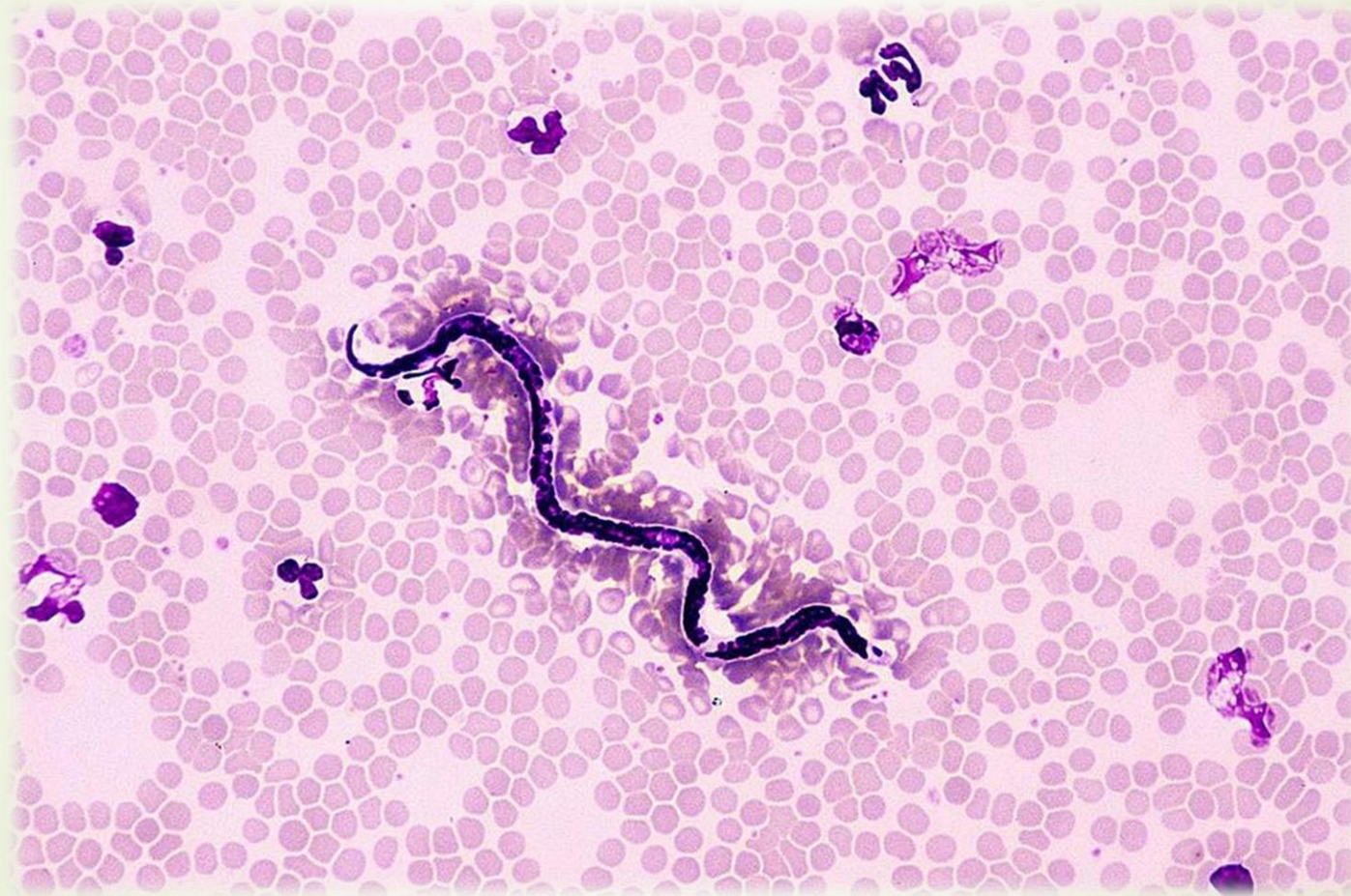


A szívférgesség megelőzésének és kezelésének aktuális szempontjai



Dr. Jerzsele Ákos Ph.D.

Tanszékvezető egyetemi docens, ÁTE Gyógyszertani és Méregtani Tanszék

Jerzsele.akos@univet.hu



Melyik állítás igaz?

1. Ha a Knott-teszt pozitív, az állat biztosan szívférges
2. Ha a Knott-teszt negatív, a *D. immitis* PCR vizsgálat biztosan negatív lesz
3. Ha a *D. immitis* PCR pozitív, akkor az állat biztosan szívférges
4. A *D. repens* és *D. immitis* közös fertőzésnél a *D. repens* kezelése jóval nehezebb

**ADULT
NŐSTÉNY**



Melarzomin
Moxidektin,
ivermektin,
milbemicin

**anafilaxia
+
embólia**

**anafilaxia
+
embólia**

**Makrociklikus
laktonok**

Milbemicin



Moxidektin



Ivermektin



Szelamektin

MF

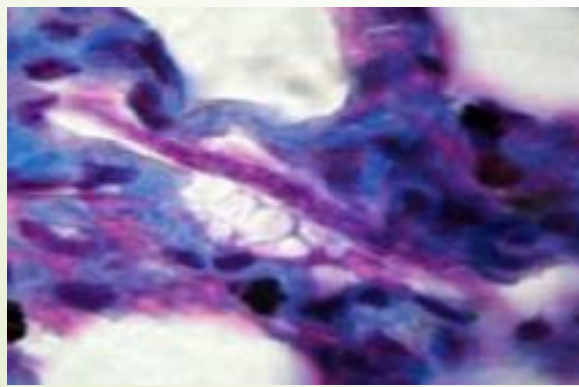


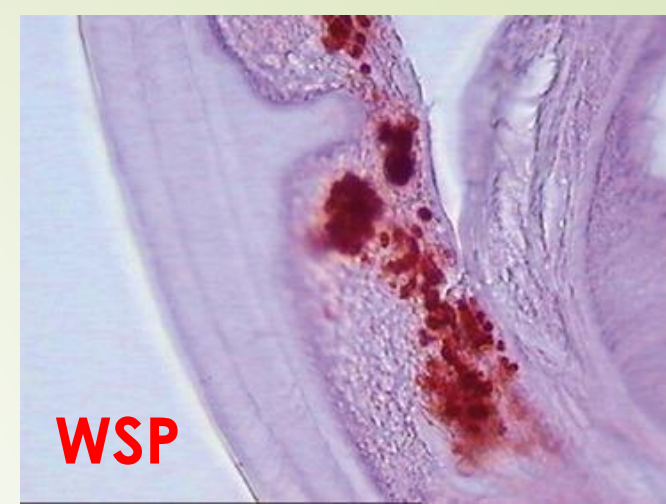
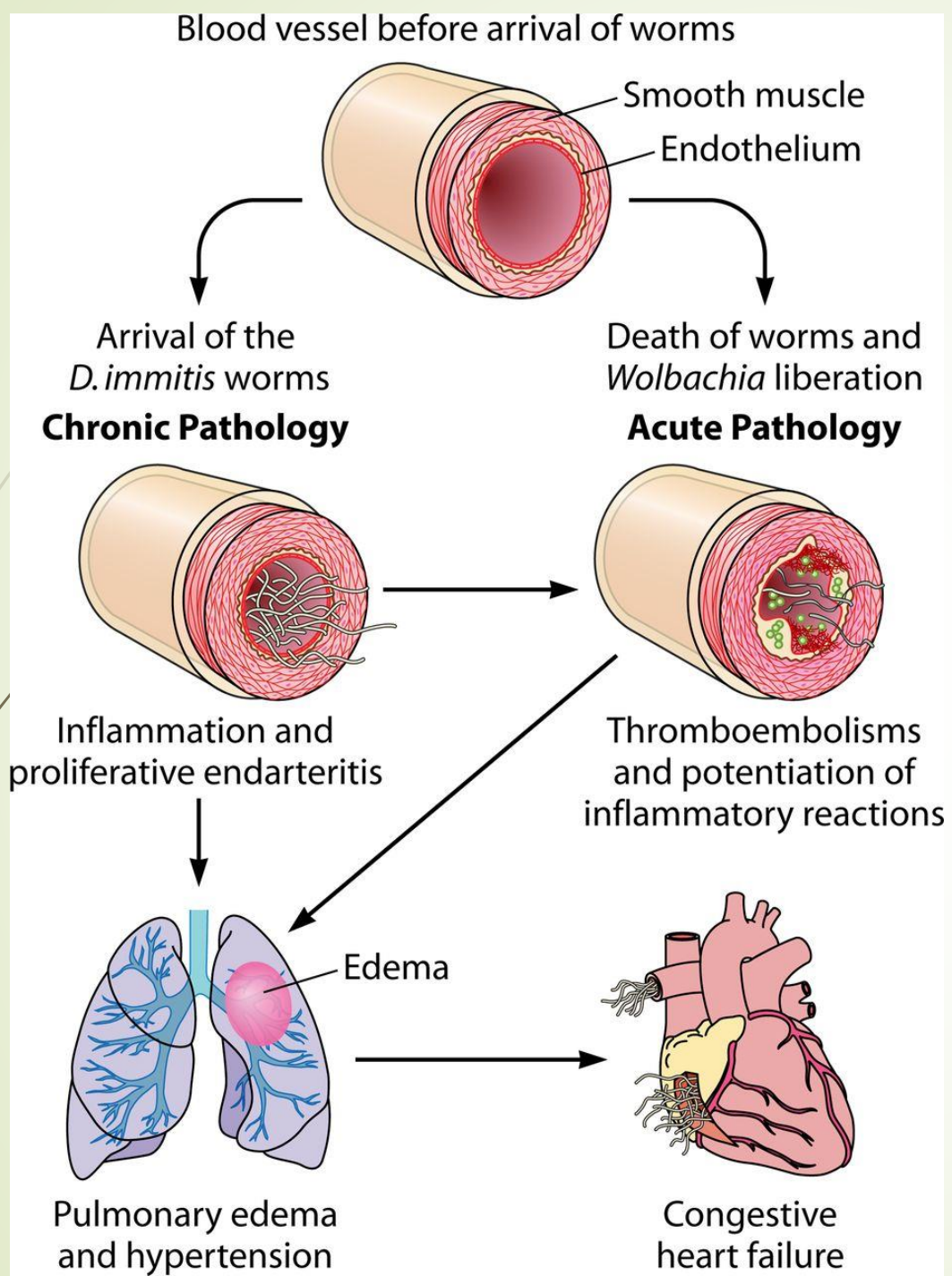
L1, L2, L3



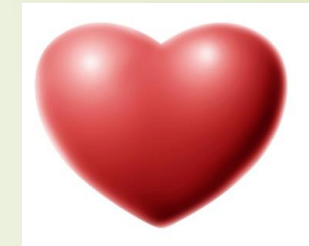
**Makrociklikus
laktonok (L3, L4)
45-52 nap**

Ø L3, L4, L5





Doxiciklin
Prednizolon
Klopidogrél
Szildenafil



A FELHASZNÁLT GYÓGYSZEREK...

Makrociklikus laktonok (ML)

Doxiciklin

Melarzomin

És még sokan mások...

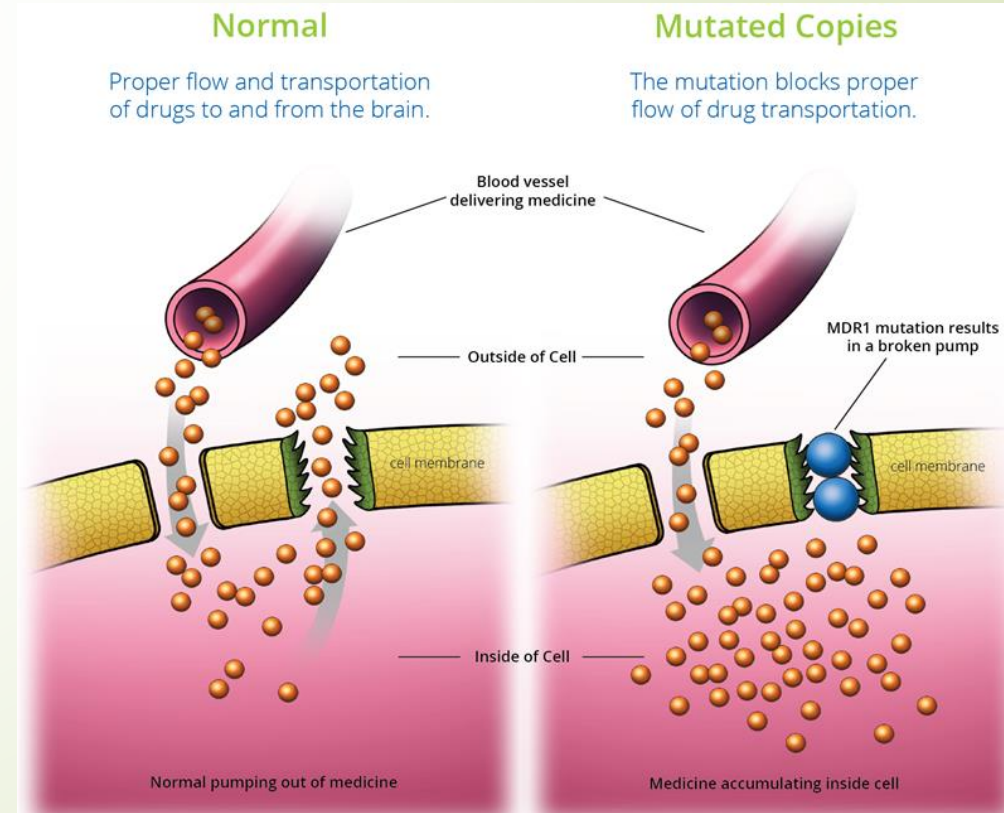
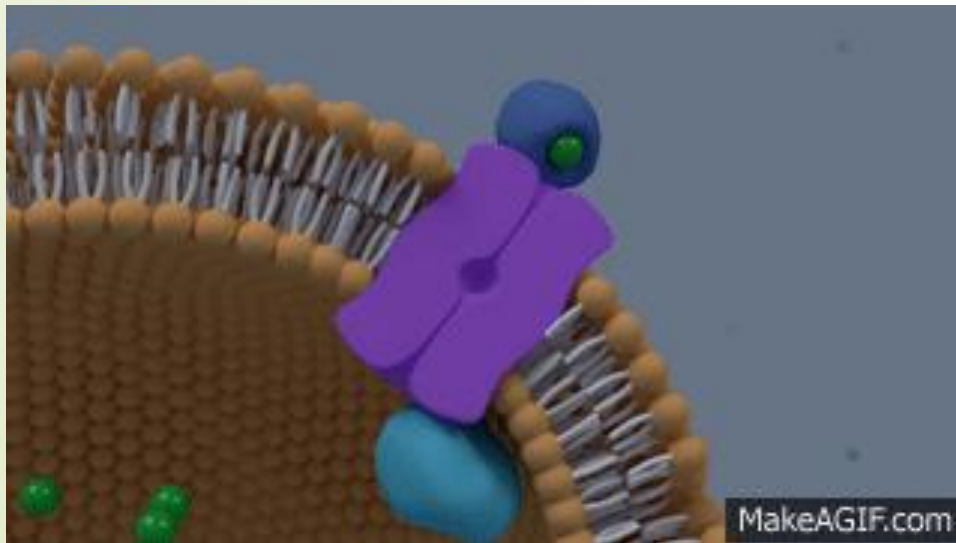
MAKROCIKLIKUS LAKTONOK

- *Avermektinek*: ivermektin, eprinomectin, szelamektin
- *Milbemicinek*: moxidektin, milbemicin-oxim



MAKROCIKLIKUS LAKTONOK

- Glu-mediált Cl-ion csatorna, GABA-mediált Cl-ion csatorna → **Paralízis**
- Vér-agy gát véd! → **P-glükoprotein effluxpumpa** (MDR1 vagy ABCB1 gén)
- Szelamektin, milbemicin





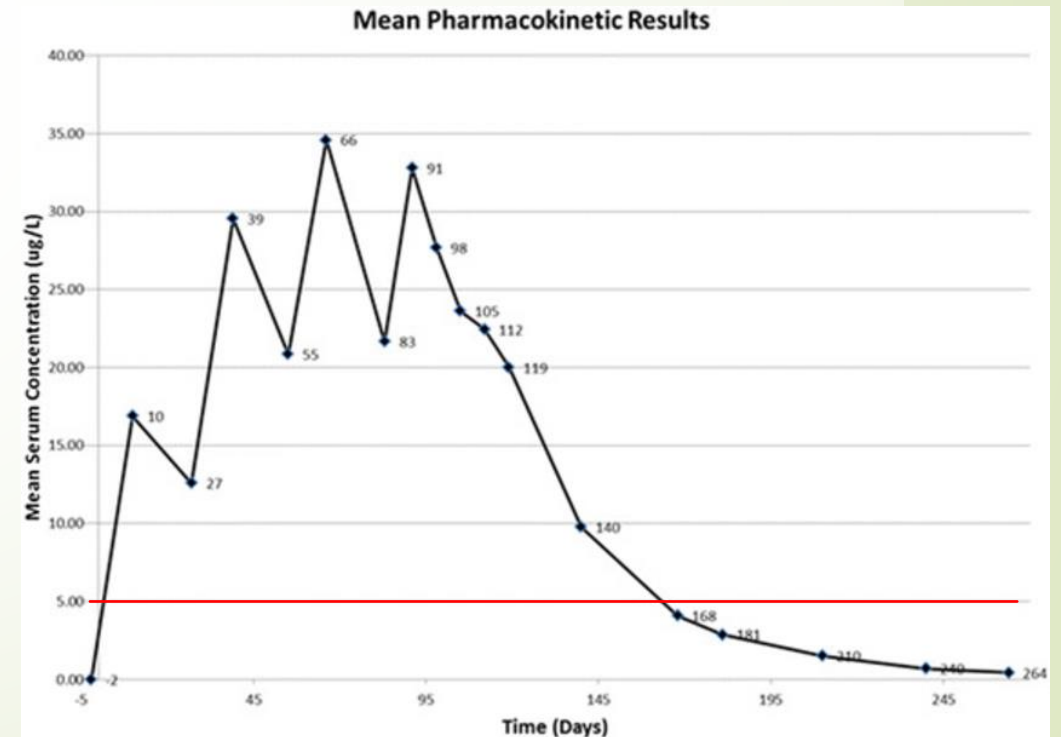
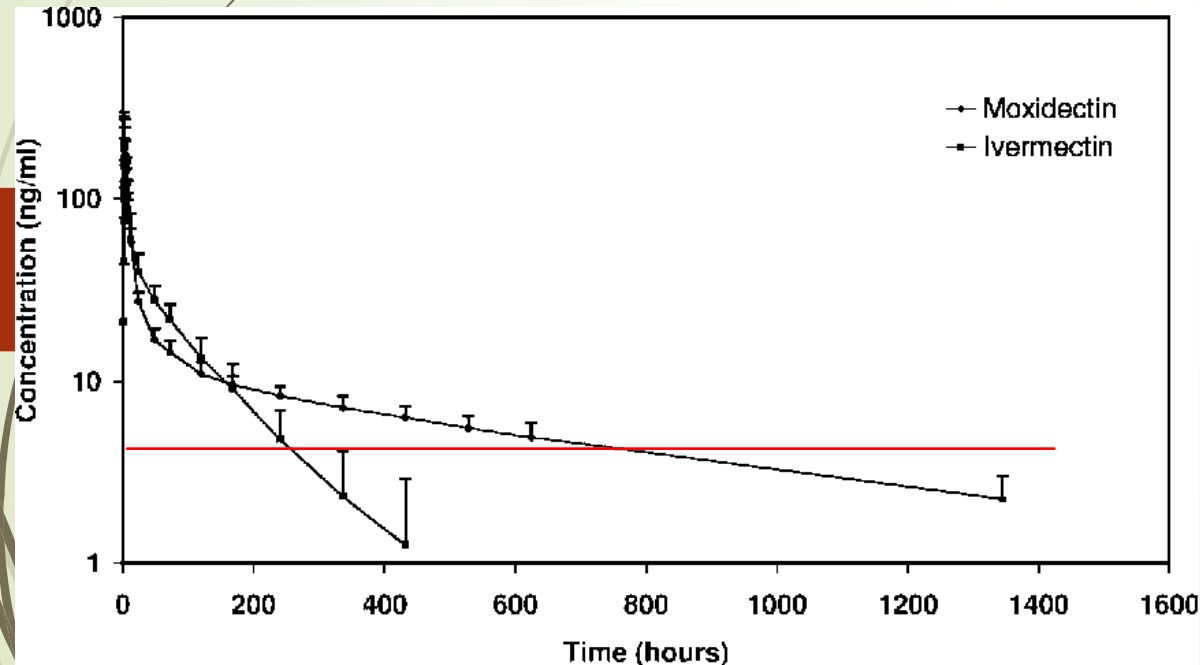
MAKROCIKLIKUS LAKTONOK

Farmakokinetika

Kiváló felszívódás (*per os* – *táplálék!*, **spot on**, injekció)

Kiváló megoszlás → hosszú hatás (tabletta vs spot on)

Spot on: stabil, magas plazma- és szöveti koncentrációk



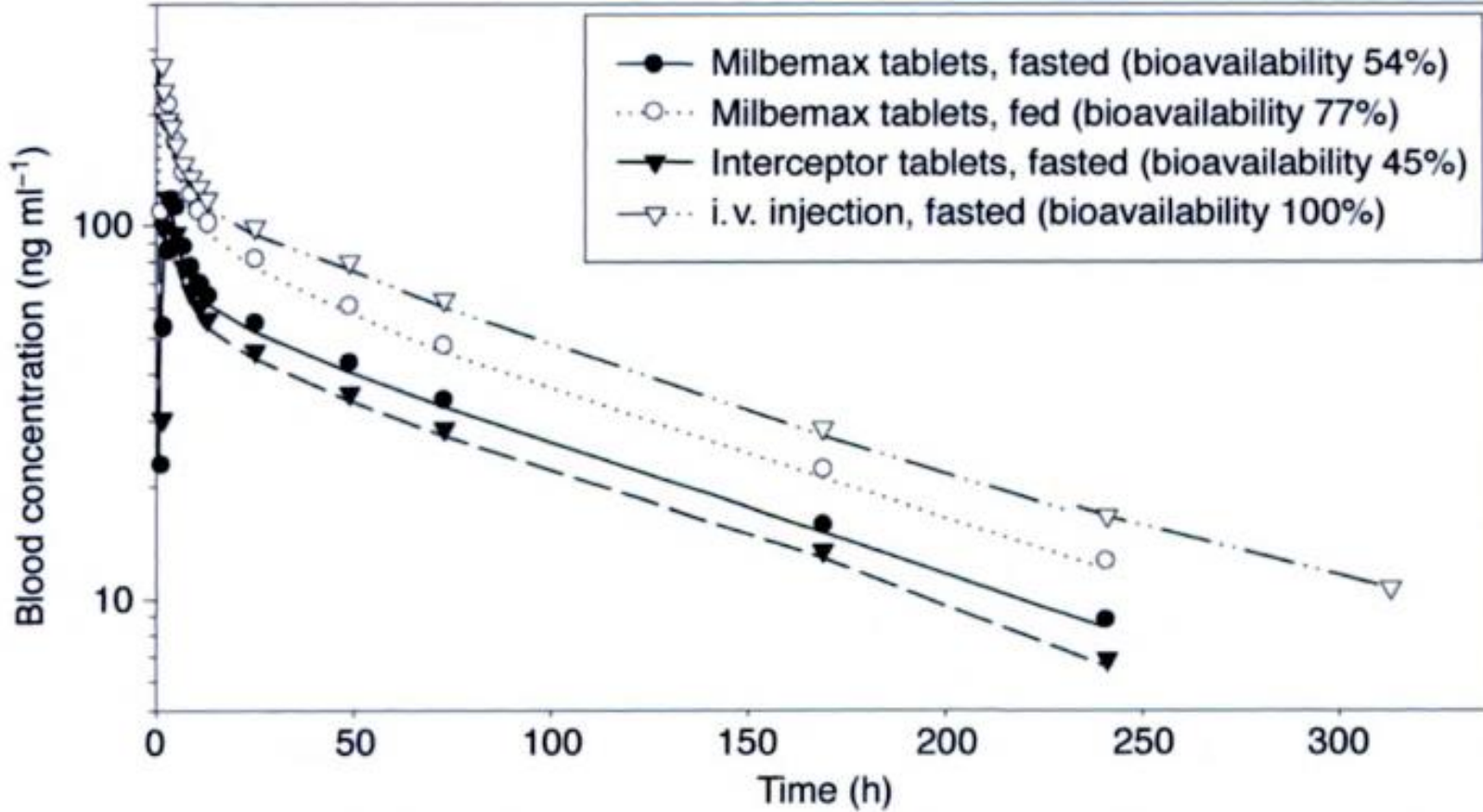
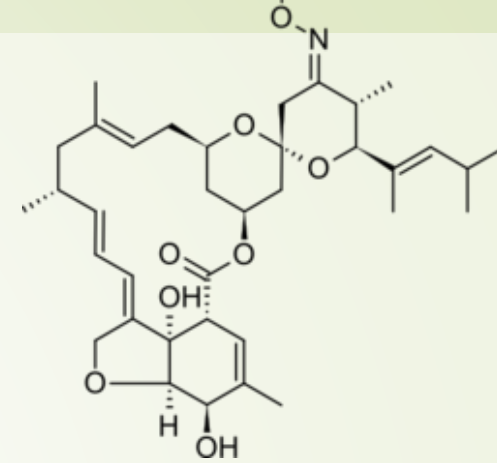


Fig. 1.3.6. Blood profiles of milbemycin A₄ 5-oxime (the major homologue of milbemycin A₃A₄ 5-oxime, >80%) in beagle dogs (11.7–16.0 kg).



MOXIDEKTIN



Kiváló felszívódás

0,024-0,048 mg/kg **per os** VS 2,5-6,25 mg/kg **spot on** (black box warning)

moxidectin F=67% **per os**

$t_{\max} \approx 3-4$ nap

$t_{1/2}$ kb. 11 nap **per os** VS 28 nap **spot on**

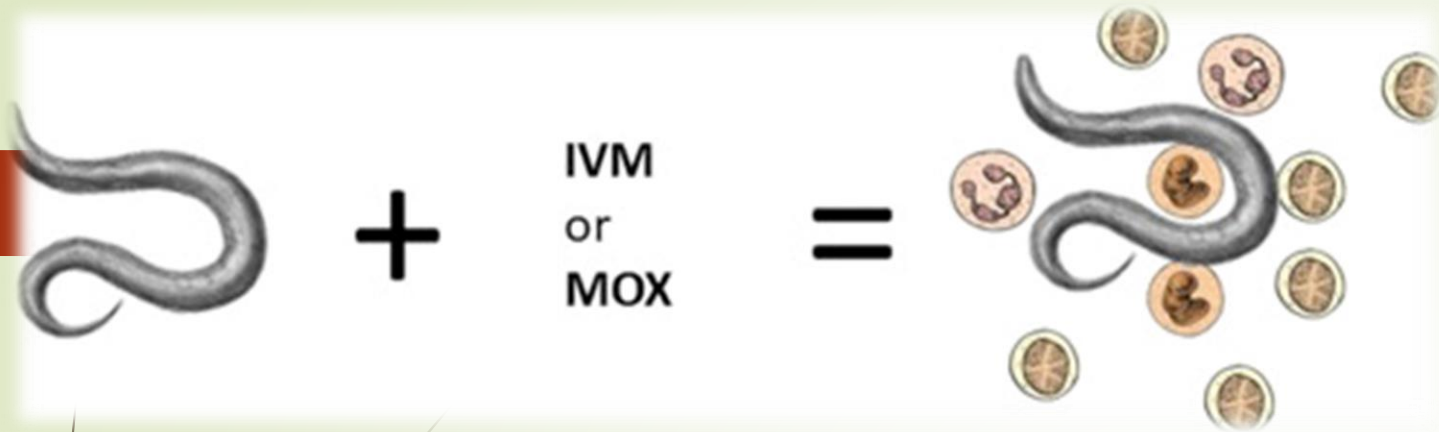




MILBEMICIN, MOXIDEKTIN (*per os, spot on*), SZELAMEKTIN

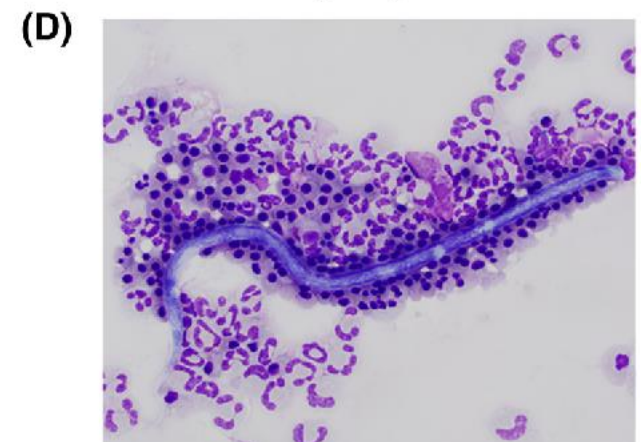
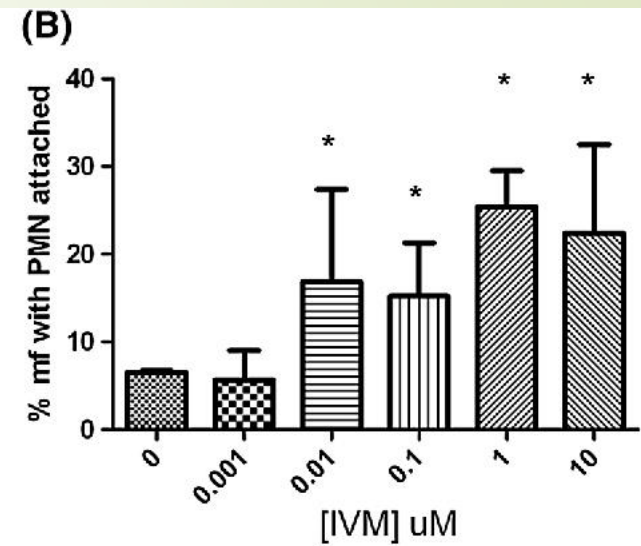
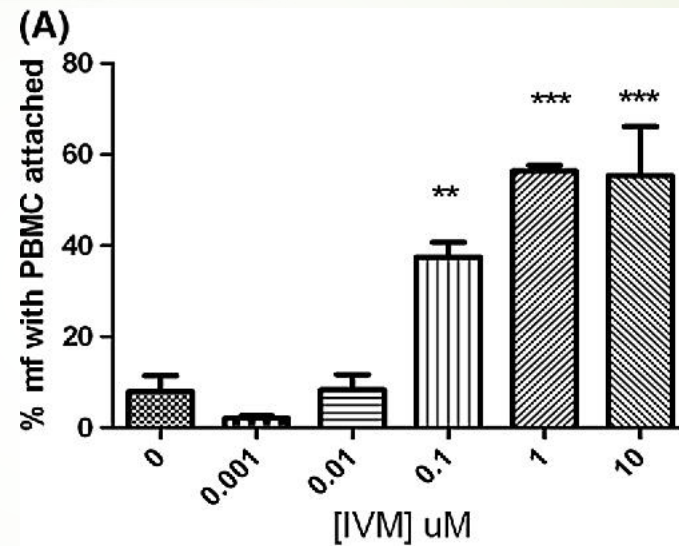
BIZTONSÁGOSAK az érzékeny fajtákban is (HAVI 1x)

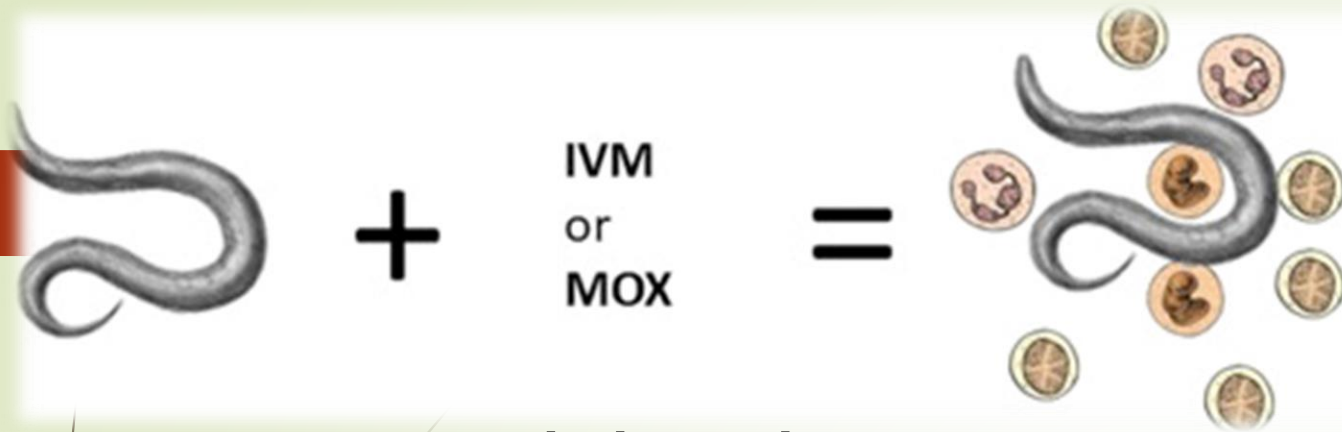
VEMHES, LAKTÁLÓ nőstényekben is biztonságosak



Hatékonyág
gyakorlatilag minden
stádium ellen

SPOT ON >> PER OS





HA KIMARADT NÉHÁNY HÓNAP

Ezt követően 12 folyamatos hónap

MIL 3 hónap kimaradásnál 96%

MIL 4 hónap kimaradásnál 41%

MOX 2 hónap kimaradásnál 98%

SEL 3 hónap 99%



Antigénteszt 6 hónap múlva



Mi a moxidektin+doxiciklin „slow kill” terápiák legfontosabb hátránya?

1. A makrociklikus laktonokra való rezisztencia kialakulásának esélye nagy
2. A súlyosbodó endarteritis hirtelen állapotromlást okozhat
3. Súlyos tünetek esetén az állat nem éli túl a hosszú terápiát
4. Mindhárom

REZISZTENCIA



Miss Piggy L3 = MP3 lárva
Ellenállt: 0,2 mg/kg ivermektin,
2 mg/kg milbemicin

1. típus: L3-L4 szintjén
(prevenció)

- Pici esély

2. típus: adulticid
kezelések

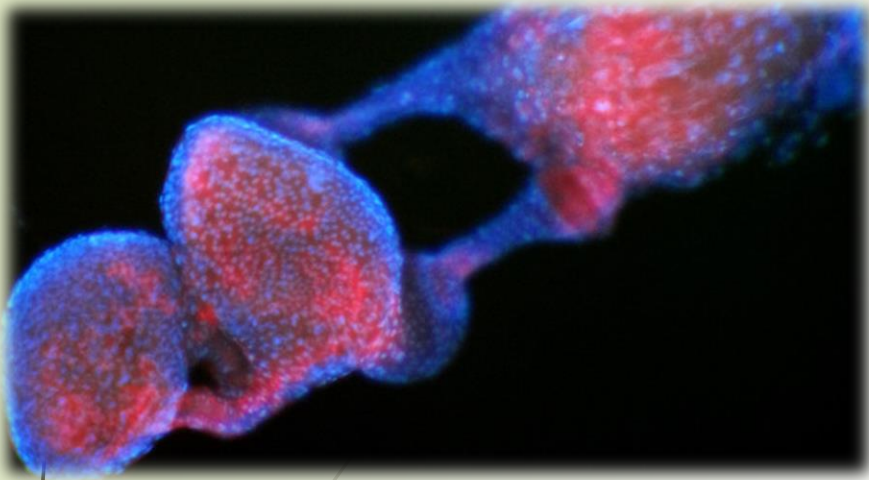
- Jóval nagyobb esély
- **Rengeteg L1 kerül
kontaktusba ML-lel!**



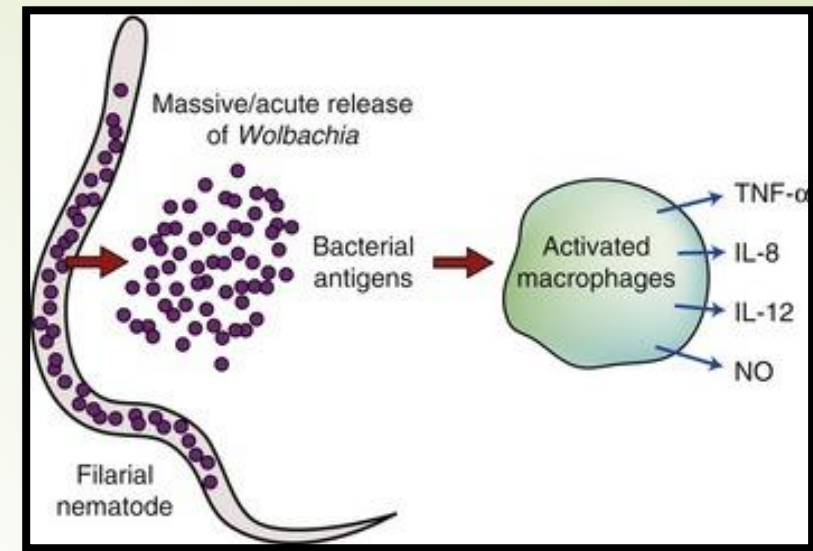
REZISZTENCIA MIT TEHETÜNK?



- **MINDIG** teszteljünk preventív szerek előtt
- **Ø SLOW KILL**
- **DOXICIKLIN**
- **KOMBINÁLT** stratégiák (**piretroidok!**)

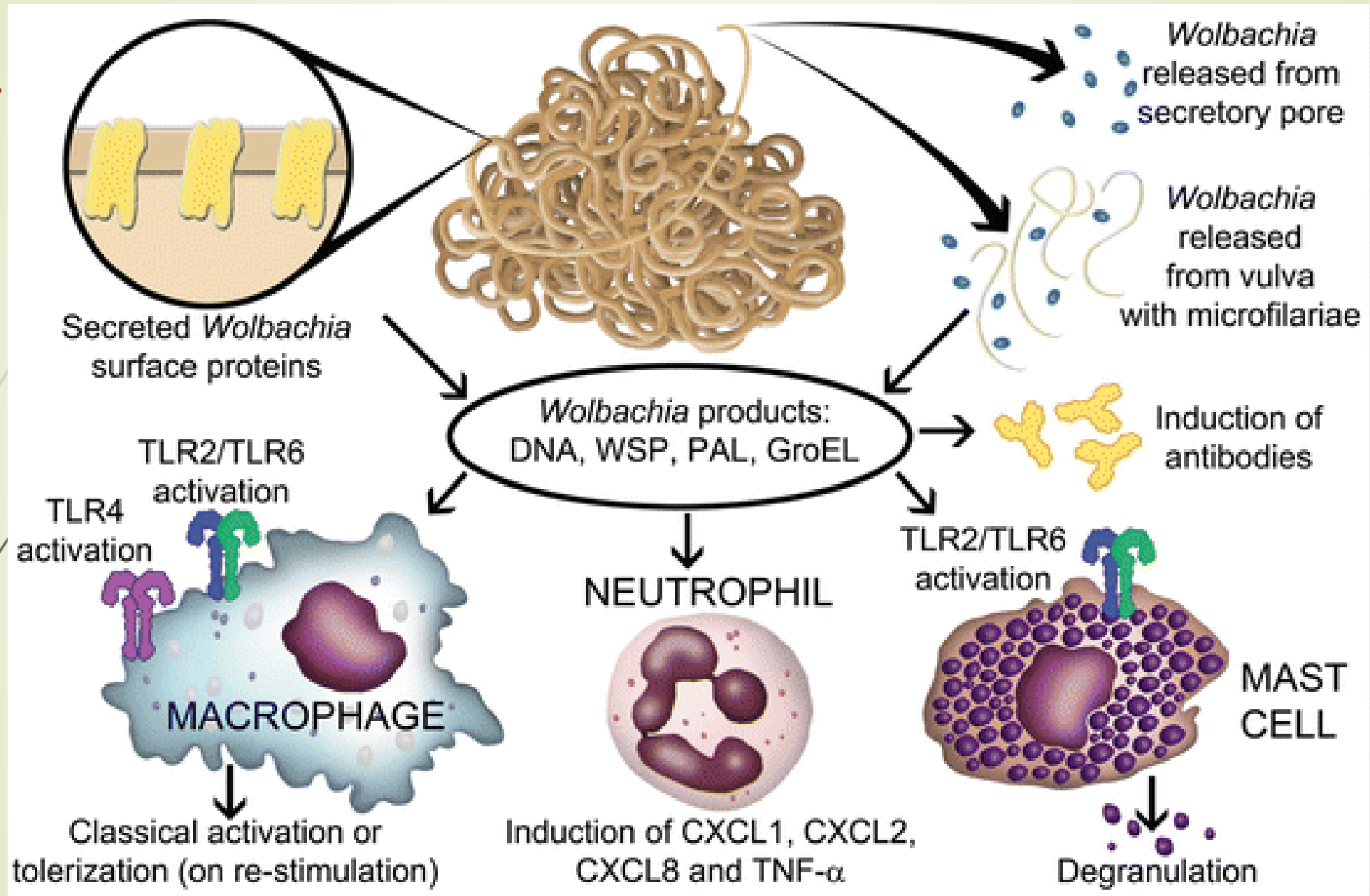


DOXICIKLIN



Wolbachia spp. ellen
baktericid \rightarrow tartós
antigenitáscsökkenés

Gyakorlatilag minden
stádium ellen
hatékonyság \rightarrow
minden protokoll része



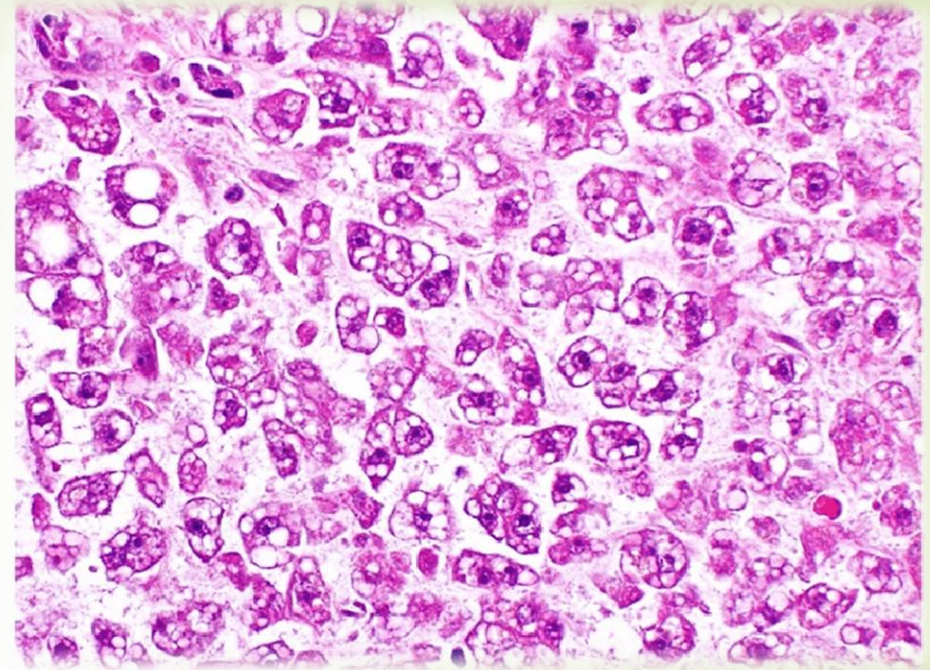
DOXICIKLIN

Az „első bajok okozója...”

10 mg/kg BID

MELLÉKHATÁSOK:

- Hányás (14%)
 - Hasmenés (7%)
 - Fényérzékenyítés
 - **Hepatotoxicitás, mikrovezikuláris szteatózis**
- **májvédelem!**



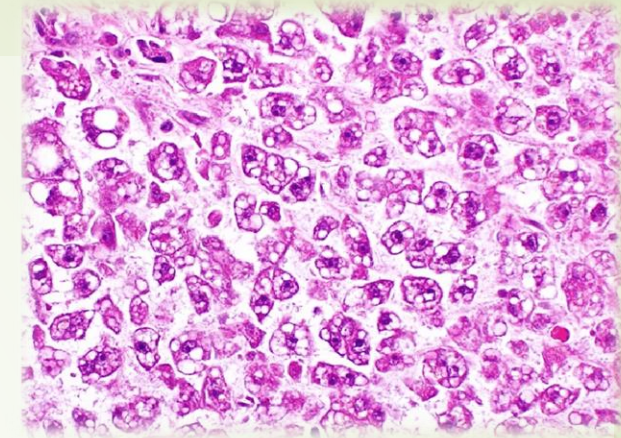
Csökkenthetjük-e a dózist?

DOXICIKLIN

AHS: 10 mg/kg BID

Vs.

ESCCAP: 10 mg/kg SID



10 mg/kg BID

10 mg/kg SID

→ 28 napra Wolbachia **PCR 0%** negatív

→ 21 napra Wolbachia **PCR 82%** poz.

→ 4 hónapra Wolbachia **PCR 12%** poz.

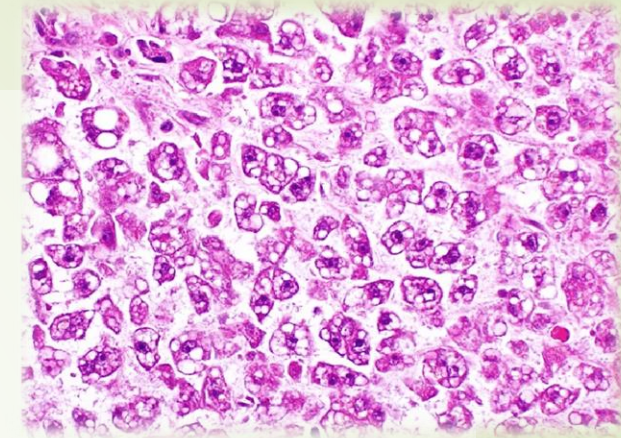
Másik vizsgálat, **IgG**: 10 mg/kg BID, 10 mg/kg SID és 5 mg/kg BID **mindegyikénél IgG csökkenés** → adulticid kezelésnél nem volt gond



Csökkenthetjük-e a dózist?

DOXICIKLIN

Vélhetően IGEN, az igazság valahol az **5 és a 10 mg/kg BID** között van
de: 10 hónap után „rebound”!



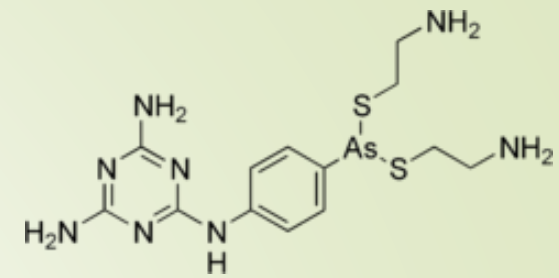
ARZÉNEGYÜLETEK - MELARZOMIN

Intramuscularis beadás 3 alkalommal (2,5 mg/kg)

1 injekció, 1 hónap, majd még 2 injekció naponta

Rövid tű, L3-L5 (1", 1½")

Analgesia (tramadol, butorfanol, fentanil stb.)

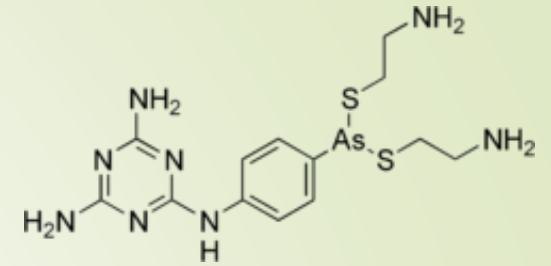


MELARZOMIN

Szövetizgató hatás (30-35%)

Köhögés, dyspnoe

Tüdőembólia és endarteritis! (7-10-(28) nappal később) **PIHENÉS!**





Melyik a leghatékonyabb módszer a szívférgesség rendszeres, havi prevenciójára?

1. Moxidektin *spot on*
2. Moxidektin *per os*
3. Milbemicin *per os*
4. Szelamektin *spot on*
5. Mind a négy módszer ugyanolyan jó hatékonyságú

SZÍVFÉRGESSÉG PREVENCIÓJA (ML-k L3-L4 ELLEN KIMAGASLÓK)



SZÍVFÉRGESSÉG MEGELŐZÉSE: teljes ekvivalencia, ha 30 naponta adagoljuk!

Szelamektin, moxidektin *spot on*
Moxidektin *per os*
Milbemicin *per os*

„visszafelé” gondolkodunk, nem előre!



VS.



Ha havonta kapják állandóan → „tökmindegy”, mit☺

Ha nem biztos, hogy havonta → spot onok megbízhatóbbak

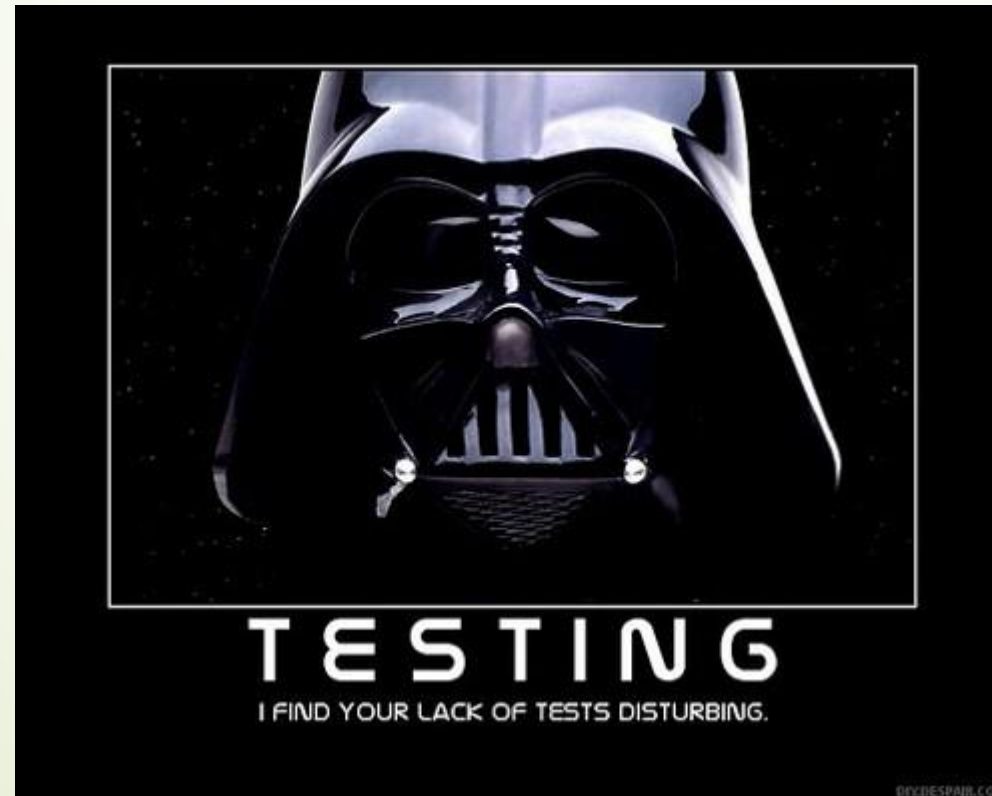


VS.



SZÍVFÉRGESSÉG MEGELŐZÉSE

- 6-8 hetes kortól védekezzünk (még **biztosan** érzékeny az L3-L4)
- 7 hónap felett már **tesztelni** kell, majd újratestelni
- 8 hét – 7 hónap között? (még biztos **NEGATÍV** minden teszt)
- Ha adtunk ML-t → mikrofilária-negatív (MOX 15 nap), szelamektin ∅



| Drug | Age of heartworms (in months) | No. of treatments | Efficacy (%) | Appearance/motility of live heartworms | Reference |
|--|-------------------------------|-------------------|-------------------|--|-----------------------------|
| Ivermectin (6 µg/kg, per os, monthly) | 2 | 1 | 100 | ND | McCall et al. (1986) |
| | 3 | 13 | 97.7 | Abnormal | McCall et al. (1996) |
| | 3.5 | 12 | 97.8 | ND | Bowman et al. (2001) |
| | 4 | 14 | 97.8 | Abnormal | McCall et al. (1995) |
| | 4 | 12 | 95.1 | Abnormal | McCall et al. (1995) |
| | 4.5 | 12 | 86.2 | ND | Bowman et al. (2001) |
| | 5 | 31 | 98.7 | Abnormal | McCall et al. (2001a) |
| | 5.5 | 12 | 52.2 | ND | Bowman et al. (2001) |
| | 7 | 29 | 94.9 | Abnormal | McCall et al. (2001a,b,c,d) |
| | 8 | 16 | 56.3 | Abnormal | McCall et al. (1998) |
| Milbemycin (500 µg/kg per os, monthly) | NA | 24 | 70.0 ^c | ND | Venco et al. (2004) |
| | 2 | 1 | 95.1 | ND | Grieve et al. (1991) |
| | 2 | 2 | 100 | ND | Grieve et al. (1991) |
| | 3 | 13 | 96.7 | Normal | McCall et al. (1996) |
| | 3.5 | 12 | 56.5 | ND | Bowman et al. (2001) |
| | 4 | 14 | 49.3 | Normal | McCall et al. (1995) |
| | 4 | 12 | 41.4 | Normal | McCall et al. (1996) |
| | 4.5 | 12 | 12.7 | ND | Bowman et al. (2001) |
| | 5.5 | 12 | 1.1 | ND | Bowman et al. (2001) |
| | 6.5 | 12 | 15.9 | ND | Bowman et al. (2001) |
| Selamectin (6 mg/kg, topically monthly) | 8 | 16 | 0 | Normal | McCall et al. (1998) |
| | 2 | 1 | 100 | ND | McTier et al. (2000) |
| | 3 | 12 | 98.5 | ND | McCall et al. (2001b) |
| Moxidectin (0.5 µg/kg per os) ^b | Adult | 18 | 39.0 | Abnormal | Dzimirski et al. (2001) |
| | 2 | 1 | 100 | ND | McTier et al. (1992) |
| Moxidectin (0.17 mg/kg SC, every 6 months) | 4 | 1 | 85.9 | Abnormal | McCall et al. (2001d) |
| | 4/10 | 2 | 97.2 | Abnormal | McCall et al. (2001d) |
| | 6 | 1 | 25 | Abnormal | McCall et al. (2001d) |
| | 6/12/18 | 3 | 25 | Abnormal | McCall et al. (2001d) |

SZÍVFÉRGESSÉG KOMPLEX KEZELÉSE



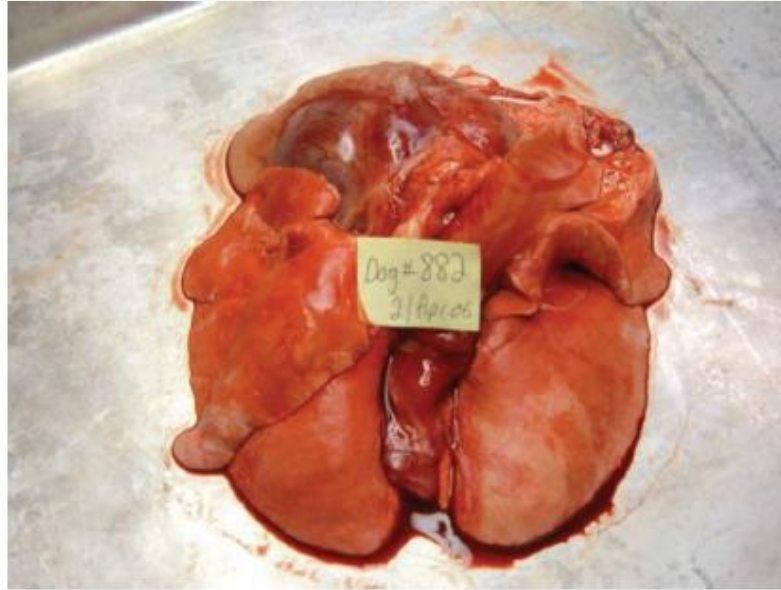
Mikor kezdjük el?

1. Ha van mikrofilária, **mindig PCR**
2. Ha nincs mikrofilária, akkor **legalább 2 (3) antigénteszt**
3. Antigénteszt és még „valami” (UH, RTG)

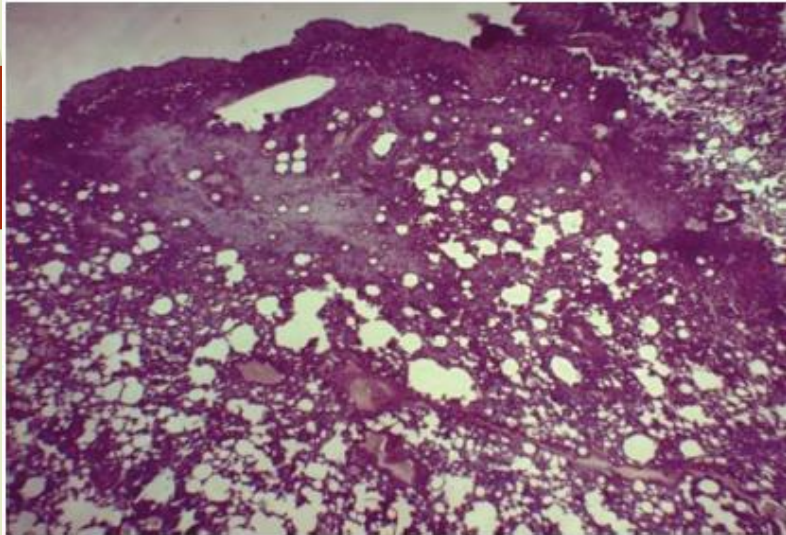




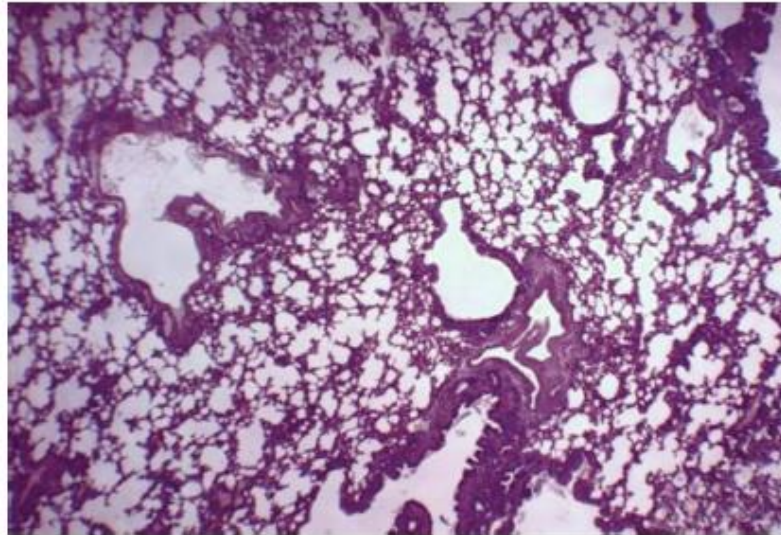
Melarsomine only



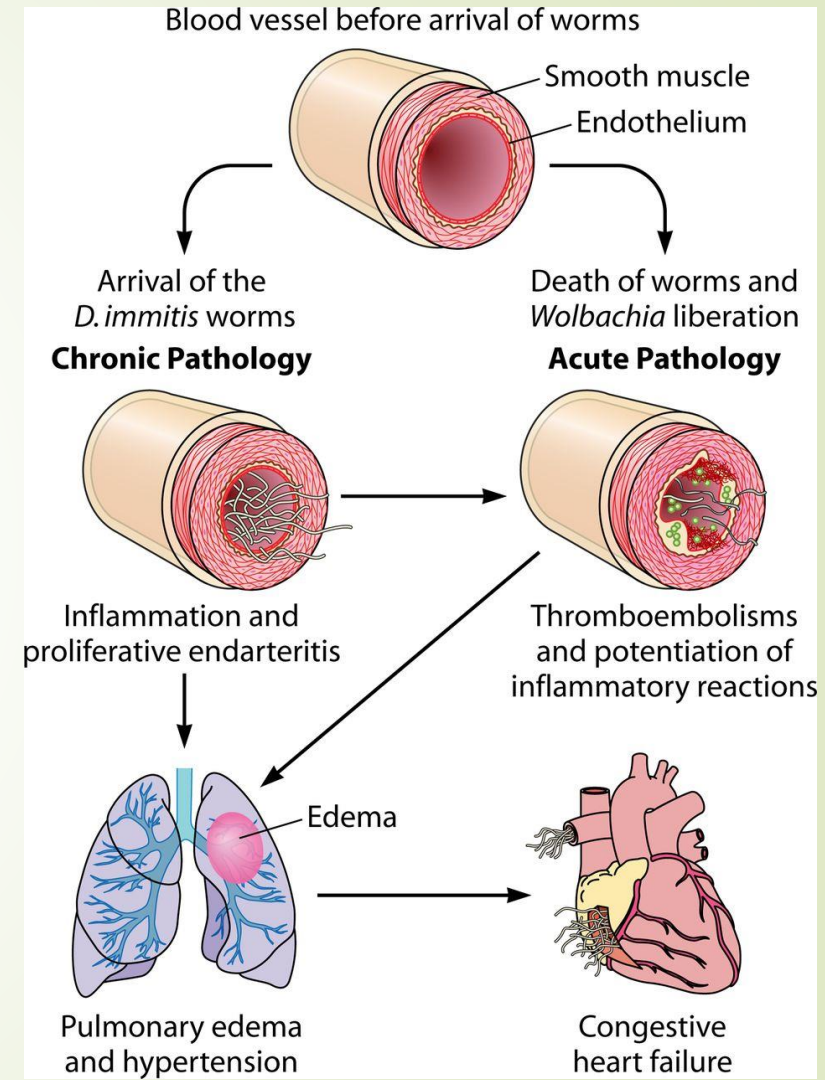
Ivermectin / Doxycycline / Melarsomine



Melarsomine only



Ivermectin / Doxycycline / Melarsomine

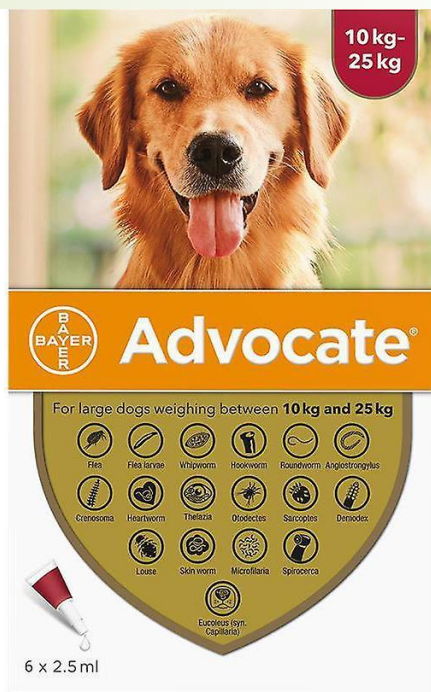


A *Dirofilaria immitis* okozta szívérgeesség komplex terápiája

Összeállította: Dr. Jerzsele Ákos PhD (az AHS 2020-as ajánlása alapján)

| | Fő hatóanyagok | | Glükokortikoid és/vagy klopidogrél | Omeprazol/ pantoprazol | Májvédelem | Megjegyzés |
|-----------------------------|---|---|--|---|------------------|--|
| 1. nap | Ha nincs vagy enyhe microfilaraemia* : moxidektin spot on | Ha súlyos microfilaraemia*: moxidektin spot on , de szelamektin spot on megfontolandó | Microfilaraemia esetén* vízdékony dexametazon 0,25 mg/kg IM | 0,5-1 mg/kg SID per os a dexametazon injekciót követő 3-5 napig | | *microfilaraemia esetén 8 órás megfigyelés |
| 1-30. nap | Doxiciklin 10 mg/kg BID | | | | SAMe, szilibinin | vérbiokémiai vizsgálat legalább a terápia során egyszer (7-10. napon) a |
| 30. nap | Moxidektin spot on | | Microfilaraemia esetén* vízdékony dexametazon 0,25 mg/kg IM | 0,5-1 mg/kg SID per os a dexametazon injekciót követő 3-5 napig | | *8 órás megfigyelés |
| 31-60. nap | | | | | | |
| 60. nap | Moxidektin spot on | | | | | Szigorú mozgáskorlátozás! Kritikus időszak a melarzomin beadását követő 1 hét Ezt követően óvatosság még 6 hétig |
| 60. nap | Melarzomin-diklórhidrát IM 2,5 mg/kg | | | | | |
| 60-90. nap | | | Prednizolon 0,5 mg/kg BID 1 hétig Prednizolon 0,5 mg/kg SID 1 hétig Prednizolon 0,5 mg/kg ADT 1-2 hétig Klopidogrél 10 mg/kg SID 1 napig, majd 2 mg/kg SID 6 napig | 0,5-1 mg/kg SID per os a prednizolon terápia alatt | SAMe, szilibinin | |
| 90. nap | Moxidektin spot on Melarzomin-diklórhidrát IM 2,5 mg/kg | | | | | |
| 91. nap | Melarzomin-diklórhidrát IM 2,5 mg/kg | | | | | |
| 90.-120. nap | | | Prednizolon 0,5 mg/kg BID 1 hétig Prednizolon 0,5 mg/kg SID 1 hétig Prednizolon 0,5 mg/kg ADT 1-2 hétig Klopidogrél 10 mg/kg SID 1 napig, majd 2 mg/kg SID 6 napig | 0,5-1 mg/kg SID per os a prednizolon terápia alatt | SAMe, szilibinin | |
| Ezt követően havonta | Mikrofilaricid makrociklikus laktan (moxidektin spot on preferált**) | | | | | **az esetleges túlélő férgek ellenes adulticid hatás és a kifejezett mikrofilaricid hatás |
| 90 nap utáni 9. hónapban | Antigénteszt, amelynek pozitívítása esetén a doxiciklin 30 napos adását követően 2 injekciós melarzomin-terápia ismétlése | | | | | |

| | Fő hatóanyagok | | Glükokortikoid és/vagy klopidoгрél | Omeprazol/pantoprazol | Májvédelem | Megjegyzés |
|--------|---|---|--|---|------------|--|
| 1. nap | Ha nincs vagy enyhe mikrofilariémia*: moxidectin spot on | Ha súlyos mikrofilariémia*: moxidectin spot on, selamectin spot on | Mikrofilariémia esetén* vízoldékony dexametazon 0,25 mg/kg IM (+ esetleg antihisztamin) | 0,5-1 mg/kg SID az injekciót követő 3-5 napig | | *mikrofilariémia esetén 8 órás megfigyelés |




1-30. nap Doxiciklin 10 mg/kg BID

SAMe,
szilibinin

vérbiokémiai
7-10. napon






| | | | | | |
|-------------------|---------------------------|--|---|--|------------------------|
| 30. nap | Moxidectin spot on | Mikrofilariémia esetén* vízoldékony dexametazon 0,25 mg/kg IM | Omeprazol/ Pantoprazol 0,5-1 mg/kg SID per os 3-5 napig | | *8 órás megfigyelés |
| 31-60. nap | | | | | |

| | | | | |
|------------|---|---|--|---------------------|
| 60. nap | Moxidektin spot on | | | |
| 60. nap | Melarzomin-diklórhidrát IM 2,5 mg/kg | | | |
| 60-90. nap | | Prednizolon 0,5 mg/kg BID 1 hétig Prednizolon 0,5 mg/kg SID 1 hétig Prednizolon 0,5 mg/kg ADT 1-2 hétig Klopidogrél 10 mg/kg SID 1 napig, majd 2 mg/kg SID 6 napig | Omeprazol/ pantoprazol 0,5-1 mg/kg SID | SAmE, szilibinin |



| | | | | |
|--------------|--|---|--|---------------------|
| 90. nap | Moxidectin spot on Melarsomin-diklórhidrát IM 2,5 mg/kg | | | |
| 91. nap | Melarsomin-diklórhidrát IM 2,5 mg/kg | | | |
| 90.-120. nap | | Prednizolon 0,5 mg/kg BID 1 hétig Prednizolon 0,5 mg/kg SID 1 hétig Prednizolon 0,5 mg/kg ADT 1-2 hétig Klopidogré 10 mg/kg SID 1 napig, majd 2 mg/kg SID 6 napig | O/P 0,5-1 mg/kg SID per os | SAME, szilibinin |





| | | | | | |
|---------------------------------|---|--|--|--|---|
| Ezt követően havonta | Mikrofilaricid makrociklikus lakton (moxidectin spot on preferált**) | | | | **az esetleges túlélő férgek ellenes adulticid hatás + mikrofilaricid |
| 90 nap utáni 9. hónapban | Antigénteszt, amelynek pozitívása esetén a doxiciklin 30 napos adását követően 2 injekciós melarzomin-terápia ismétlése | | | | |



**TOM NELSON,
DVM**
ANIMAL MEDICAL CENTER
ANNISTON, ALABAMA
CHAIRMAN, AHS
RESEARCH AND
GUIDELINES COMMITTEE

The AHS Guidelines: 2018 Updates

Guidance on Prevention, Testing and Treatment

While heartworms are a tough opponent, knowledge is a powerful weapon. To arm veterinarians with the most up-to-date and comprehensive information about heartworm management, the American Heartworm Society (AHS) created guidelines on heartworm **prevention, testing and treatment**, as well as heartworm epidemiology and biology. Guideline revisions are published as needed, based on sound principles of heartworm management. The 2018 guidelines include the following recommendations.



HEARTWORM PREVENTION: Weigh the Risk

Heartworms have been diagnosed in all 50 states, but the risk of transmission varies considerably. Veterinarians should weigh the relative risk of heartworm infection when making specific heartworm prevention recommendations to clients.

We suggest that veterinarians:

- Recommend year-round prevention with a macrocyclic lactone preventive for all pets.
- Take practical steps to limit mosquito exposure (e.g., keeping pets indoors during peak mosquito times and eliminating standing water where mosquitoes can breed).
- If mosquito proliferation and the presence of heartworm-positive animals means the risk of heartworm transmission is high, consider adding a mosquito repellent/ectoparasiticide seasonally or year-round. Don't rely on repellents alone to prevent heartworm disease.



HEARTWORM TESTING: Know When to Heat the Sample

The practice of heating serum samples prior to antigen testing to unmask blocked antigen has been the subject of multiple scientific studies designed to determine optimal heartworm testing methods. For veterinarians who have questions about heat treatment, the AHS recommends:

- Rely on antigen and microfilaria testing for routine heartworm screening. These tests are highly sensitive and accurate.
- Because heat treatment is contrary to labeling for in-house antigen tests and may interfere with the accuracy of certain blood tests, don't heat-treat samples as part of routine screening.
- Consider heat treating a patient's serum sample if clinical infection in the absence of a positive antigen test result is suspected.



HEARTWORM TREATMENT: Avoid Alternatives

The goal of heartworm treatment is to kill adult worm infections with minimal complications while stopping the progression of disease. Alternative, non-arsenical-based treatment protocols have been studied to guide management of dogs that aren't candidates for melarsomine treatment; however, the treatment protocol recommended by the AHS includes pre-treatment with an ML and doxycycline,

following by a month-long waiting period, then 3 doses of melarsomine on days 60, 90 and 91.

Here's why:

- Waiting until day 60 to start killing the adult worms with melarsomine allows time for *Wolbachia* surface proteins and other metabolites to dissipate, as well as time for the heartworms themselves to wither.
- While non-arsenical treatment protocols have their place for a small percentage of dogs, it can take much longer to kill adult worms, during which time heartworm pathology and damage can progress. ■



Az alternatív, ún. kombinált "slow kill" terápia az esetek túlnyomó többségében NEM JAVASOLT!

- a féregelimináció **lassú**, betegség progrediál
 - **negatív antigéntesztet** eredményezhet
- jelentős rizikófaktor a makrociklikus laktonokkal szembeni **rezisztencia** kialakulásához
 - hosszú ideig tartó mozgáskorlátozás



Magyarországi *D. immitis* felmérés

- A **Boehringer Ingelheim** és az **Állatorvostudományi Egyetem** együttműködése
- Célunk a szívférgesség **magyarországi prevalenciájának** meghatározása
- Időzítés: **2023. tavaszától** gyűjtünk mintákat az ország minden területéről

