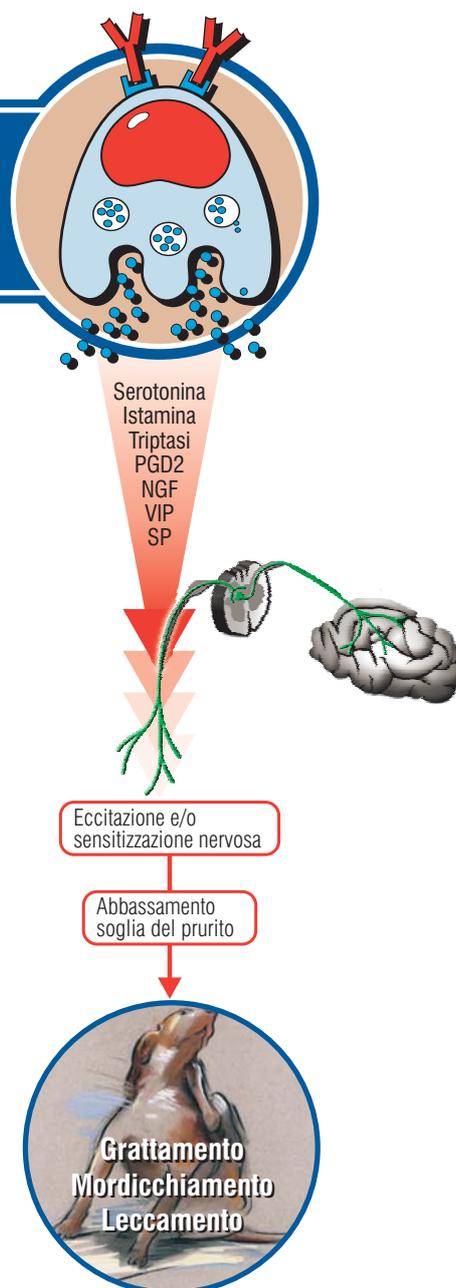
Ruolo

Il mastocita gioca un ruolo cruciale nella genesi e nel perpetuarsi del prurito.¹⁴⁻¹⁶ Risponde a molteplici sollecitazioni, rilasciando una grande quantità di mediatori, principali responsabili dell'avvio e dell'amplificazione del prurito^{14,16-18} (es. istamina, bradichinina, triptasi, serotonina, NGF).¹⁷⁻²¹

Conferme

In varie dermatopatie pruriginose, il mastocita cutaneo si trova in uno stato di ipereccitabilità (anche detto di iper-reattività). Lo confermano le alterazioni qualitative e quantitative dei mastociti, osservate in corso di:

- dermatite atopica;^{22,23}
- dermatite allergica alle pulci (DAP);^{24,25}
- dermatopatie pruriginose del gatto;²⁶
- scabbia;²⁷
- infezioni cutanee di natura batterica.²⁸



Le aliamidi



Cosa sono?

Amidi di acidi grassi,²⁹ naturalmente presenti nel regno animale e vegetale,³⁰ il cui capostipite è la Palmitoiletanolamina o Palmidrol. Nei mammiferi, si rinvengono in diversi tessuti,³¹ dove sono prodotte e rilasciate da cellule neuronali, immuno-infiammatorie e cutanee.³² A differenza di altri mediatori endogeni - generalmente immagazzinati all'interno di vescicole - le aliamidi vengono prodotte al bisogno,³³ cioè in risposta a stimoli potenzialmente dannosi,^{34,35} al fine di proteggere il tessuto e limitare l'eccessiva propagazione delle risposte infiammatorie e del dolore.^{36,37}



Il meccanismo ALIA

ALIA (*Autacoid Local Injury Antagonism*) è l'acronimo coniato dal gruppo di ricerca del premio Nobel Rita Levi Montalcini per definire il meccanismo con cui agiscono in natura le aliamidi.^{38,39}

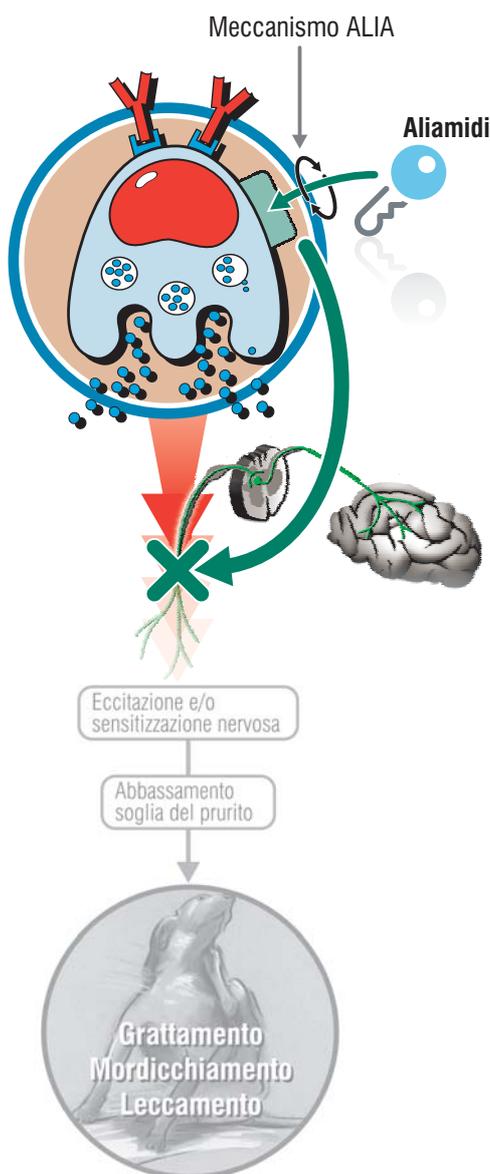
Tali sostanze modulano la degranulazione mastocitaria, probabilmente attraverso l'attivazione di un recettore espresso dai mastociti.⁴⁰⁻⁴²

Attraverso questo meccanismo, le aliamidi controllano gli eventi a valle della degranulazione mastocitaria, primi fra tutti l'iper-reattività infiammatoria ed il prurito (figura).



Obiettivo in dermatologia

Potenziare per via esogena il meccanismo endogeno naturalmente preposto alla modulazione del mastocita, al fine di normalizzarne la reattività e, di conseguenza, controllare iper-reattività infiammatoria e prurito.



Mediante il controllo della degranulazione mastocitaria, le aliamidi limitano la propagazione della cascata infiammatoria e diminuiscono la sensitizzazione nervosa



Efficacia nel cane e nel gatto

In oltre 10 anni di ricerca, Innovet ha dimostrato che il trattamento topico o sistemico con aliamidi:

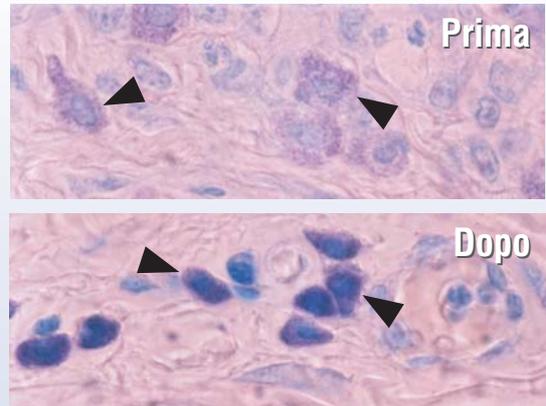
a) riduce la degranolazione dei mastociti cutanei sia nel cane che nel gatto

Somministrate per via sistemica a gatti con dermatopatie eosinofile, oppure applicate localmente su ferite cutanee del cane, le aliamidi si sono mostrate attive nel ridurre significativamente la degranolazione dei mastociti cutanei, come dimostrato dalla valutazione densitometrica dei granuli citoplasmatici dei mastociti (freccie) colorati con blu di toluidina.

Abramo F et al., *Vet Dermatol.* 2004; 15(Suppl.1):FC-59⁴³

Abramo F et al., *Vet Dermatol.* 2006; 17(5):358⁴⁴

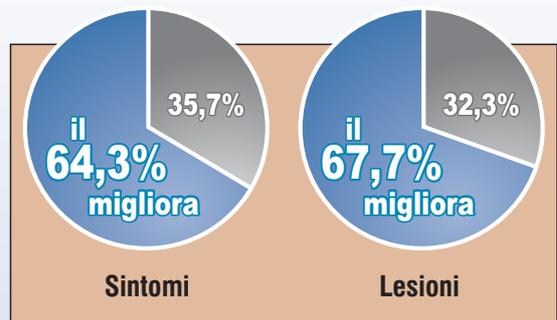
Miolo A et al., *J Vet Pharmacol Ther.* 2006; 29 Suppl 1:204-5⁴⁵



b) riduce i sintomi e le lesioni in gatti affetti da condizioni eosinofile

In uno studio clinico condotto dal gruppo di ricerca della dermatologa Chiara Noli, la somministrazione di palmitoiletanolamide (Palmidrol) a gatti affetti da granuloma eosinofilo o placca eosinofila ha determinato il miglioramento dei segni (prurito, eritema ed alopecia) e delle lesioni già dopo 15 giorni di trattamento. Al termine dello studio (30 gg), la percentuale di soggetti migliorati era del 64,3% per i segni e del 67,7% per le lesioni.

Scarampella F et al., *Vet Dermatol.* 2001; 12:29-39⁴⁶

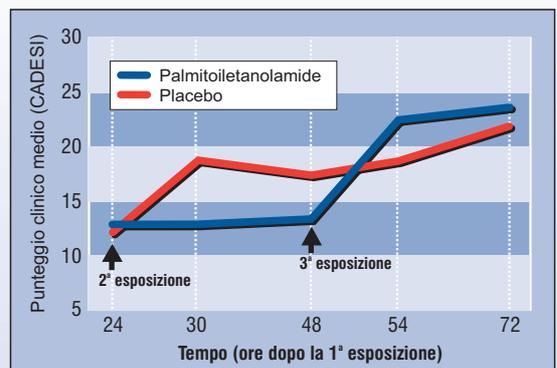


STUDIO CONTROLLATO IN DOPPIO CIEGO CONTRO PLACEBO

c) ritarda la comparsa delle lesioni in un modello di dermatite atopica canina

In un modello di dermatite atopica canina (Beagle ipersensibilizzati all'acaro della polvere), la somministrazione di palmitoiletanolamide (Palmidrol) per 7gg ha ritardato lo sviluppo delle lesioni cutanee, che si manifestavano solo dopo la terza esposizione ambientale all'acaro. Nel gruppo di controllo, invece, lo sviluppo delle lesioni aveva inizio a partire dalla seconda esposizione.

Marsella R et al., *Vet Dermatol.* 2005; 16(3):202⁴⁷



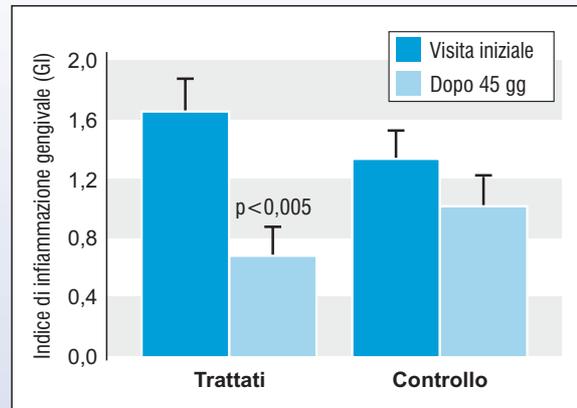
Efficacia nel cane e nel gatto - continua

... il trattamento topico o sistemico con aliamidi:

d) migliora il quadro clinico di cani affetti da gengivite in associazione alle classiche terapie ablative (es. detartrasi)

Uno studio controllato, effettuato su cani con gengivite, ha dimostrato che, associando alla detartrasi un trattamento topico a base dell'aliamide Adelmidrol, si ottengono risultati clinici migliori rispetto alla sola terapia ablativa.

Il GI (indice quantitativo di gengivite), si riduce, infatti, in maniera significativa solo nei cani che, oltre alla detartrasi (controllo), vengono trattati per 45 giorni con il gel contenente Adelmidrol.



Bonello D e Squarzoni P, J Vet Dent (in press)⁴⁸

Conferme dalla dermatologia umana

Dermatite atopica pediatrica

In uno studio clinico condotto presso la Clinica Dermatologica dell'Università di Catania, 16 su 20 pazienti (80%) pervengono a guarigione completa dopo 4 settimane di trattamento con un'emulsione contenente Adelmidrol (2%). Il follow-up a 4 settimane non evidenzia ricadute.



Micali G et al., J Am Acad Dermatol. 2006; 54(3)Suppl: AB112⁵⁰

La ricerca clinica umana si è interessata di recente alle aliamidi, evidenziando promettenti attività in varie malattie dermatologiche caratterizzate dalla presenza di prurito.⁴⁹

Gli studi più significativi finora pubblicati dimostrano:

- **Dermatite atopica pediatrica**
Completa risoluzione dei sintomi nell'80% di pazienti pediatrici affetti da dermatite atopica (box).⁵⁰
- **Dermatite irritativa**
Attività superiore a quella del triamcinolone 0.05% e del pimecrolimus 1% nel ridurre la perdita idrica transepidermica.⁵¹
- **Dermatite atopica**
Efficacia paragonabile a quella dell'idrocortisone 1% nel controllare il prurito in pazienti con dermatite atopica.⁵²
- **Dermatite atopica**
Minor rischio di ricadute e riduzione del dosaggio dei cortisonici topici in pazienti affetti da dermatite atopica.⁵³
- **Prurito cronico refrattario**
Riduzione media del prurito pari all'86% in casi di prurito cronico refrattario.^{54,55}

Aliamidi per via sistemica



Redonyl®

Palmitoiletanolamide (Palmidrol, INN)

Supplemento nutrizionale per le dermatopatie da ipersensibilità del cane e del gatto^{56,57}

Confezioni

- efacap, 50 birilli monodose
- efagel, tubo da 15 dosi x 1 ml

Secondo natura

Potenzia i sistemi endogeni naturalmente preposti alla regolazione dell'infiammazione e della percezione del prurito.

Doppia azione

- 1 abbassa l'iper-reattività infiammatoria
- 2 innalza la soglia del prurito

Ottima compliance del proprietario

Somministrazione orale facile e sicura, grazie all'elevata appetibilità e alle due formulazioni: **efacap** (capsule); **efagel** (pasta orale).

Contiene anche:

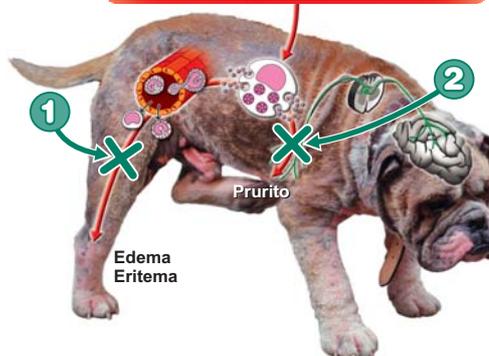
- Acidi grassi essenziali omega-6 : omega-3, nel rapporto di massima efficacia (r=8:1)⁵⁸
- Biotina (Vitamina H), migliora la qualità di cute e pelo,^{59,60} attraverso meccanismi biologici recentemente identificati^{61,62}

Indicazioni

Supplemento nutrizionale complementare al trattamento delle dermatiti da ipersensibilità (dermatite atopica, ipersensibilità alimentare e iatrogena, dermatite allergica da ectoparassiti o da miceti cutanei), nonché delle manifestazioni cliniche secondarie ad esse associate (es. otite esterna, piodermite, dermatite piotraumatica, pododermatite, seborrea e complesso del granuloma eosinofilo del gatto). L'elevato contenuto in EFA rende, inoltre, Redonyl® utilmente impiegabile per migliorare la qualità del mantello in preparazione di esposizioni/concorsi e durante i periodi di muta.

Modalità d'uso

Somministrare il prodotto direttamente in bocca o mescolato all'alimento, per almeno 60 giorni, secondo lo schema a lato. Il dosaggio può essere aumentato a discrezione del Medico Veterinario.



Dosaggio

Peso corporeo	efacap	efagel
• fino a 5 Kg p.c.		1
• da 6 a 15 Kg p.c.	1	2
• da 16 a 30 Kg p.c.	2	
• oltre i 30 kg p.c	3	

Dosaggi espressi in n° di capsule (efacap) e n° di dosi (efagel)

Composizione

Componente	efacap	efagel
Palmitoiletanolamide (Palmidrol INN)	50 mg	20 mg
EFA - Omega 6	86 mg	34,4 mg
- Omega 3	10,5 mg	4,2 mg
Biotina	0,5 mg	0,2 mg

Quantità in mg per capsula (efacap) e per dose (efagel)

Palmitoiletanolamide
(Palmidrol INN, capostipite aliamidi)



Modulazione infiammazione e prurito

EFA (Essential Fatty Acids) r=8:1



Modulazione infiammazione e miglioramento qualità della cute e del mantello

Biotina (Vitamina H)



Miglioramento qualità della cute e del mantello

Aliamidi per via topica



NOVITÀ

RetopiX[®]

Adelmidrol 2%

spot-on

Soluzione dermatologica per cani e gatti

Una nuova "soluzione" per aiutarlo a liberarsi dal prurito

Regola la reattività cutanea

L'**Adelmidrol** è l'aliamide più idonea all'applicazione topica, in funzione delle sue caratteristiche chimico-fisiche, che le consentono di attraversare sia le fasi lipidiche, sia quelle acquose dello strato corneo, e di penetrare all'interno delle membrane cellulari (natura anfipatica).

Potenzia la funzione di difesa della barriera cutanea

La **Fitosfingosina**, naturale componente dei lipidi dello strato corneo,⁶³ è elemento essenziale per garantire l'integrità funzionale della barriera epidermica,⁶⁴ che, nel soggetto atopico, risulta compromessa.⁶⁵ Applicata topicamente, penetra senza difficoltà attraverso lo strato corneo,⁶³ dove aumenta l'idratazione e l'elasticità cutanea,⁶⁶ controlla la produzione di sebo ed esercita effetti cherato-modulanti.⁶⁷ Possiede, inoltre, attività antimicrobica ad ampio spettro (vedi tab),^{63,68-70} basata su un duplice meccanismo:

- 1) batteriolisi (danno diretto alla parete batterica);⁷¹
- 2) inibizione dell'adesione batterica.⁷²

Il complesso TGp: garanzia di successo

Veicolo basato su una specifica associazione di sostanze testate per l'utilizzo dermatologico (TGp - transcutol, glicole propilenico) in grado di:

- 1) migliorare la **solubilità dei principi funzionali**, aumentandone la mobilità nelle regioni lipidiche della cute;⁷³
- 2) attivare la **permeazione transepidermica**, veicolando in modo ottimale i principi funzionali in esso dissolti, attraverso una diminuzione temporanea e reversibile delle proprietà di barriera;⁷⁴
- 3) indurre un **accumulo cutaneo** dei principi funzionali, senza un concomitante aumento della permeazione transdermica (effetto noto con il termine di "depot intracutaneo").⁷⁵

Una pratica applicazione topica con sistema spot-on

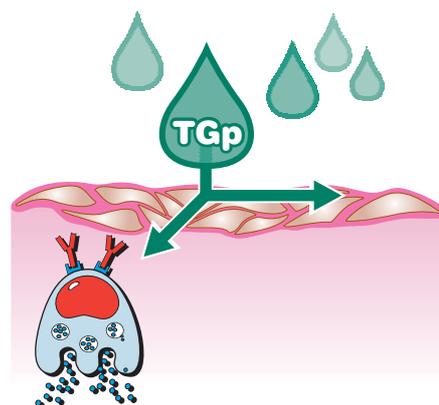
La particolare capacità del veicolo di diffondere su ampie zone della cute, attraverso il naturale strato lipidico superficiale, consente di applicare la soluzione dermatologica limitandosi ad alcuni punti del dorso o dell'addome.



Confezione
Flacone erogatore da 100 ml

Microrganismi sensibili alla fitosfingosina

- batteri gram-positivi (es. Stafilococchi)
- batteri gram-negativi
- dermatofiti
- lieviti (es. Candida, Malassezia, Saccharomyces)
- ceppi MRSA (Staphylococcus Aureus Meticillina-Resistente)





Indicazioni

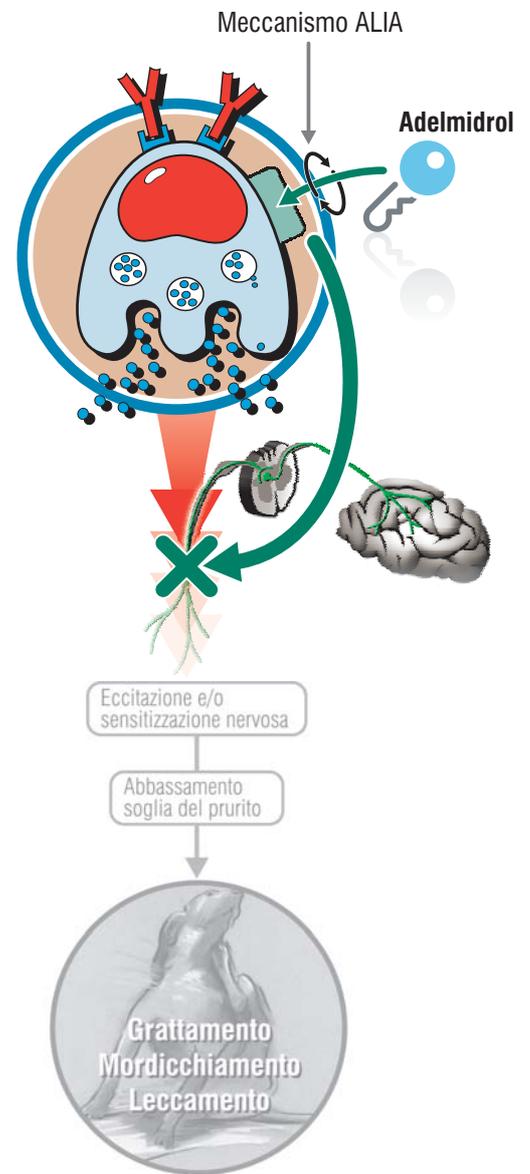
Lenitivo e igienizzante dermatologico. Coadiuvante al trattamento degli stati di iper-reattività cutanea del cane e del gatto accompagnati da prurito (es. dermatite atopica).

Modalità d'uso

Spostare il pelo e applicare la soluzione dermatologica direttamente sulla cute dell'animale. In presenza di prurito localizzato, applicare nella zona interessata (fig.1). In caso di prurito generalizzato, applicare in 4-5 punti del dorso o del ventre (fig.2). Massaggiare delicatamente per qualche istante per consentire un'ottimale distribuzione del prodotto. Ripetere l'applicazione 2 volte al giorno secondo necessità.

Composizione

Adelmidrol (2%), Fitosfingosina, complesso TGp, eccipienti.



Adelmidrol	→	Modulazione infiammazione e prurito
Fitosfingosina	→	Protezione barriera epidermica e controllo sovrainfezioni
Complesso TGp	→	Permeazione transepidermica

Aliamidi per via ototopica



NOVITÀ

RetopiX[®]

Adelmidrol 2%

OTO

Gocce ototopiche per cani e gatti

“Gocce di natura” per i problemi dell'orecchio esterno



Confezione

Flacone contagocce da 15 ml

Regola l'iper-reattività auricolare

Le aliamidi, e l'Adelmidrol in particolare, riducono la degranolazione dei mastociti del padiglione auricolare, come dimostrato dalla:

- analisi istologica dei mastociti locali stimolati con Sostanza P (**degranolazione -70%**) (data on file *Innovet*);
- riduzione dell'infiammazione, misurata come extravasazione plasmatica (figura) e come spessore del padiglione auricolare.⁷⁶

Potenzia le difese locali

La **Fitosfingosina**, naturale componente lipidico, ripristina l'integrità funzionale del padiglione e del canale auricolare,⁶⁴ aumenta l'idratazione e l'elasticità dell'epitelio auricolare,⁶⁶ e protegge l'orecchio esterno dall'attacco di microrganismi patogeni. Esercita, infatti, azione antimicrobica ad ampio spettro nei confronti di batteri (Stafilococchi) e lieviti (es. Candida, Malassezia).⁶⁸⁻⁷¹

Base ototopica funzionale

Il **glicole propilenico** favorisce la dissoluzione del cerume. Inoltre, associato al **transcutol** (complesso TGp), migliora la solubilità dei principi funzionali presenti in formulazione.⁷³ L'**acido ialuronico** svolge azione bioadesiva, prolungando la permanenza dei principi attivi nel padiglione e nel canale auricolare.

Indicazioni

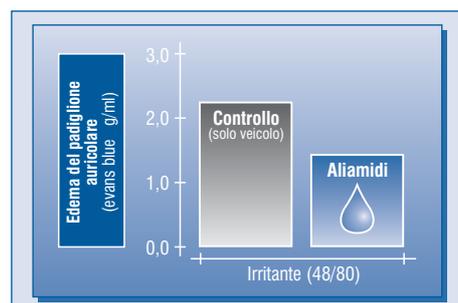
Lenitivo, igienizzante e ceruminolitico dell'orecchio esterno. Coadiuvante al trattamento delle otiti di varia natura.

Modalità d'uso

Applicare 2 volte al giorno 4-8 gocce all'esterno del condotto uditivo. Massaggiare delicatamente la base dell'orecchio per alcuni istanti per consentire un'ottimale distribuzione del prodotto nella porzione inferiore del condotto uditivo esterno. Ripetere l'applicazione secondo necessità.

Composizione

Adelmidrol (2%), Fitosfingosina, acido ialuronico, complesso TGp, eccipienti.



Nel padiglione auricolare, le aliamidi riducono l'extravasazione plasmatica (fuoriuscita di liquidi dai vasi, meccanismo alla base della formazione dell'edema), misurata come intensità del colorante Evans blue. L'iniezione s.c. di un noto degranulante mastocitario (composto 48/80) provoca un significativo aumento dell'edema. Il pre-trattamento con diverse aliamidi riduce sensibilmente l'edema. [mod. da rif. 76]

Adelmidrol	→	Modulazione infiammazione e prurito
Fitosfingosina	→	Protezione barriera epiteliale e controllo sovrainfezioni
Complesso TGp	→	Ceruminolisi e permeazione transepiteliale
Acido ialuronico	→	Bioadesività e ristrutturazione barriera epiteliale

Un aiuto efficace dalla shampoo-terapia



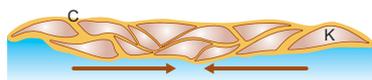
Redoderm[®] shampoo

Shampoo delicato per il lavaggio di cani e gatti affetti da prurito



Confezione
Flacone da 250 ml

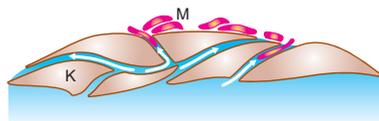
Protegge la barriera cutanea



Titalin-Zn
riequilibra il metabolismo e la convergenza dei cheratinociti^{61,77}

Ceramidi (FCM)
integrano la componente sfingolipidica alterata^{78,79}

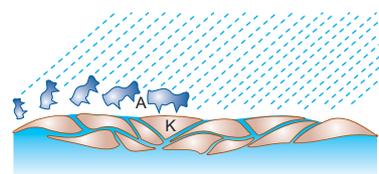
controlla la flora microbica superficiale



Echinacea estratto
potenzia le difese naturali dell'organismo contro l'aggressione batterica⁸⁰

ac. undecilenico e octopirox concorrono al controllo dei microrganismi^{81,82}

riduce la carica allergenica superficiale



base lavante normodermica
deterge a fondo, riduce la carica allergenica e favorisce l'allontanamento di lieviti e batteri,⁸³ nel rispetto della naturale composizione lipidica cutanea

Indicazioni

Detersione delicata dei cani e dei gatti affetti da dermatopatie da ipersensibilità.

Modalità d'uso

Applicare in modica quantità sul mantello bagnato. Massaggiare delicatamente fino ad ottenere una schiuma uniformemente distribuita su tutto il corpo. Lasciare agire per almeno un minuto, quindi sciacquare con acqua tiepida. Asciugare immediatamente. Ripetere al bisogno con frequenza settimanale.

Composizione

Titalin-Zn, ceramidi (FCM), acido undecilenico, octopirox, Echinacea purpurea (estratto), base lavante normodermica, eccipienti.

K - Cheratinociti
C - Ceramidi
M - Microrganismi
A - Allergeni

Titalin-Zn
Ceramidi (FCM)



Protezione barriera epidermica

Ac. Undecilenico
Octopirox
Echinacea estratto



Controllo flora microbica superficiale

Base lavante normodermica



Detersione e riduzione carica allergenica

Riferimenti bibliografici

- Paus R, Schmelz M, Biro T, et al. Frontiers in pruritus research: scratching the brain for more effective itch therapy. *J Clin Invest.* 2006; 116:1174-86
- Hill PB, Lo A, Eden CA, et al. Survey of the prevalence, diagnosis and treatment of dermatological conditions in small animals in general practice. *Vet Rec.* 2006; 158:533-9
- Jackson HA. Dermatologic manifestations and nutritional management of adverse food reactions. *Vet Med.* 2007; 51-64
- Fabbrini F. Le malattie allergiche in cani e gatti <http://www.westie.it/Le%20%20Malattie%20%20Allergiche%20%20in%20%20Cani%20%20e%20%20Gatti%202.doc>
- Gniros K, Prelaud P. Cutaneous manifestations of neurological diseases: review of neuro-pathophysiology and diseases causing pruritus. *Vet Dermatol.* 2005; 16:137-46
- Outerbridge CA. Mycologic disorders of the skin. *Clin Tech Small Anim Pract.* 2006; 21:128-34
- Verlinden A, Hesta M, Millet S, et al. Food allergy in dogs and cats: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2006; 46:259-73
- Scott DW, Miller WH, Griffin CE. Skin immune system and allergic skin diseases. In: Muller & Kirk's Small animal dermatology. 6th Edition. W.B. Saunders Company. 2001; 543-666
- Marsella R, Sousa CA. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIII): threshold phenomenon and summation of effects. *Vet Immunol Immunopathol.* 2001; 81:251-4
- Bass M. Canine otitis externa: causes and predisposing factors. *Vet Med.* 2004; 99: 254-58
- Mueller RS. The patient with otitis externa. In: Mueller RS (Ed). Internet Publisher: International Veterinary Information Service, Ithaca NY (www.ivis.org) Last updated 9-Jan-2007
- Cole LK. Managing primary causes and predisposing factors of otitis externa. Convention Notes, 143rd AVMA Annual Convention, July 15-19, 2006 - Honolulu, Hawaii
- Kiss G, Radvanyi S, Sziget G. New combination for the therapy of canine otitis externa. I. Microbiology of otitis externa. *J Small Anim Pract.* 1997; 38:51-6
- Stander S, Steinhoff M, Schmelz M, et al. Neurophysiology of pruritus: cutaneous elicitation of itch. *Arch Dermatol.* 2003; 139:1463-70
- Yamashita H, Michibata Y, Mizukami H, et al. Dermal mast cells play a central role in the incidence of scratching behavior in mice induced by multiple application of the hapten, 2,4,6-trinitrochlorobenzene. *Exp Dermatol.* 2005; 14:438-44
- Yosipovitch G, Fleischer A. Itch associated with skin disease: advances in pathophysiology and emerging therapies. *Am J Clin Dermatol.* 2003; 4:617-22
- Greaves MW, Khalifa N. Itch: more than skin deep. *Int Arch Allergy Immunol.* 2004; 135:166-72
- Steinhoff M, Stander S, Seeliger S, et al. Modern aspects of cutaneous neurogenic inflammation. *Arch Dermatol.* 2003; 139:1479-88
- Yoshioka T, Hikita I, Asakawa M, et al. Spontaneous scratching behaviour in DS-NH mice as a possible model for pruritus in atopic dermatitis. *Immunology.* 2006; 118:293-301
- Ikoma A, Steinhoff M, Stander S, et al. The neurobiology of itch. *Nat Rev Neurosci.* 2006; 7:535-47
- Ui H, Andoh T, Lee JB, et al. Potent pruritogenic action of tryptase mediated by PAR-2 receptor and its involvement in anti-pruritic effect of nafamostat mesilate in mice. *Eur J Pharmacol.* 2006; 530:172-8
- Hammerberg B, Olivry T, Orton SM. Skin mast cell histamine release following stem cell factor and high-affinity immunoglobulin E receptor cross-linking in dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol.* 2001; 12:339-46
- de Mora F, Puigdemont A, Torres R. The role of mast cells in atopy: what can we learn from canine models? A thorough review of the biology of mast cells in canine and human systems. *Br J Dermatol.* 2006; 155:1109-23
- von Ruedorffer U, Fisch R, Peel J, Roosje P, Griot-Wenk M, Welle M. Flea bite hypersensitivity: new aspects on the involvement of mast cells. *Vet J.* 2003; 165:149-56
- Wuersch K, Brachelente C, Doherr M, Reist M, Sattler U, Forster U, Bertoni G, Peel JE, Welle M. Immune dysregulation in flea allergy dermatitis--a model for the immunopathogenesis of allergic dermatitis. *Vet Immunol Immunopathol.* 2006; 110:311-23
- Roosje P, Koeman JP, Thepen T, Willemse T. Mast cells and eosinophils in feline allergic dermatitis: a qualitative and quantitative analysis. *J Comp Pathol.* 2004; 131:61-9
- Noviana D, W Harjanti D, Otsuka Y, Horii Y. Proliferation of protease-enriched mast cells in sarcoptic skin lesions of raccoon dogs. *J Comp Pathol.* 2004; 131:28-37
- Matsui K, Nishikawa A. Percutaneous application of peptidoglycan from *Staphylococcus aureus* induces an increase in mast cell numbers in the dermis of mice. *Clin Exp Allergy.* 2005; 35:382-7
- Jack D. ALIAmides: a new approach to the treatment of inflammation. *Drug News Perspect.* 1996; 9:93-8
- Schmid HH, Schmid PC, Natarajan V. N-acylated glycerophospholipids and their derivatives. *Prog Lipid Res.* 1990; 29:1-43
- Schmid HH, Berdyshev EV. Cannabinoid receptor-inactive N-acyl ethanolamines and other fatty acid amides: metabolism and function. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2002; 66:363-76
- Bisogno T, Maurelli S, Melck D, et al. Biosynthesis, uptake, and degradation of anandamide and palmitoylethanolamide in leukocytes. *J Biol Chem.* 1997; 272:3315-23
- Leung D, Saghatelian A, Simon GM, Cravatt BF. Inactivation of N-acyl phosphatidylethanolamine phospholipase D reveals multiple mechanisms for the biosynthesis of endocannabinoids. *Biochemistry.* 2006; 45:4720-6
- Berdyshev EV, Schmid PC, Dong Z, Schmid HH. Stress-induced generation of N-acyl ethanolamines in mouse epidermal JB6 P+ cells. *Biochem J.* 2000; 346 Pt 2:369-74
- Darmani NA, Izzo AA, Degenhardt B, et al. Involvement of the cannabinimetic compound, N-palmitoylethanolamine, in inflammatory and neuropathic conditions. A review of the available pre-clinical data and first human studies. *Neuropharmacology.* 2005; 48:1154-63
- Di Marzo V. Biochemistry and pharmacology of fatty acid amides - effects on inflammation, pain and pruritus and new perspectives in veterinary medicine. *J Vet Pharmacol Ther.* 2006; 29 Suppl 1:2-4
- Re G, Barbero R, Miolo A, Di Marzo V. Palmitoylethanolamide, endocannabinoids and related cannabinimetic compounds in protection against tissue inflammation and pain: Potential use in companion animals. *Vet J.* 2007; 173:23-32
- Aloe L, Leon A, Levi-Montalcini R. A proposed autoid mechanism controlling mastocyte behaviour. *Agents Actions.* 1993; 39:146-9
- Levi-Montalcini R, Skaper SD, Dal Toso R, Leon A. Nerve growth factor: from neurotrophin to neurokine. *Trends in Neurosci.* 1996; 19:514-520
- Facci L, Dal Toso R, Romanello S, et al. Mast cells express a peripheral cannabinoid receptor with differential sensitivity to anandamide and palmitoylethanolamide. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995; 92:3376-80
- Samson MT, Small-Howard A, Shimoda LM, et al. Differential roles of CB1 and CB2 cannabinoid receptors in mast cells. *J Immunol.* 2003; 170:4953-62
- Stander S, Schmelz M, Metz D, et al. Distribution of cannabinoid receptor 1 (CB1) and 2 (CB2) on sensory nerve fibers and adnexal structures in human skin. *J Dermatol Sci.* 2005; 38:177-88
- Abramo F, Salluzzi D, Leotta R, et al. Mast cell morphometry of cutaneous wounds treated with an autoid gel: a placebo-controlled study. *Vet Dermatol.* 2004; 15(Suppl.1):FC-59
- Abramo F, Noli C, Giorgi M, et al. ALIAmides in veterinary dermatology: an update on mechanism of action and clinical use in dogs and cats. *Vet Dermatol.* 2006; 17:358
- Miolo A, Re G, Barbero R, et al. Aliamides modulate skin mast cell degranulation in dogs and cats. *J Vet Pharmacol Ther.* 2006; 29 Suppl 1: 204-5
- Scarampella F, Abramo F, Noli C. Clinical and histological evaluation of an analogue of palmitoylethanolamide, PLR 120 (comiconized Palmidrol INN) in cats with eosinophilic granuloma and eosinophilic plaque: a pilot study. *Vet Dermatol.* 2001; 12:29-39
- Marsella R, Joyce J, Nicklin C, Lopez J. Evaluation of the effects of Palmitoylethanolamide on clinical signs in house dust mite allergic high IgE Beagle dogs using a randomized, double blinded, placebo controlled design. *Vet Dermatol.* 2005; 16:202
- Bonello D, Squarzone P. Effect of the combined use of a mucoadhesive gel containing the aliamide adelmidrol with dental scaling: a controlled clinical study in dogs with gingivitis. *J Vet Dent (in press)*
- Abramovits W, Perlmutter A. Steroids versus other immune modulators in the management of allergic dermatoses. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2006; 6:345-54
- Micali G, Pulvirenti N, Musumeci ML, et al. Topical Adelmidrol 2%, a novel aliamide, in the treatment of mild atopic dermatitis in pediatric subjects: a pilot study. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 54(3)Suppl: AB112
- Grove GL, Zerweck C. Efficacy of S236 (MimyX cream), a medical device cream, in promoting barrier repair of razor-induced skin trauma. Proceedings of the 64th Annual Meeting of the Am Acad Dermatol. 2006; San Francisco
- Kemeny L. Comparative study of S236 cream and hydrocortisone 1% in patients with atopic dermatitis. Proc. 63rd Annual Meeting of the Am Acad Dermatol; New Orleans
- Laumann A, Lai S, Lucky A, et al. The efficacy and safety of MimyX Cream in reducing the risk of relapse in atopic dermatitis. 67th Annual SID Meeting, 2006, Philadelphia
- Stander S, Reinhardt HW, Luger TA. [Topical cannabinoid agonists: An effective new possibility for treating chronic pruritus]. *Hautartz.* 2006; 57:801-7
- Szepietowski JC, Reich A, Szepietowski T. Emollients with endocannabinoids in the treatment of uremic pruritus: discussion of the therapeutic options. *Ther Apher Dial.* 2005; 9:277-9
- Carlotti DN. Feline eosinophilic granuloma complex - what's new? Proceedings of the North American Veterinary Conference, 2003, pp. 207-209
- Lo Verme J, La Rana G, Russo R, Calignano A, Piomelli D. The search for the palmitoylethanolamide receptor. *Life Sci.* 2005; 77(14):1685-98
- Fontaine J. The essential fatty acids: ten years later. *Atti 40° Congr Naz SCIVAC, Montecatini, 2000;* 52-3
- Frigg M, Schulze J, Volker L. Clinical study on the effect of biotin on skin conditions in dogs. *Schweiz Arch Tierheilkd.* 1989; 131:621-5
- Fromageot D, Zagroun P. Interet potentiel de la biotine en dermatologie canine. *Recueil Med Vet.* 1990; 166: 87-94
- Grafe F, Wohlrab W, Neubert RH, Brandsch M. Transport of biotin in human keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2003; 120:428-33
- Prasad PD, Ganapathy V. Keratinocytes join forces with immune cells in the prosecution of SMVT as a "false" biotin transporter. *J Invest Dermatol.* 2003; 120:xi-xii
- Melnik B. Disturbances of antimicrobial lipids in atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2006; 4:114-23
- Kim S, Hong I, Hwang JS, et al. Phytosphingosine stimulates the differentiation of human keratinocytes and inhibits TPA-induced inflammatory epidermal hyperplasia in hairless mouse skin. *Mol Med.* 2006; 12:17-24
- Inman AO, Olivry T, Dunston SM, et al. Electron microscopic observations of stratum corneum intercellular lipids in normal and atopic dogs. *Vet Pathol.* 2001; 38:720-3
- Yilmaz E, Borchert HH. Effect of lipid-containing, positively charged nanomaterials on skin hydration, elasticity and erythema - an in vivo study. *Int J Pharm.* 2006; 307:232-8
- Rosenkrantz W. Practical applications of topical therapy for allergic, infectious, and seboreic disorders. *Clin Tech Small Anim Pract.* 2006; 21:106-16
- Bibel DJ, Aly R, Shah S, Shinefield HR. Sphingosines: antimicrobial barriers of the skin. *Acta Derm Venereol.* 1993; 73:407-11
- Nenoff P, Hausteiner UF. In vitro activity of phytosphingosines against *Malassezia furfur* and *Candida albicans*. *Acta Derm Venereol.* 2002; 82:170-3
- Chung N, Mao C, Heitman J, et al. Phytosphingosine as a specific inhibitor of growth and nutrient import in *Saccharomyces cerevisiae*. *J Biol Chem.* 2001; 276:35614-21
- Bibel DJ, Aly R, Shinefield HR. Antimicrobial activity of sphingosines. *J Invest Dermatol.* 1992; 98:269-73
- Bibel DJ, Aly R, Shinefield HR. Inhibition of microbial adherence by sphinganine. *Can J Microbiol.* 1992; 38:983-5
- Trommer H, Neubert RH. Overcoming the stratum corneum: the modulation of skin penetration. A review. *Skin Pharmacol Physiol.* 2006; 19:106-21
- Magnusson BM, Walters KA, Roberts MS. Veterinary drug delivery: potential for skin penetration enhancement. *Adv Drug Deliv Rev.* 2001; 50:205-27
- Godwin DA, Kim NH, Felton LA. Influence of Transcutol CG on the skin accumulation and transdermal permeation of ultraviolet absorbers. *Eur J Pharm Biopharm.* 2002; 53:23-7
- Jonsson KO, Persson E, Fowler CJ. The cannabinoid CB(2) receptor selective agonist JWH133 reduces mast cell oedema in response to compound 48/80 in vivo but not the release of beta-exosaminidase from skin slices in vitro. *Life Sci.* 2006; 78:598-606
- Schwartz JR, Marsh RG, Draeos ZD. Zinc and skin health: overview of physiology and pharmacology. *Dermatol Surg.* 2005; 31:837-47
- Choi MJ, Maibach HI. Role of ceramides in barrier function of healthy and diseased skin. *Am J Clin Dermatol.* 2005; 6(4):215-23.
- Coderch L, Lopez O, de la Maza A, Parra JL. Ceramides and skin function. *Am J Clin Dermatol.* 2003; 4(2):107-29
- Spelman K, Burns J, Nichols D, et al. Modulation of cytokine expression by traditional medicines: a review of herbal immunomodulators. *Altern Med Rev.* 2006; 11:128-50
- AAVV. Undecylenic acid. Monograph. *Altern Med Rev.* 2002; 7:68-70
- Sigle HC, Schafer-Korting M, Korting HC, et al. In vitro investigations on the mode of action of the hydroxypyridone antimycotics rilopirox and piroctone (octopirox) on *Candida albicans*. *Mycoses.* 2006; 49:159-68
- Nesbitt GH. Bathing is key to managing pruritus in dogs and cats. *Veterinary Medicine.* Oct 2005