Medizinische Kleintierklinik - Abteilung für Kardiologie • Veterinärstr. 13 • D-80539 München
Tel.: (089)-2180-2650 • Fax: (089)-2180 -6 240 • E-Mail: kardio@med.vetmed.uni-muenchen.de

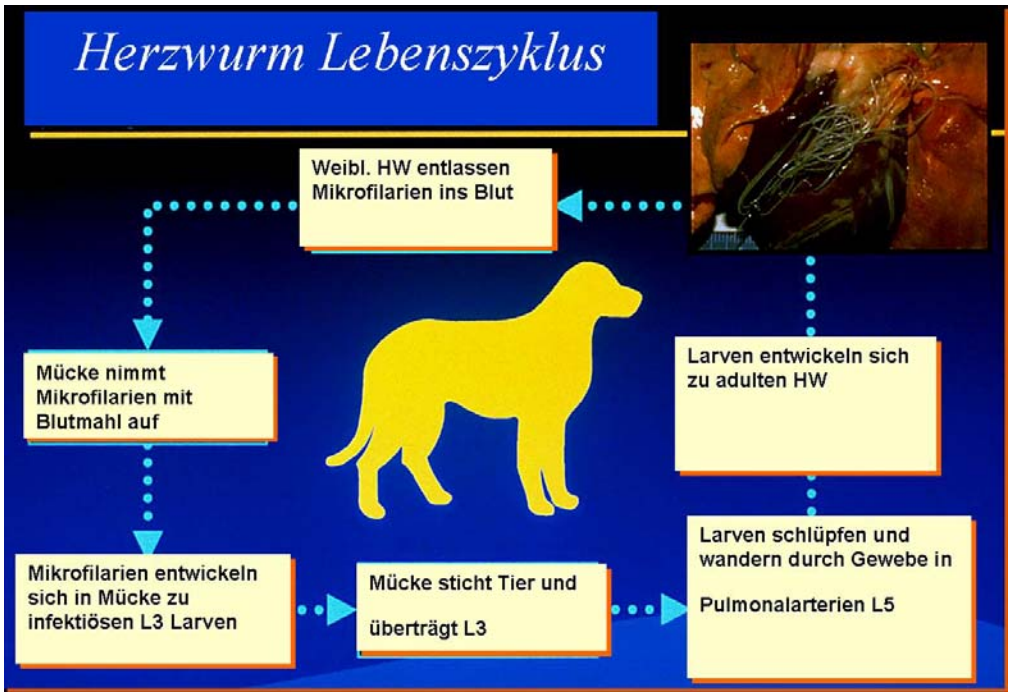
Herzwurmerkrankung - Dirofilariose

Dr. Gerhard Wess, Diplomate ACVIM (Kardiologie), Diplomate ECVIM-CA (Innere Medizin)

Lebenszyklus

Der Lebenszyklus des Herzwurms (*Dirofilaria immitis*) ist wie folgt: Eine Mücke nimmt von einem infizierten Tier die Mikrofilarie (Larve L_1) auf. In der Mücke muss sich die Mikrofilarie zweimal häutet, um infektiös zu werden. Deshalb können sich Hunde durch eine Mikrofilarien enthaltende Bluttransfusion oder über die Plazenta übertragene L_1 nicht infizieren. Bis zur Entwicklung von infektiösen L_3 dauert es ca. 2 bis 2,5 Wochen. Sobald die Mücke eine neue Blutmahlzeit einnimmt, infizieren diese L_3 den neuen Wirt. Zu Beginn wandern sie in der Subkutis umher und es dauert etwa 9 bis 12 Tage, bis sie sich zu Larve L_4 und dann L_5 gehäutet haben. Die jungen Herzwürmer dringen etwa 100 Tage nach der Infektion in das Gefäßsystem ein, wo sie bevorzugt in die peripheren Pulmonalarterien der kaudalen Lungenlappen wandern. Es dauert mindestens 5, eher 6 Monate bevor eine Herzwurminfektion manifest wird und die weiblichen Makrofilarien beginnen, Mikrofilarien zu produzieren.

Verschiedene Mückenarten auf der ganzen Welt sind in der Lage, als Überträger zu fungieren. Die Erkrankung kommt Europa am häufigsten in den Mittelmeerländer vor. Die Italienische Poebene hat eine 95% Prävalenz, Teneriffa 61% und La Palma 32%. Für die Übertragung von Herzwürmern müssen bestimmte klimatische Mindestbedingungen erreicht werden. Damit sich die L_1 bis zur infektiösen L_3 in der Mücke entwickeln kann, muss die durchschnittliche Tagestemperatur für mindestens einen Monat über 19°C betragen.



Pathophysiologie

Die adulten Würmer leben bevorzugt in den Pulmonalarterien, wo sie durch ihre Anwesenheit reaktive Gefäßläsionen verursachen. Durch diese Reaktionen wird die Entwicklung eines pulmonalen Hochdrucks gefördert. Bereits Tage nachdem die ersten jungen Makrofilarien die kaudalen Pulmonalgefäße erreicht haben, beginnt dieser Prozess. Obwohl eine große Anzahl Makrofilarien auch mit einer hochgradigen Erkrankung assoziiert sein können, scheint die Wirt-Parasit-Interaktion bei der Entwicklung klinischer Symptome wichtiger zu sein, als die tatsächliche Wurmzahl. Auch eine sehr geringe Parasitenbürde kann zu schweren Lungenschäden und einer Erhöhung des Gefäßwiderstands führen, vor allem wenn das Herzauswurfvolumen sehr hoch ist. Anstrengung verschlimmert den Gefäßschaden aufgrund des erhöhten Blutflusses in den Pulmonalarterien. Wenn nur wenige Herzwürmer in einem Tier leben, findet man diese bevorzugt in den kaudalen Pulmonalarterien. Gelegentlich führt eine massive Wurmbürde zu einer mechanischen Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstrakts, der Trikuspidalklappe, den Venae cavae und den Pzulmonalarterien. Dieses Phänomen wird als Vena-cava-Syndrom bezeichnet.

Die charakteristische Gefäßläsion ist eine myointimale Proliferation der Herzwurm besiedelten Pulmonalgefäße. Diese Veränderungen beginnen mit einer Schwellung der Endothelzellen, Verbreiterung der Zell-Zell-Verbindungen, erhöhter Endotheldurchlässigkeit und Ausprägung eines periarteriellen Ödems. Die endothelialen Veränderungen führen zur Adhäsion von aktivierten Leuko- und Thrombozyten. Verschiedene trophische Faktoren stimulieren die Migration und Proliferation glatter Muskulatur von Media Richtung Intima. Die Proliferation der Intima beginnt ca. 3 bis 4 Wochen nach Ankunft der adulten Makrofilarien. Diese Proliferation bestehen aus glatter Muskulatur und Kollagen mit einem endothelähnlichen Abschluss. Dies führt zu einer Einengung des Lumens kleinerer Lungenarterien. Des weiteren induzieren diese Veränderungen weitere Schäden am Endothel und fördern die Bildung neuerer Proliferationen. Diese Endothelläsionen führen zur Thrombenbildung und perivaskulären Gewebsreaktionen. Bei hochgradiger periarterieller Ödembildung kann sich radiologisch eine deutliche interstitielle und alveoläre Zeichnung darstellen. Die endotheliale Proliferation (und auch die Wurmverteilung) ist in den Arterien der kaudalen und akzessorischen Lungenlappen am hochgradigsten. Betroffenen Arterien verlieren ihr baumartig verzweigtes Aussehen und erscheinen stumpf oder abgeschnitten. Die Gefäße werden mit zunehmendem Widerstand durch den gesteigerten Perfusionsdruck immer geschlängelter und können proximal dilatieren.

Diagnostische Tests

Serologische Tests

Herzwurmantigentest

Der primäre Screeningtest für Dirofilariose ist der Herzwurmantigentest (Ag-Test). Die Ag-Testkitts sind ziemlich genau und besitzen gegenüber dem Nachweis von Mikrofilarien eine größere Sensitivität. Die monatliche Herzwurmprophylaxe verschleiern okkulte Infektionen, da zirkulierende Mikrofilarien eliminiert werden. Ca. 6,5 bis 7 Monate nach einer Infektion ist zirkulierendes Antigen nachweisbar. Deshalb ist es nicht von Nutzen, Welpen unter 7 Monaten zu testen.

Um beste Ergebnisse zu erhalten sollte man die Anweisungen des Herstellers genau befolgen. Schwach positive Ergebnisse sollte verifiziert werden, indem man denselben Test wiederholt, ein anderes Testkitt verwendet, auf Mikrofilarien untersucht, Röntgenbilder des Thorax anfertigt oder eine Kombination aus diesen Möglichkeiten nimmt. Falsch positive Test resultieren fast immer aus technischen Fehlern, können aber auch in Gebieten mit einer niedrigen Prävalen häufiger vorkommen. Falsch negative Ergebnisse kommen bei einer geringen Wurmbürde, Infektionen mit nur einem weiblichen oder nur männlichen Herzwürmern oder einem kalten Testkitt vor.

Herzwurmantikörpertest für Katzen

Kommerziell erhältlich für Katzen sind spezielle Antikörpertests mit rekombinant hergestelltem Antigen. Diese Tests werden als Screeningtests für feline Dirofilariose verwendet. Antikörpertests besitzen eine größere Sensitivität als antigen-spezifische Tests, da hier die Immunantwort des Wirts sowohl auf weibliche wie auch auf männliche Antigen gemessen werden kann. Allerdings ist die Spezifität des Antikörperteests von einiger Bedeutung, da bereits 60 Tagen post infectionem erste Antikörper gegen Larven- und Adultstadien nachgewiesen werden können. Manche Larven entwickeln sich aber nie zu adulten Herzwürmern. Ein positiver Tests ist also nicht spezifisch für adulte Makrofilarien, sondern zeigt nur, dass Larvenstadien oder adulte Würmer vorhanden sind. Ein positiver Antikörpertest sollte vor einer definitiven Diagnose durch andere Untersuchungen mit Hinweisen auf eine Makrofilarieninfektion untermauert werden. Die Menge der Antikörper scheint nicht mit der Anzahl der Würmer, der Schwere der klinischen Erkrankung oder den radiologischen Veränderungen zu korrelieren. Ebenso ist unklar, wie lange nach Elimination der Infektion Antikörpertiter bestehen bleiben.

Nachweis von Mikrofilarien

Für das routinemäßige Screening nach Dirofilarien wird der Nachweis von Mikrofilarien, wie bereits erwähnt, nicht mehr empfohlen. Jedoch kann er in manchen Fällen genutzt werden, um eine Dirofilariose nachzuweisen und zu evaluieren, ob eine mikrofilarizide Therapie benötigt wird. Um Mikrofilarien im peripheren Blut nachzuweisen, werden Tests empfohlen, bei den mindestens ein Milliliter Blut verwendet und versucht wird, die Larven anzureichern. Zu den Konzentrationstests gehören die Anreicherung der Mikrofilarien durch einen speziellen Filter oder der sog. modifizierte Knott-Test. Beide führen zur Lyse der Erythrozyten und Anreicherung der Mikrofilarien. Der modifizierte Knott-Test ist billiger aber zeitaufwendiger. Hierbei werden die Mikrofilarien durch Zentrifugation angereichert. Beim Filter-Test hingegen werden sie, wie der Name schon sagt, durch Filtration konzentriert. Die Mikrofilarien von *Dirofilaria immitis* sollten von *Dipelatonema reconditum* unterschieden werden.

Klinik

Viele Hunde, die bei einem Routinetests positiv getestet werden, sind asymptomatisch. Hunde mit einer okkulten Infektion oder jene, die nicht regelmäßig untersucht werden, leiden eher an fortgeschrittenen Veränderungen der Lungenarterien und zeigen bereits klinische Symptome. Zu diesen Symptomen gehören anstrengungsbedingte Dyspnö, Schwäche, Synkopen, Husten, Hämoptysis, Kurzatmigkeit, Gewichtsverlust oder kongestives Rechtsherzversagen. Gelegentlich berichten Besitzer von anders klingendem Bellen oder dass ihre Hunde gar nicht mehr bellen. Bei einer milden Erkrankung oder in einem frühen Stadium kann die klinische Untersuchung normal ausfallen. Eine hochgradige Erkrankung führt häufig zu einem schlechten körperlichen Zustand, Tachypnö oder Dyspnö, verbreiterten oder pulsierenden Jugularvenen, Aszites oder anderen Symptome für Rechtsherzversagen.

Diagnose

In einem frühen Stadium der Erkrankung können Röntgenbilder des Thorax unauffällig sein, bei Tieren mit einer großen Wurmbürde zeigen sich jedoch schon früh deutliche Veränderungen. Zu den charakteristischen befunden gehören eine Vergößerung des rechten Ventrikels, ein ausgebeulter truncus pulmonalis und zentral verbreiterte und geschlängelte Pulmonalarterien, welche in der Peripherie stumpf enden. Die meist am Schwersten betroffenen kaudalen Arterien werden am besten auf einer dorsoventralen Aufnahme beurteilt. Eine Verbreiterung der Pulmonalarterien ohne gleichzeitige Stauung der Venen ist sehr verdächtig für Dirofilariose.

Im peripheren Blut können eine Eosinophilie, Basophilie und Monozytose gefunden werden. Jedoch leiden weniger als 50 % der Hunde mit Dirofilarien an einer Eosinophilie. Bei weniger

als 30 % findet sich eine milde regenerative Anämie. Diese wird vermutlich durch Hämolyse verursacht. Die Immunreaktion auf Herzwürmer führt zu einer polyklonalen Gammopathie. Gelegentlich findet man auch eine milde bis deutliche Erhöhung der Leberenzyme und Azotämie. Bei 20 % bis 30 % kommt es zu einer Proteinurie, besonders bei fortgeschrittener Dirofilariose. Bei hochgradig erkrankten Tieren kann es auch zu einer Hypalbuminämie kommen.

Untersuchungen vor Therapiebeginn

Bei allen Hunden sollte vor einer Behandlung eine gründliche Anamnese und klinische Untersuchung erfolgen. Röntgenaufnahmen des Thorax geben den besten Überblick über den Schweregrad der Erkrankung der Pulmonalarterien und des Lungenparenchyms und helfen bei der Prognosestellung. Bei Hunden mit bereits vor einer Therapie bestehenden klinischen oder radiologischen Zeichen für eine Beteiligung der Pulmonalarterien, besonders mit Rechtsherzversagen oder einer hohen Wurmbürde, besitzen ein großes Risiko, bei einer adultiziden Therapie Thrombembolien zu entwickeln. Bei jungen asymptomatischen Hunden ist ein Blutbild mit Differentialblutbild, eine Urinanalyse und Serumharnstoff bzw. –kreatinin Bestimmung völlig ausreichend. Bei älteren oder symptomatischen Tieren wird zusätzlich ein komplettes Serumprofil empfohlen.

Adultizide Therapie beim Hund

Das organische Arsenderivate Melarsomin ist das Medikament der Wahl. Nach einer adultiziden Therapie sollte für 4 bis 6 Wochen strikte Ruhe eingehalten werden, um einer Lungenembolie durch abgestorbene Wurmreste vorzubeugen. Ein Herzwurmantigentest sollte 3 bis 4 Monate nach einer adultiziden Therapie wiederholt werden. Wenn die Therapie erfolgreich war, sollte der Test negativ ausfallen. Die Entscheidung, ob eine weitere Behandlung von antigenpositiven Tieren erfolgen sollte oder nicht, wird vom Gesundheitszustand, den Anforderungen des Besitzers und dem Alter abhängig gemacht.

Melarsomin

Melarsomin wirkt gegen adulte und nicht adulte Stadien. Männliche Herzwürmer werden leichter getötet. Die Zahl der getöteten Würmer kann durch eine Dosisanpassung gesteuert werden. Melarsomin wird nach intramuskulärer Injektion schnell resorbiert. Melarsomin sollte tief intramuskulär in die lange Rückenmuskulatur (L3-L5) appliziert werden. Die Lumbalmuskulatur wird gut durchblutet, die Lymphdrainage ist hervorragend und es gibt wenige Faszien. Durch die tiefe Injektion kann einem Auslaufen des Medikaments in subkutanes Gewebe vorgebeugt werden, da es dort zu Irritationen führen kann. Die häufigsten klinischen Symptome bei Hunden nach einer Behandlung mit Melarsomin sind verhaltensbedingt (Tremor, Lethargie, Unruhe, Ataxie), respiratorischer Natur (Hecheln, flache oder angestrengte Atmung, Knistergeräusche) oder hingen mit der Injektionsstelle zusammen (Ödem, Rötung, Verspannung, Schmerzäußerung, erhöhte AST oder CK). Für die Wahl der richtigen Therapie ist eine Einteilung der Erkrankung in klinische Stadien wichtig. Hunde mit milder (Klasse 1) bis moderater (Klasse 2) Dirofilariose können mit der Standardtherapie behandelt werden. Patienten mit einer hochgradigen Form (Klasse 3) oder bei Tieren der klasse 2, bei denen eine konservative Therapie gewünscht wird, sollten nach einem alternativen Schema therapiert werden. Bei Hunden mit Vena-cava-Syndrom (Klasse 4) sollten die Makrofilarien vor einer adultiziden Therapie chirurgisch entfernt werden.

Allg Einteilung der Klassen bei Dirofilariose des Hundes

Klasse	**Symptome**	**Radiologische Befunde**	**Labordiagnostische Befunde**
1 (mild)	Keine oder gelegentliches Husten, geringgradige Leistungsinsuffizienz, geringgradiger Konditionsverlust	Keine	Keine

2 (moderat)	Keine oder gelegentliches husten, geringgradige Leistungsinsuffizienz, gering- bis mittelgradiger Konditionsverlust	Rechtsventrikuläre Vergößerung und/oder Stauung der Pulmonalarterien, +/- perivaskuläre interstitielle und gemischt alveolär/interstitielle Zeichnung	+/- milde Anämie (Hämatokrit 20-30 %), +/- Proteinurie (2+ mit Urinteststreifen)
3 (schwer)	Deutlicher Konditionsverlust, Kachexie, mittelgradige Leistungsinsuffizienz, gelgentliches odfer persistierendes Husten, +/- Dyspnö, +/- Rechtsherzversagen	Rechtsventrikuläre, +/- atriale Vergrößerung, mittel- bis hochgradige Stauung der Pulmonalarterien, perivaskuläre oder diffus gemischte alveolär/interstitielle Zeichnung, +/- Anzeichen für Thrombembolie	+/- Anämie (Hämatokrit <30 %), +/- Proteinurie (≥2+ mit Urinteststreifen)
4 (sehr schwer)	Vena-cava-Syndrom (☞ S. 177 caval syndrome)		

Die Standardtherapie besteht aus zwei Dosen von 2,5 mg/kg intramuskulär im Abstand von 24 Stunden. Hunde mit hochgradiger Dirofilariose sollten mit einem alternativen Protokoll behandelt werden, da hier die Wurmbürde durch eine erste Dosis nur reduziert wird. Begonnen wird mit Gabe einer Einzeldosis (2,5 mg/kg) wie oben beschriebe. Nach 1 Monat folgt die reguläre adultizide Therapie. Durch dieses Protokoll wird das hohe Risiko einer pulmonären Thrombembolie und Tod des Tieres durch eine sehr hohe Wurmbürde gesenkt.

Pulmonäre Thrombembolie als Komplikation der adultiziden Therapie

Die Erkrankung der Pulmonalarterien verschlechtert sich für 5 bis 30 Tage nach einer adultiziden Therapie. Dies hat besonders schwere Auswirkungen bei bereits symptomatischen Tieren. Durch ihren Tod verursachen Dirofilarien Obstruktionen und Embolien der Pulmonalarterien, was zu vermehrter Thrombozytenaggregation, Intimaproliferation, Hypertrophie, granulomatöser Arteritis, perivaskulären Ödemen und Blutungen führt. In diesem Zusammenhang ist auch die Rolle der Wolbachien zu sehen. Diese Rickettsienart kommt intrazellulär in Dirofilarienvor. Sie scheinen Notwendig für Entwicklung und Reproduktion der Dirofilarien zu sein. Bei Absterben der Dirofilarien werden sie freigesetzt und es kommt zu einer modulierten Immunantwort des Wirtes. Wolbachien scheinen teilweise verantwortlich für Entzündungsreaktion in Niere und Wand der Pulmonalarterien zu sein. Zudem unterdrücken sie die Immunantwort des Wirtes (Hund) gegen Dirofilarien.

Zu hochgradigen Thrombembolien kommt es meist 7 bis 17 Tage nach Therapie. Wie erwartet, sind die kaudalen und akzesorischen Lungenlappen am häufigsten betroffen. Klinische Symptome sind Apathie, Fieber, Tachykardie, Tachypnö oder Dyspnö, Husten, Hämoptysis, manchmal auch Rechtsherzversagen, Kollaps und Tod. Knistergeräusche über der Lunge stammen von entzündlichen Parenchymveränderungen oder Flüssigkeitsansammlungen in der Lunge. Fokale Konsolidierung von Lungengewebe führt zu gedämpften Atemgeräuschen über dieser Region. Radiologisch können fokale Regionen alveolärer Verschattungen mit Aerobronchogrammen gesehen werden. Diese finden sich vor allem bei den kaudalen Arterien. Im Blutbild können eine Linksverschiebung oder Thrombozytopenie vorliegen.

Zur Therapie einer pulmonären Thrombembolie gehören strenge Käfigruhe und die Gabe von Glukokortikoiden (Prednisolon, initial 1-2 mg/kg/Tag, dann langsam reduzieren), um die Entzündung zu reduzieren. Die zusätzliche Gabe von Sauerstoff wird empfohlen, um einer Hypoxie induzierten pulmonären Vasokonstriktion vorzubeugen. Ebenso kann die Gabe von Bronchodilatoren (Aminophyllin 10 mg/kg/8h p.o., im., iv. oder Theophyllin 9 mg/kg/6-8h

p.o.), Infusionen (vorsichtig!, bei Anzeichen für kardiovaskulären Schock) und Antitussiva sinnvoll sein.

Mikrofilarizide Therapie

Ivermectin und Milbemycin werden zur mikrofilariziden Therapie verwendet. Mit einer mikrofilariziden Therapie wird ca. 3 bis 4 Wochen nach einer adultiziden Therapie begonnen. Das rasche Absterben einer großen Zahl Mikrofilarien innerhalb von 3 bis 8 Stunden (gelegentlich bis zu 12 Stunden) nach der ersten Medikamentenapplikation kann zu systemischen Symptomen wie Lethargie, Inappetenz, Salivation, Würgen, Abkoten, Blässe und Tachykardie führen. Nomalerweise sind diese Nebenwirkungen mild, jedoch kann es bei Hunden mit vielen zirkulierenden Mikrofilarien gelegentlich zu einem Kreislaufzusamenbruch kommen, der gut auf die Gabe von Glukokortikoiden (Prednisolonnatriumsukzinat 10 mg/kg oder Dexamethason 1 mg/kg iv.) und intravenöse Infusionstherapie (80 ml/kg über 2 Stunden) reagiert, wenn sofort mit einer Therapie begonnen wird. Es wird empfohlen, Tiere, die mit Markoliden behandelt werden, für ca. 8 bis 12 Stunden gut zu beobachten. Ein zusätzlicher Effekt beider Medikamente ist, dass sie erneute Infektionen mit Dirofilarien verhindern.

Ivermectin wird einmalig in einer Dosis von 0,05 mg/kg (50 µg/kg) verabreicht. Diese Dosierung ist höher als die präventive. Diese Dosis ist auch bei Collies sicher anzuwenden.

Die Standarddosierung von Milbemycin (0,5-1 mg/kg) zur Prävention ist eine Alternative zur Gabe von Ivermectin. Die Therapie kann bei jedem Medikament alle 2 Wochen wiederholt werden, bis keine Mikrofilarien mehr nachzuweisen sind. Meist genügen eine oder zwei Dosen.

Moxidectin und Selamectin wirken ebenfalls mikrofilarizid, aber es gibt noch keine ausreichende klinische Erfahrung mit diesen Medikamenten.

Prävention

Für alle Hunde in endemischen Gebieten wird eine Herzwurmprophylaxe empfohlen. Momentan sind verschiedene Medikamente zur Herzwurmprophylaxe auf dem Markt: die Avermectine (Ivermectin, Selamectin) und die Milbemycine (Milbemycinoxim, Moxidectin).

Ivermectin verhindert bereits ab Dosen von 6 bis 12 µg/kg monatlich eine Infektion mit Herzwürmern und kann auch bei Collies sicher angewandt werden. Obwohl diese geringen Dosen die Reifung von L_3 und L_4 verhindern, beeinträchtigen sie die Makrofilarien nicht. Ivermectin kann auch Hunden gegeben werden, die nicht frei von Mikrofilarien sind, obwohl der Hersteller dies nicht empfiehlt. Es ist komplett wirksam gegen Infektionen 2 bis 3 Monate und teilweise effektiv gegen Infektionen 4 Monate vor Gabe des Medikaments. Milbemycinoxim ist ebenso zur Prävention von Dirofilariose wie auch zur Kontrolle von Hakenwurminfektionen effektiv. Eine Dosierung von 0,5 bis 1 mg/kg alle 30 Tage reicht aus, um den Hund vor Infektionen mit Larven von *Dirofilaria immitis* zu schützen, wenn die Infektion vor weniger als 2 bis 3 Monaten stattgefunden hat. Es ist nicht gegen adulte Dirofilarien wirksam. Es besteht keine Kontraindikation zum Einsatz bei Collies. Dieses Medikament wird nicht als mikrofilarizid vermarktet, da es bei einer kleinen Anzahl von Hunden mit einer hochgradigen Mikrofilariämie zu Schock-ähnlichen Reaktionen kam. Es scheint keinen Einfluss auf die Reproduktion zu besitzen. Es wird auch eine Kombination von Milbemycinoxim und Lufenuron als Prävention für Hunde vor Herzwürmern, Flöhen, Rund-, Haken- und Peitschenwürmern.

Selamectin verhindert sehr effektiv Infektionen mit Dirofilarien, tötet adulte Flöhe, verhindert das Schlüpfen von Flohlarven aus ihren Eiern und kontrolliert sowohl beim Hund als auch bei der Katze Ohrmilbenbefall. Selamectin wird topisch zwischen den Schulterblättern auf die Haut aufgebracht. Die empfohlene Dosierung sind 6 mg/kg. Moxidectin ist ebenfalls ein sicheres und effektives Mittel zur monatlichen Herzwurmprophylaxe. Die empfohlene Mindestdosierung sind 3 µg/kg bei mindestens 8 Wochen alten Hunden.