

Efficacy of moxidectin and doxycycline combination therapy against *Dirofilaria immitis* infection in dogs treated in Hungary

Z. Karancsi^{1,2*}
D. Kovács^{1,2}
M. Szántó³
Á. Jerzsele^{1,2}

1. Állatorvostudományi Egyetem,
Gyógyszertani és Méregtani Tanszék,
H-1078 Budapest István utca 2.

2. Fertőző állatbetegségek,
antimikrobiális rezisztencia,
állatorvosi közegészségügy
és élelmiszerlánc-biztonság
Nemzeti Laboratóriuma,
Állatorvostudományi Egyetem,
Budapest

3. KRKA Magyarország
Kereskedelmi Kft., Budapest

*e-mail: karancsi.zita@univet.hu

Moxidektin és doxiciklin kombinációs terápia hatékonysága *Dirofilaria immitis* ellen Magyarországon kezelt kutyák esetében

Karancsi Zita^{1,2*}, Kovács Dóra^{1,2}, Szántó Miklós³, Jerzsele Ákos^{1,2}

ÖSSZEFOGLALÁS

Jelen tanulmányban a szerzők a doxiciklin és moxidektin kombinációs terápia hatékonyságát vizsgálták magyarországi kutyák szívférgességének (*Dirofilaria immitis*) kezelésére. A terápiás protokoll során az állatok az első 30 napban doxiciklintartalmú tablettát kaptak szájon át, emellett havonta, legfeljebb 2 éven keresztül, moxidektintartalmú rácsepegtető oldatos kezelésben is részesültek. A kezelés sikerességének ellenőrzésére 3 havonta módosított Knott-tesztet, valamint két különböző gyártótól származó antigén-gyorstesztet végeztek el vérmintákból. Az eredmények azt mutatják, hogy a 12. hónapra a vizsgálatba bevont, minden fertőzött állatból származó minta vizsgálati eredményei negatívnak bizonyultak *D. immitis* okozta fertőzöttségre nézve.

SUMMARY

Background: The spread of *Dirofilaria immitis* is a global issue nowadays. Recommended treatment of heartworm infestation is difficult, complex and expensive, and can even have severe adverse effects. For those cases when using melarsomine dihydrochloride is contraindicated because of the animals' condition, or when the owner rejects the recommended treatment protocol, other effective and safe treatment alternatives should be advised, like doxycycline and moxidectin combination treatment.

Objectives: The aim of the study was to evaluate the efficacy of a doxycycline and moxidectin combination treatment protocol in confirmed *D. immitis* infested dogs in Hungary.

Materials and Methods: During the two years study period 86 naturally infected dogs were involved in the study that met the eligibility criteria ((i) confirmed infestation with *D. immitis*, (ii) having mild or moderate clinical signs, and (iii) therapy with melarsomine was rejected by owner). In the first 30 days doxycycline tablet was given orally to the animals (6-10 mg/kg twice daily (BID)). Beside doxycycline, moxidectin spot on (2.5 mg/kg) was administered externally every month for two years. To assess the efficacy of the treatment protocol, blood samples were taken (in EDTA tubes) from the dogs every third month. Modified Knott test, and two antigen tests (Witness *Dirofilaria* test, Zoetis; Bionote Canine Heartworm test, Bionote) were performed from the samples. Dogs were considered cured if all tests were negative in two consecutive time points.

Results and Discussion: From the study population, as a result of the treatment 9 dogs were considered cured by the sixth month, further 50 were cured by the ninth month, further 21 were cured by the twelfth month and the last animal was cured by the fifteenth month. Four animals had to be excluded from the study because of not showing up on the appointment, and one dog died because of reasons not related to heartworm disease. There was no animal with persistent *D. immitis* infestation, therefore the doxycycline and moxidectin treatment protocol was considered to be an effective alternative option for certain heartworm cases.

PARAZITOLÓGIA

A kutyák szívférgességét okozó *Dirofilaria immitis*, amelynek első autochton fertőzését Magyarországon 2007-ben írták le [1], számos állatban idéz elő enyhe vagy súlyos megbetegedést, nem ritkán elhullást is. Annak ellenére, hogy jelenleg számos, igazoltan biztonságos állatgyógyászati készítmény elérhető a fertőzés megelőzése céljából, a kórokozó továbbra is terjed világszerte, és olyan területeken is megjelenik, ahol korábban nem volt jelen [2]. A parazita a kutyák mellett más fajokat is képes megfertőzni, beleértve a macskákat, vadon élő húsevőket és az embert is, gyakran tünetmentes, de radiológiailag diagnosztizálható fertőzést okozva [3]. A féreg életciklusa során a biológiai köztigazdában, azaz a valódi szúnyogokban (*Culicidae*) kétszer vedlik, ezáltal mikrofiláriából L3 stádiumú, fertőzőképes lárvá lesz. Ezek az alakok a szúnyogok táplálkozása során kialakított szűrési csatornákon át bejutnak a végleges gazdába (húsevőkbe), ahol további két vedlés után kifejlett (adult) férgek lesznek. A kifejlett férgek elérik a tüdő artériáit, párosodnak és a fertőződést követő 6–9. hónapban mikrofiláriákat ürítenek [4]. A mikrofiláriákat a szúnyogok vérszívással felveszik, ahol ismét megindul a fejlődésmenet.

**A *Dirofilaria immitis*
első autochton fertőzését
Magyarországon
2007-ben írták le**

**A kifejlett szívférgek
ellen a malarzomint
is magába foglaló
komplex terápiás
protokoll az elsődleges
választás**

A szívférgesség kezelése és megelőzése egyaránt összetett. A makrociklikus laktonok (ML) használata a szívférgesség megelőzése céljából bizonyítottan hatékony és biztonságos módszer, amennyiben az előírásoknak és irányelveknek megfelelően alkalmazzák azokat [4, 5]. A ML hatóanyagok mint az ivermektin, moxidektin, milbemicin-oxim és a szelamektin hatásosak a szívférgesség kialakulásának megelőzésében, mivel képesek elpusztítani a *D. immitis* L3 stádiumú lárváit [6]. Összehasonlítva a ML hatóanyagokat, a moxidektin a leghatékonyabb az egy, kettő és három hónapos féreglárvákkal szemben [6]. A ML-ok megelőző alkalmazását kiegészítheti a szúnyogokat távol tartó, azaz repellens hatású szerek használata, mint amilyenek a piretroidok csoportjába tartozó hatóanyagok. Fertőzött állatokban a kifejlett szívférgek ellen az AHS (American Heartworm Society), az ESCCAP (European Scientific Counsel Companion Animal Parasites) és a ESDA (European Society of Dirofilariosis and Angiostrongylosis) által javasolt terápia jelenleg a malarzomint is magába foglaló komplex terápiás protokoll [4, 5, 7], amely során a szerves arzéntartalmú malarzomin-dihidrokloridot három alkalommal kell im. adni a fertőzött állatoknak [8]. Mivel ez a hatóanyag kifejezetten toxikus, egyéb kiegészítő kezelésekkel (glükokortikoidok, doxiciklin, moxidektin, antihisztamin, klopogréll, májvédelem, gyomorvédelem), meghatározott protokoll szerint kell támogatni az állatok szervezetét a terápia során [4]. Olyan esetekben, ahol a malarzomint is magába foglaló komplex terápia valamilyen okból kifolyólag nem megvalósítható, hatékony és biztonságos alternatívát szükséges biztosítani a fertőzött állatoknak. Ilyen ok lehet, ha az állat súlyos máj- vagy veseelégtelenségben szenved, ha az állattartó elhatárolódik a malarzomin használatától (anyagi vonzat, mellékhatásoktól való félelem), vagy az adott egyed esetében nem megvalósítható a kezelést követő szigorú mozgáskorlátozás [3, 6]. Az irányelvek szerint nem elsődlegesen javasolt, de adulticid kezelésként alkalmazható ezekben az egyedi esetekben az úgynevezett „slow kill” terápia. A „slow kill” során 30 napig tartó doxiciklin és havi rendszerességgű ML (moxidektin, ivermektin) együttes használatát értjük [9]. A tetraciklinek közé tartozó doxiciklin a szívféreg endoszimbionta baktériuma, a *Wolbachia pipientis* eliminálásáért felelős, amely baktérium jelentős szerepet játszik a *D. immitis* fejlődésmenetében, szaporodásában és túlélésében [3]. További előny a doxiciklin alkalmazása során, hogy antibakteriális aktivitása mellett gyulladáscsökkentő hatása is van, ami mérsékelni tudja az adulticid hatóanyagok alkalmazása során kialakult mellékhatásokat [6, 8]. A kifejlett férgek ellen, bár még nem igazolt, de valószínűleg a moxidektin a leghatékonyabb, mivel jobb farmakokinetikai tulajdonságai vannak, mint az ivermektinnek. A milbemicin-oxim és a szelamektin pedig kevésbé hatékony adulticid szerek, mint az ivermektin [6]. A ML hatóanyagok

alkalmazása a „slow kill” terápiában azonban nem kívánt következményekkel is járhat. Mivel az ilyen protollokban a ML hatóanyagokat hosszan, több hónapig kell alkalmazni, megnő a kockázata a rezisztencia kialakulásának velük szemben, különösen önálló alkalmazásuk esetén [10]. Emiatt a ML hatóanyagok önálló alkalmazása adulticid szerként nem javasolt és kerülendő. Jelenleg nem ismert a pontos hatásmechanizmus a doxiciklin és ML együttes alkalmazása mögött [6], azonban Menozzi és mtsai tanulmányukban azt találták, hogy a *Wolbachia* baktériumok elpusztításával bizonyos esetekben 8–10 hónap alatt eliminálhatók maguk a szívférgek is az állat szervezetéből [11]. Ezen túlmenően a *D. immitis* előlése következtében fellépő komplikációk megjelenése is minimális a ML és doxiciklin kombinációs terápia során, de ennek alkalmazása továbbra is csak speciális esetekben javasolt [8].

Összességében, bár nem elsődlegesen javasolt, bizonyos egyedi esetekben alkalmazható az úgynevezett „slow kill” terápia, de annak egységes elfogadott, pontos protokollja jelenleg még nincs.

ANYAG ÉS MÓDSZER

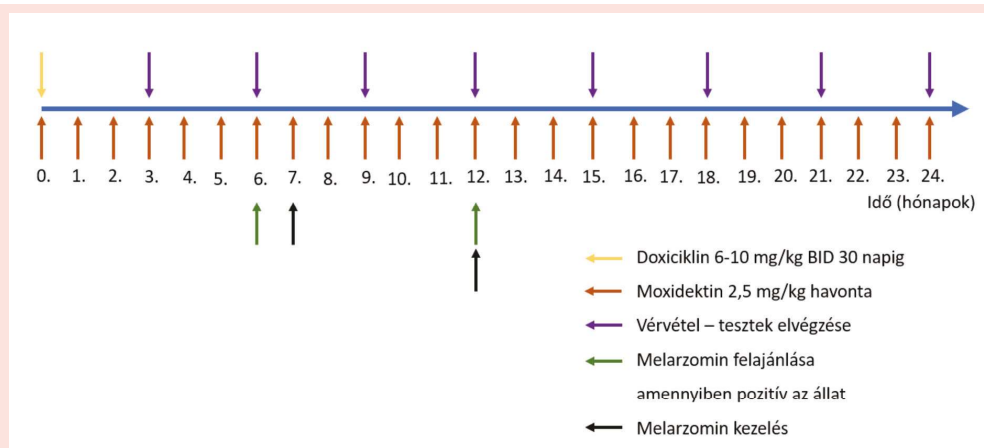
**A szerzők
a moxidektin
és doxiciklin
kombinációs
kezelés
hatékonyságát
és optimális
időtartamát
vizsgálták**

A vizsgálatunk célja volt, hogy megállapítsuk a moxidektin és doxiciklin kombinációs kezelés hatékonyságát és annak optimális időtartamát szívférgesség kezelésére magyarországi kutyákban. Ennek érdekében az ország több térségéből kértünk fel állatorvosokat, hogy amennyiben szívférgességben szenvedő kutyák diagnosztizálnak a praxisukban, vonják be azokat a vizsgálatba, amennyiben megfelelnek a beválogatási kritériumoknak. A beválogatási kritériumok között szerepelt, hogy a kutyának igazoltan *D. immitis* fertőzöttnek kellett lennie PCR (polymerase chain reaction) vizsgálat, vagy két különböző gyártótól származó antigénvizsgálat (immunkromatográfia, ELISA, enzyme-linked immunosorbent-assay), vagy képalkotó vizsgálat (szívultrahang) eredménye alapján. További szempont volt, hogy csak azokban az esetekben vontuk be az állatot a vizsgálatba, ahol a kutyák tulajdonosai elhatárolódtak, vagy az állat egészségügyi állapota miatt nagy kockázatot jelentett volna a melarzomint is magába foglaló komplex terápia elvégzése. Mindezek mellett csak az enyhe vagy közepes stádiumú szívférges esetek kerülhettek a vizsgálatba, mivel a harmadik klinikai stádiumba (súlyos szívférgesség) sorolt, vagy a vena cava szindrómás eseteket jelen terápiás protokollal kezelni kontraindikált. A vizsgálat időtartama során 86 kutyát vontunk be a kísérletbe, amelyből négy állat az idő előrehaladtával nem jelent meg a kért időpontokban, valamint egy állat időközben (szívférgességgel össze nem függő okból) elhullott, így ezek kizárásra kerültek.

A vizsgálatba bevont állatok mindegyike moxidektin és doxiciklin kombinációs terápiában részesült. A kísérlet pontos elrendezését az 1. ábra szemlélteti. Ennek

1. ÁBRA. A tanulmány elrendezése: kezelési és vizsgálati időpontok az idő függvényében

FIGURE 1. Study design: treatment and examination points over time



*A vizsgálatba bevont,
igazoltan szívférges
állatok mindegyike
moxidektin és
doxiciklin kombinációs
terápiában részesült*

*A kezelés sikerességét
Knott-tesztel és
antigéngyorsteszttekkel
ellenőrizték*

során az 1. naptól a 30. napig doxiciklintartalmú tablettákat (Doxytab vet. ízesített tableta kutyáknak A.U.V. CP-Pharma, Németország) kaptak az állatok szájon át, 6–10 mg/ttkg dózisban, naponta kétszer (BID). Mivel a doxiciklin hepatotoxikus lehet, a kezelés megkezdését követő 7–10. napban javasolt volt egy ellenőrző vérvétel az esetleges májkárosodás feltárása érdekében. A doxiciklin mellett ugyancsak az 1. naptól kezdve havi rendszerességgel, rácsepegtető oldatként moxidektin tartalmú készítményt (Prinocate rácsepegtető oldat kutyák részére, KRKA, Magyarország) kellett alkalmazni az állatokon 2,5 mg/ttkg dózisban 24 hónapig keresztül. Mivel az elfogadott és javasolt terápiás protokoll a melarzomint is magába foglaló komplex terápia, a vizsgálat során a 7. és 12. hónapban felajánlásra került a melarzomin injekciós kezelés, amennyiben az állat antigéntesztjei még pozitív eredményűek voltak.

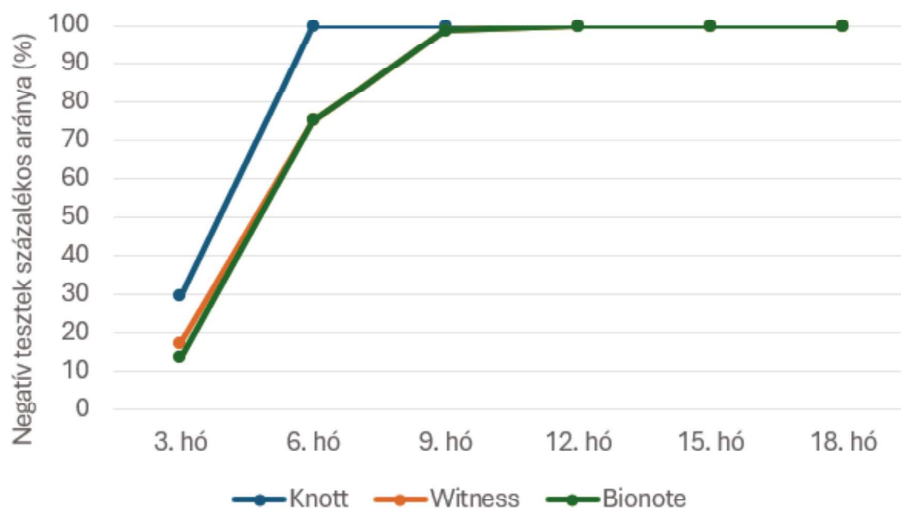
A gyógykezelés sikerességének ellenőrzéséhez a kezelt állatokból háromhavonta vérvétel történt. A 2 ml mennyiségű vérminták EDTA-s vérvételi csövekbe kerültek, amelyekből az állatorvosok a rendelőben módosított Knott-tesztet és két különböző gyártótól származó antigéngyorstesztet (Witness Dirofilaria teszt, Zoetis, USA, valamint Bionote Canine Heartworm teszt, Bionote, USA) végeztek el a gyártó használati útmutatójának megfelelően. A kezelést sikeresnek tekintettük, amennyiben két egymást követő vérvételi időpontban elvégzett mindhárom teszt eredménye negatív lett.

EREDMÉNYEK

A több, mint két éven át tartó vizsgálatba összesen 86 állatot vontunk be, amelyek megfeleltek a beválogatási kritériumoknak. A 86 állatból öt kizárásra került, mert egy kutya szívférgességgel össze nem függő okból kifolyólag elhullott, valamint négy állat nem jelent meg a kért vizsgálati időpontban. A fennmaradó 81 állatból öt kutya (6,2%) tünetmentes volt, 72 kutya (88,9%) enyhe tüneteket mutatott, míg négy kutya (4,9%) közepes klinikai stádiumba volt sorolható a vizsgálat kezdetén. Az állatok átlagos életkora 6,1 év (+/-3,1 év), medián életkora 6 év volt. A kutyák testtömege átlagosan 27,8 kg (+/-12,0 kg) volt, míg a testtömegek mediánja 27,6 kg volt. A kezelést megkezdését követően, a vizsgálat 3. hónapjára az állomány 29,6%-a lett negatív módosított Knott-tesztel, míg a negatív eredményű antigéntesztek aránya ebben az időpontban mindössze 17,3% (Witness) és 13,6% (Bionote) volt (2. ábra). A 6. hónapra minden kutya módosított Knott-tesztje negatív lett, ahogy az a moxidektin alkalmazása során várható volt. Az antigéntesz-

2. ÁBRA. Az egyes diagnosztikai tesztek (módosított Knott-teszt, Witness és Bionote antigén gyorsteszt) eredményének változása az idő előrehaladtával százalékos arányban

FIGURE 2. Percentage change in the results of each diagnostic test (modified Knott test, Witness and Bionote antigen test) over the time



**A 81 állatból
a 6. hónapra
a Knott-teszt minden
kutyánál negatív
lett, a 9. hónapra
az antigéntesztek
esetében is mindössze
egy állat mutatott
pozitivitást**

tek már mindkét gyártó esetében a 6. hónapban 75,3%-ban (Witness és Bionote) negatívak voltak (2. *ábra*). A 9. hónapra a Knott-teszt minden kutyánál negatív lett, és az antigéntesztek esetében is mindössze egy állat mutatott pozitivitást (1,3%). A 12. hónaptól minden állat minden tesztje negatív volt. Gyógyultnak tekintettük azokat az állatokat, amelyek negatív eredménnyel rendelkeztek mindhárom teszt során, két, egymást követő, három hónapos időközönbséggel elvégzett vérvételi időpontban. Ennek alapján a kizárt esetektől eltekintve a hatodik hónapra 9 (11,1%), a kilencedik hónapra további 50 (61,7%), a tizenkettedik hónapra további 21 (26,0%), és a tizenötödik hónapra az utolsó egy (1,2%) kutya is gyógyultnak bizonyult (3. *ábra*). A tanulmány során nem volt olyan állat, amely a kezelés ellenére pozitív teszteredménnyel rendelkezett, azaz fennállt volna továbbra is a fertőzés 12 hónapot követően. A tanulmányba véglegesen bevont 81 állat egyikénél sem került alkalmazásra a melarzomin kiegészítő kezelés, egyik felajánlott időpontban sem (7. és 12. hónap). A kezelésben részesült állatoknál nem tapasztaltunk mellékhatásokat, a betegség progressziójáról nem számoltak be az állatorvosok.

3. ÁBRA. Gyógyult állatok száma a doxiciklin és moxidektin kezelés hatására az idő függvényében (a vizsgálatba bevont állatok száma: 81)

FIGURE 3. Number of cured animals as a result of doxycycline and moxidectin therapy over time (total number of animals enrolled: 81)



MEGVITATÁS

A szívférgesség megfelelő kezelése napjainkban is nagy kihívást jelent. A jelenleg elsődlegesen javasolt, melarzomint is magába foglaló komplex terápia nem minden esetben kivitelezhető, annak mellékhatásai, technikai feltételei, anyagi vonzata vagy a szigorú mozgáskorlátozás igénye miatt. Az ilyen esetekben lényeges más, hatékony és biztonságos gyógykezelési opciót ajánlani és biztosítani az állat túlélésének érdekében. Ilyen alternatíva lehet a ML és doxiciklin kombinációs kezelés. Jelen tanulmányban a moxidektin és doxiciklin kombinációs terápia hatékonyságát vizsgáltuk igazoltan szívférges kutyák esetében. A több, mint két évig tartó vizsgálat során a kísérletbe véglegesen bevont 81 kutya (kizárt esetektől eltekintve) közül a 6. hónapra minden állat negatív lett módosított Knott-teszttel, azaz mikrofiláriák nem voltak detektálhatók bennük. A két különböző gyártótól származó antigénteszt esetében a 9. hónapra 98% feletti volt a negatív teszteredmények aránya, míg a 12. hónapra minden egyed negatív teszteredménnyel rendelkezett, azaz adult szívférgeket már nem tudtunk kimutatni a szervezetükből. Számos tanulmány foglalkozott a moxidektin és doxiciklin kombinációs terápia hatékonyságával természetesen fertőződött [6,12–17] és mesterségesen megfertőzött kutyák esetén [18] (*Táblázat*). PATERSON és mtsai 30 természetesen

TÁBLÁZAT. Összefoglaló táblázat a moxidektin és doxiciklin terápiát alkalmazó tanulmányokról

T: természetes, M: mesterséges, BID: naponta kétszer, SID: naponta egyszer, K: módosított Knott-teszt, A: antigénteszt, AH: hőkezelt antigénteszt, h: hónap

TABLE. Summary of studies using moxidectin and doxycycline therapy

Szerző	Állat-szám	Fertőződés	Kezelés menete	Kezelés időtartama	Vizsgálat	Eredmény (gyógyultak aránya)
PATERSON és mtsai	15	T	Doxiciklin 28 napig 10 mg/ttkg BID Moxidectin 2,5 mg/ttkg havonta	9 hónap	havonta a 9. hónapig, majd 3 havonta K és A teszt	6. hó: 13% 12.hó: 73% 18.hó: 92,9%
	15	T	Melarsomin 2x im. injekció 2,5 mg/ttkg 24 h időkülönbséggel			6.hó: 57% 12.hó: 86% 18.hó: 100%
GENCHI és mtsai	14	T	Doxiciklin 30 napig 10 mg/ ttkg BID Moxidectin 2,5 mg/ttkg havonta	9 hónap	havonta a 9. hónapig, majd a 12., 18. és 24. hónapban K és A teszt	9.hó: 93% 12.hó: 100% 18.hó: 100%
	6	T	Melarsomin 3x im. injekció 2,5 mg/ttkg 1., 30., és 31. napon			3.hó: 17% 6.hó: 100% 18.hó: 100%
BENDAS és mtsai	22	T	Doxiciklin 30 napig 10 mg/ttkg BID, 6 havonta ismételve Moxidectin 2,5 mg/ttkg havonta, negatív eredményig	18–24 hónap	hat havonta K, A és AH teszt	6.hó: 67% 12.hó: 95% 18.hó: 100%
AMES és mtsai	22	T	Doxiciklin 15 napig 12–16 mg/ttkg SID Moxidectin 2,5 mg/ttkg 15 naponta a 90. napig, majd havonta, negatív eredményig	701 nap	90., 120., 150. napon A és AH teszt, majd 60 naponta negatív eredményig	6.hó: 32% 12.hó: 86% 18.hó: 95% 24.hó: 95%
ALBERIGI és mtsai	20	T	Doxiciklin 30 napig 10 mg/ttkg BID, 6 havonta ismételve Moxidectin 6 havonta 0,5 mg/ttkg sc., negatív eredményig	27 hónap	hat havonta K, A és AH teszt	6.hó: 55% 12.hó: 90% 27.hó: 100%
BRIANTI és mtsai	28	T	Doxiciklin 28 napig 10 mg/ttkg BID Moxidectin 2,5 mg/ttkg havonta	12 hónap	1., 2., 3., 6., 9., 12., 18. hónapban K teszt 3., 6., 9., 12., 18. hónapban A teszt	3.hó: 28% 6.hó: 64% 9.hó: 93% 12.hó: 100%
CIUCA és mtsai	10	T	Doxiciklin 30 napig 10 mg/ttkg SID Moxidectin 3 µg/ttkg po. havonta	9 hónap	havonta K és A teszt	9.hó: 60%
	10	T	Doxiciklin 30 napig 10 mg/ttkg SID Moxidectin 2,5 mg/ttkg havonta			9.hó: 80%
	10	T	Doxiciklin 30 napig 10 mg/ttkg SID Moxidectin 2 alkalom, 6 hónap különbséggel 0,5 mg/ttkg sc.			9.hó: 90%
SAVADELIS és mtsai	8	M	Doxiciklin 30 napig 10–14 mg/ttkg BID Moxidectin 10 hónapig 2,5 mg/ttkg 4 hetente	10 hónap	négy hetente K, A és AH teszt	10.hó: 96%

T: natural infection, M: experimental infection, BID: twice daily, SID: once daily, K: modified Knott test, A: antigen test, AH: pre-heated antigen test, h: month

**Számos nemzetközi
kutatásban a szívférges
kutya moxidektin/
doxiciklin kezeléssel
a 12. hónapra
antigénnegatívak lettek**

fertőzött kutyán vizsgálták a moxidektin és doxiciklin kombinációs kezelés hatékonyságát, összevetve a két melarzomin injekciós kezelést (2,5 mg/ttkg, 24 óra különbséggel) magába foglaló terápiával [12]. A kilenc hónapig tartó kezelés során 28 napig doxiciklint adtak szájon át 10 mg/ttkg dózisban napi kétszer, kiegészítve moxidektinnel, amelyet havonta rácsepegtető oldatként alkalmaztak 2,5 mg/ttkg dózisban. Az elvégzett antigéntesztek eredményei alapján a moxidektin és doxiciklin csoportban mindössze egy állat maradt pozitív, amelyet végül melarzominnal is kezeltek. Hasonló elrendezésű vizsgálatot végeztek GENCHI és mtsai, ahol az ugyancsak 9 hónapig tartó moxidektin és doxiciklin kombinációs terápia eredményeként az 1. hónapra 10 állat lett mikrofilaraemiára negatív a tizen-négyszeres kutyából és a 4. hónaptól már negatív antigéntesztek is voltak, a 9. hónapra pedig mindössze egy állat maradt antigénpozitív (7,1%) [13]. Ezen tapasztalatok összhangban vannak a saját eredményeinkkel, mivel antigén negativitást már mi is tapasztaltunk a 3. hónaptól, és a 9. hónapra még nem volt 100%-os az antigén negativitás. A 12. hónapra már minden állat negatív teszteredménnyel rendelkezett. BENDAS és mtsai kísérletében időben később és kisebb arányban kaptak antigénnegativitást a moxidektin (2,5 mg/ttkg havonta) és doxiciklin (10 mg/ttkg BID, 30 napig) kezelés hatására [14]. Ez az ellentmondás azzal magyarázható, hogy kísérletük során a nyomonkövetésre a negatív antigénteszttel rendelkező kutyákból vett vérmintákat hőkezelték, hogy az esetlegesen képződő immunkomplexekből felszabadítsák az antigéneket. Ebben a vizsgálatban a kezelés hatására a 18. hónapra minden vizsgált állat negatív lett *D. immitis* antigénre nézve és a 24. hónapra minden állatot gyógyultnak minősítettek. AMES és mtsai a moxidektin (2,5 mg/kg 15 naponta 90 napig, majd havonta) és doxiciklin (12–16 mg/ttkg naponta egyszer [SID]) kombinációs kezelés hatékonyságának vizsgálata során ugyancsak igénybe vették a hőkezelést a negatív eredményű antigénteszteknél [6]. Az általuk végzett vizsgálat során 22 természetesen fertőzött kutyából egy éven belül 19 állat lett antigénnegatív (86,4%), további kettő másfél éven belül (9,1%), míg egy állat a vizsgálat végére is pozitív maradt, amit terápiaerezisztensnek nyilvánítottak. ALBERIGI és mtsai a moxidektint elnyújtott felszabadulású, ezáltal hosszú hatású injekcióként (0,5 mg/ttkg sc., 6 havonta) alkalmazták a doxiciklin mellett (10 mg/ttkg BID, 30 napig, 6 havonta) [15]. A természetesen fertőződött 20 kutya közül a 150. napra mindegyik negatív lett mikrofilarákra nézve. Negatív antigénteszttel 180 nap után mindössze 11 állat (55%), 360 nap után további hét (35%), 540 nap után pedig további egy (5%) kutya rendelkezett. Az utolsó állat csak a kezelés megkezdését követő 810. napra lett *D. immitis* negatív, amely összességében lassabb eliminációt jelent az előző tanulmányokhoz képest, ahol a moxidektint rácsepegtető oldatként alkalmazták. BRIANTI és mtsai 28 *D. immitis* fertőzött kutyában alkalmazta a moxidektin és doxiciklin kombinációs terápiát [16]. A protokoll alapján az első négy hétben a doxiciklint 10 mg/ttkg napi kétszeri dózisban adták, míg a moxidektint rácsepegtető oldatként, 2,5 mg/ttkg/hónap dózisban használták 12 hónapon keresztül. Eredményeik szerint a kutyák az első hónapban 76,5%-ban, míg a második hónaptól 100%-ban rendelkeztek negatív Knott-teszttel. Az antigéntesztek alapján a pozitív egyedek száma az idővel folyamatosan csökkent. A 3. hónapban 20 (71,2%), a 6. hónapban 10 (35,7%), a 9. hónapban már csak 2 (7,1%) kutya volt pozitív, míg a 12. hónapra minden állat negatív teszteredménnyel rendelkezett. Ez az eredmény összhangban van az általunk végzett kutatással, amely szintén azt igazolja, hogy a kezelés hatására a 12. hónapban már minden egyed antigéntesztje negatív. CIUCA és mtsai a moxidektin különböző formáit hasonlították össze *D. immitis* okozta fertőzés esetén [17]. Vizsgálatukban a 30 napig tartó doxiciklin (10 mg/kg SID) kezelés mellé a moxidektint szájon át (havonta egyszer), rácsepegtető oldatként (havonta egyszer) és injekciós formában (6 havonta) alkalmazták. A 9 hónapig tartó vizsgálat eredményeként a 2. hónapra mindhárom csoport 10–10 egyede negatív lett módosított

Knott-tesztrel, míg az antigéntesztek csak 90%-os (szájon át), 60%-os (rácsepegető oldat) és 80%-os (injekció) arányban lettek negatívak. Ezek az eredmények az idő előrehaladtával feltételezhetően javultak, amennyiben a moxidektin kezelés tovább folytatódott, de erről nincs publikált adat. Az általunk végzett vizsgálatban is egy állatnak még pozitív volt az antigéntesztje a 9. hónapban, azonban ez a 12. hónapra már negatív lett, amely tovább erősíti ezt a feltételezést. SAVADELIS és mtsai 16, mesterségesen fertőzött kutyán vizsgálták a moxidektin és doxiciklin kombinációs terápia hatékonyságát *D. immitis* ellen [18]. Harminc nappal az adult férgek beültetése után a kezelt csoportnak (8 kutya) doxiciklint (10 mg/ttkg BID) és moxidektint (2,5 mg/ttkg havonta, 10 hónapig) adtak. A kezeletlen kontroll csoportban a 10. hónapot követően, a kórbonctani vizsgálat alapján 10–12 kifejlett szívférget találtak. A kezelés hatására ez a szám átlagosan 0,6 féreg/kutya volt, azaz a kezelés hatékonysága 95,9%-nak tekinthető. A mikrofilariemia a kezelés hatására a 21. napra megszűnt, míg az antigének mennyisége a 3. hónaptól kezdett el csökkenni és a 6. hónaptól vált szignifikánsan kisebbé a kontroll csoporthoz képest. A kezelési protokollunk alapján a 6. hónapra az állatok 11,1%-a tekinthető gyógyultnak, míg a 9. hónapra ez az arány már elérte a 72,8%-ot, a 12. hónapra 98,8%-ot és a 15. hónapra minden állat gyógyultnak volt tekinthető. JACOBSON és mtsai összefoglalójukban arra a következtetésre jutottak, hogy a moxidektin és doxiciklin kombinációs terápia hossza nagymértékben függ a protokolltól [8]. Általánosságban elmondható, hogy körülbelül 9–10 hónap után éri el azt a szintet, mint a melarzomint is magába foglaló komplex terápia. Azt ellenben nem szabad elfelejteni, hogy ez a kezelési protokoll csak alternatív lehetőség, az elsődlegesen javasolt és választandó terápia a melarzomint is magába foglaló komplex terápia.

A háromhavonta végzett kontroll vérvizsgálatok a kísérletünk szempontjából elfogadott, mégis limitáló tényezőként említhető, mert így kevésbé pontos a kép a gyógyulás időpontját illetően, azonban eredményünk nagyon közel áll a korábban részletezett tanulmányokhoz. Ezen túlmenően az adult szívférges szervezetből való eliminációját az antigéntesztek mellett képalkotó vizsgálattal is ki lehetett volna egészíteni, amelyre jelen tanulmányban nem volt lehetőség. A jövőben érdemes lehet egy olyan vizsgálatot végezni, ahol az első 10–12 hónapban havi rendszerességgel vannak ellenőrizve a kutyákból származó vérminták a pontos kezelési idő meghatározása érdekében, valamint ultrahangos képalkotó vizsgálattal is érdemes lehet a kezelés hatékonyságát nyomon követni. Jelen tanulmány ezek ellenére igazolja, hogy az általunk alkalmazott moxidektin és doxiciklin kombinációs terápia hatékony a szívférgességben szenvedő kutyák számára, amely fontos kezelési opció az olyan esetekben, ahol a melarzomint is magába foglaló komplex terápia nem megvalósítható. Olaszországban egy 2022-ben végzett felmérés alapján a praktizáló állatorvosok a *D. immitis* okozta fertőzés kezelésére a melarzomint is magába foglaló komplex terápiát makrociklikus laktonnal és doxiciklinnel 39,8%-os arányban alkalmazták [19]. Ezzel szemben az úgynevezett „slow kill” terápiát (doxiciklin ivermektinnel, vagy moxidektinnel) melarzominnél az állatorvosok 59,1%-ban vették igénybe. Ez igazolja, hogy a moxidektin és doxiciklin kombinációs terápia egy viszonylag gyakori kezelés protokoll szívférgesség esetén, így elengedhetetlen a hatékonyságának és biztonságosságának vizsgálata és igazolása a jövőben is.

A szerzők határozott véleménye, a jelenleg is érvényben lévő AHS ajánlások alapján, hogy amennyiben lehetséges, a melarzomint is magában foglaló komplex terápiát kell alkalmazni. A slow kill terápiák veszélye ugyanis a betegség progrediálása a kezelés időtartama alatt, továbbá a jelentősen nagyobb esély a féregellenes hatóanyagokkal szembeni rezisztencia kialakulására.

**A moxidektin/
doxiciklin kezelést
akkor kell alkalmazni,
ha a melarzomint
is magában foglaló
komplex terápiára
nincs lehetőség**

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetet szeretnénk mondani DR. VÖRÖS KÁROLY professzor úrnak, aki segített a kísérleti terv összeállításában és javaslatokat tett annak kiegészítésére.

Továbbá köszönet jár az anyagi támogatásért a „Fertőző állatbetegségek, antimikrobiális rezisztencia, állatorvosi közegészségügy és élelmiszerlánc-biztonság nemzeti laboratóriuma” megnevezésű és RRF-2.3.1-21-2022-00001 azonosító számú projektnek.

IRODALOM

- Jacsó O, Mándoki M, Majoros G, Pétsch M, Mortarino M, Genchi C, Fok É (2009) First autochthonous *Dirofilaria immitis* (Leidy, 1856) infection in a dog in Hungary. *Helminthologia* 46:159–161. <http://dx.doi.org/10.2478/s11687-009-0030-y>
- Chandrashekar R, Beall MJ, Saucier J, O'Connor T, McCall JW, McCall SD (2014) Experimental *Dirofilaria immitis* infection in dogs: Effects of doxycycline and Advantage Multi® administration on immature adult parasites. *Vet Parasitol* 206:93–98. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2014.08.011>
- Dantas-Torres F, Ketzis J, Pérez Tort G, Mihalca AD, Baneth G, Otranto D, Watanabe M, Linh BK, Inpankaew T, Borrás P, Arumugam S, Penzhorn BL, Ybañez AP, Irwin P, Traub RJ (2023) Heartworm adulticide treatment: a tropical perspective. *Parasit Vectors* 16:148. <https://doi.org/10.1186/s13071-023-05690-8>
- American Heartworm Society (2018) Current Canine Guideline for the Prevention, Diagnosis, and Management of Heartworm (*Dirofilaria immitis*) infection in dogs <https://www.heartwormsociety.org/>
- European Scientific Counsel Companion Animal Parasites (2021) Guideline 1: Worm Control in Dogs and Cats. <https://www.esccap.org/guidelines/g1/>
- Ames MK, VanVranken P, Evans C, Atkins CE (2020) Non-Arsenical heartworm adulticidal therapy using topical moxidectin-imidacloprid and doxycycline: A prospective case series. *Vet Parasitol* 282:109099. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2020.109099>
- European Society of Dirofilariosis and Angiostrongylosis (2017) Guidelines for clinical management of canine heartworm disease. <https://www.esda.vet/guidelines.html>
- Jacobson LS, DiGangi BA (2021) An Accessible Alternative to Melarsomine: „Moxi-Doxy” for Treatment of Adult Heartworm Infection in Dogs. *Front Vet Sci* 8:702018. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.702018>
- Kramer L, Crosara S, Gnudi G, Genchi M, Mangia C, Viglietti A, Quintavalla C (2018) Wolbachia, doxycycline and macrocyclic lactones: New prospects in the treatment of canine heartworm disease. *Vet Parasitol* 254:95–97. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2018.03.005>
- Wolstenholme AJ, Evans CC, Jimenez PD, Moorhead AR (2015) The emergence of macrocyclic lactone resistance in the canine heartworm, *Dirofilaria immitis*. *Parasitology* 142:1249–1259. <https://doi.org/10.1017/s003118201500061x>
- Menozi A, Bertini S, Turin L, Serventi P, Kramer L, Bazzocchi C (2015) Doxycycline levels and anti-Wolbachia antibodies in sera from dogs experimentally infected with *Dirofilaria immitis* and treated with a combination of ivermectin/doxycycline. *Vet Parasitol* 209:281–284. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2015.02.023>
- Paterson T, Fernandez C, Burnett P, Lessey L, Hockley T, Hagen R, Coomansingh C, Sharma B, Chandrashekar R, Schaper R (2020) Heartworm control in Grenada, West Indies: Results of a field study using imidacloprid 10% + moxidectin 2.5% and doxycycline for naturally-acquired *Dirofilaria immitis* infections. *Vet Parasitol* 284:109194. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2020.109194>
- Genchi M, Vismarra A, Lucchetti C, Viglietti A, Crosara S, Gnudi G, Quintavalla C, Schaper R, Kramer L (2019) Efficacy of imidacloprid 10%/moxidectin 2.5% spot on (Advocate®, Advantage Multi®) and doxycycline for the treatment of natural *Dirofilaria immitis* infections in dogs. *Vet Parasitol* 273:11–16. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2019.07.011>
- Bendas AJR, Mendes-de-Almeida F, Von Simson C, Labarthe N (2017) Heat pretreatment of canine samples to evaluate efficacy of imidacloprid + moxidectin and doxycycline in heartworm treatment. *Parasit Vectors* 10:246. <https://doi.org/10.1186/s13071-017-2189-2>
- Alberigi B, Fernandes JI, Paiva JP, Mendes-de-Almeida F, Knackfuss F, Merlo A, Labarthe N (2020) Efficacy of semi-annual therapy of an extended-release injectable moxidectin suspension and oral doxycycline in *Dirofilaria immitis* naturally infected dogs. *Parasit Vectors* 13:503. <https://doi.org/10.1186/s13071-020-04380-z>
- Brianti E, Napoli E, De Benedetto G, Venco L, Mendoza-Roldan JA, Basile A, Bezerra-Santos MA, Drake J, Schaper R, Otranto D (2023) Elimination of *Dirofilaria immitis* Infection in Dogs, Linosa Island, Italy, 2020–2022. *Emerg Infect Dis* 29:1559–1565. <https://doi.org/10.3201/eid2908.221910>
- Ciua L, Vismarra A, Constanza D, Di Loria A, Meomartino L, Ciarabella P, Cringoli G, Genchi M, Rinaldi L, Kramer L (2023) Efficacy of oral, topical and extended-release injectable formulations of moxidectin combined with doxycycline in *Dirofilaria immitis* naturally infected dogs. *Parasit Vectors* 16:54. <https://doi.org/10.1186/s13071-023-05673-9>
- Savadelis MD, Ohmes CM, Hostetler JA, Settje TL, Zolynas R, Dzimiński MT, Moorhead AR (2017) Assessment of parasitological findings in heartworm-infected beagles treated with Advantage Multi® for dogs (10% imidacloprid + 2.5% moxidectin) and doxycycline. *Parasit Vectors* 10:245. <https://doi.org/10.1186/s13071-017-2190-9>
- Genchi M, Kramer L, Venco L, Ciua L, Vismarra A (2023) How Italian practitioners manage dirofilariosis in dogs and cats? Data of a second national survey. *Vet Parasitol Regional Studies and Reports*. 46:100934. <https://doi.org/10.1016/j.vprsr.2023.100934>

Közlésre ér.: 2025. aug. 23.

Prinocate®

imidakloprid, moxidectin



Élvezd a gondtalanságot

Parazitaellenes védelemre van szüksége akár olyan kórokozók ellen, amikről nem is hallott?



Hatékony kombináció



nem igényel különleges tárolási körülményeket



Megelőzés, mely egy hónapig tart

#egyszerű #spot-on #kezelés



Egy hónapon át tartó védelem a **KÜLSŐ ÉS BELSŐ ÉLŐSKÖDŐK** széles köre ellen. **VÉDELEM**, ami megérdemli, hogy **BESZÉLJÜNK RÓLA.**