

Die Ivermectin-Empfindlichkeit beim Collie steht in Zusammenhang mit einem genetischen Defekt in der Blut-Hirn-Schranke.

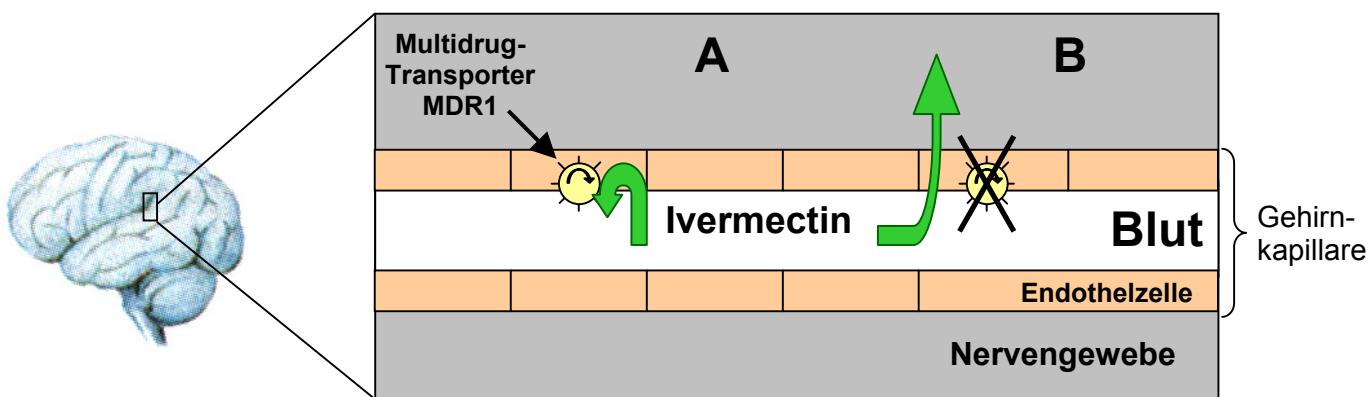
Informationen für Hundebesitzer und Tierärzte

Der „Ivermectin-empfindliche Collie“

In den zurückliegenden 20 Jahren sind zahlreiche wissenschaftliche Veröffentlichungen erschienen, in welchen über eine auffallende Überempfindlichkeit mancher Collies gegenüber dem Antiparasitikum Ivermectin berichtet wurde [1-4]. Die betroffenen Tiere zeigten gravierende neurotoxische Effekte bereits bei einer Dosierung von 100-150 µg/kg Körpergewicht, welche sich in Form von Bewegungs- und Koordinationsstörungen, Zittern, Benommenheit, Erbrechen, Desorientiertheit, Pupillenerweiterung und vermehrtem Speichelfluss äußerten [1-2]. Ab einer oralen Dosis von 200 µg/kg Körpergewicht kann es zu komatösen Zuständen und sogar zum Tod des Tieres kommen [3-5]. Für diese Subpopulation wurde in der Literatur der Begriff „Ivermectin-empfindlicher Collie“ geprägt. Bemerkenswert ist dabei, dass andere Collies und auch andere Hunderassen eine orale Ivermectin Gabe von 2000 µg/kg ohne klinische Zeichen einer Vergiftung vertragen [1,4,6]. Der genetische Hintergrund dieser unterschiedlichen Ivermectin-Empfindlichkeit war bisher völlig unbekannt und wird erst seit etwa drei Jahren von Gruppen in den USA (Washington), Frankreich (Toulouse) und Deutschland (Gießen) untersucht.

Was bewirkt ein Defekt in der Blut-Hirn-Schranke ?

An der Grenze zwischen Blutgefäßen und dem Nervengewebe stellt der sogenannte MDR1-Transporter (Multidrug-Resistenz) eine Schutzbarriere für das Gehirn dar. Er ist ein Teil der dort vorhandenen funktionellen Blut-Hirn-Schranke.



Auswirkung eines intakten (A) und defekten (B) MDR1-Transporters auf den Übertritt von Ivermectin in das Gehirn. Der Defekt im MDR1-Gen bei Ivermectin-empfindlichen Collies führt zu starken neurotoxischen Nebenwirkungen aufgrund einer erhöhten Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke.

Der MDR1-Transporter sitzt normalerweise auf der Oberfläche der Endothelzellen, das sind Zellen, die die Wände der Blutgefäße von innen auskleiden. An dieser Stelle sorgt er dafür, dass toxische Verbindungen und Arzneistoffe, wie das Antiparasitikum Ivermectin, in den Gehirnkapillaren zurückgehalten werden (Abbildung A). Besteht nun ein genetischer Defekt im MDR1-Gen geht diese Schutzfunktion verloren und Substanzen wie Ivermectin können ungehindert ins Nervengewebe übergehen (Abbildung B). Bei betroffenen Tieren treten daher nach der Verabreichung von Ivermectin starke neurotoxische Nebenwirkungen auf [7,8]. Aus Untersuchungen an Mäusen, bei welchen der MDR1-Transporter in der Blut-Hirn-Schranke bewusst ausgeschaltet wurde (sog. knock-out Mäuse), wissen wir, dass nicht nur Ivermectin, sondern auch zahlreiche andere Arzneistoffe bei betroffenen Tieren bis zu 90-fach mehr ins Gehirn übertreten als bei Vergleichstieren mit intakter Blut-Hirn-Schranke. Kommen diese Arzneistoffe (siehe Tabelle) in diesem Fall in Kontakt mit den Neuronen im Gehirn, treten völlig neue, unter Umständen auch lebensbedrohende neurotoxische Wirkungen auf [9].

Arzneistoffe, welche bei einem Defekt im MDR1-Gen vermehrt ins Gehirngewebe übergehen können. Von diesen Arzneistoffen kann erwartet werden, dass sie bei der Therapie von Hunden mit defektem MDR1-Gen unerwartete Nebenwirkungen zeigen. Im Falle von Ivermectin und Loperamid wurde bereits über gravierende neurotoxische Effekte nach der Therapie betroffener Hunde berichtet [9].

| Arzneistoff | Anwendung als ... |
|-------------------------------------|------------------------|
| Ivermectin | Antiparasitikum |
| Loperamid | Antidiarrhoikum |
| Digoxin | Herzwirksames Glykosid |
| Vincristin, Vinblastin, Doxorubicin | Zytostatika |
| Cyclosporin | Immunsuppressivum |
| Grepafloxacin, Sparfloxacin | Antibiotika |
| Ondansetron | Antiemetikum |
| Chinidin | Antiarrhythmikum |
| Ebastin | Antiallergikum |
| Dexamethason | Glucocorticoid |

Welche Hunderassen sind betroffen ?

Vor einigen Jahren sind die genetischen Sequenzen des MDR1 eines Beagles und eines Ivermectin-empfindlichen Collies bekannt geworden. Zwischen beiden Sequenzen zeigt sich ein kleiner, aber doch erheblicher Unterschied: Während der untersuchte Beagle einen funktionsfähigen MDR1-Transporter bilden kann, fehlen in der genetischen MDR1-Sequenz des Ivermectin-empfindlichen Collies vier Erbbausteine. Dies führt dazu, dass der MDR1-Transporter gar nicht erst gebildet wird und die Blut-Hirn-Schranke damit einen Defekt aufweist [10,11]. Allerdings tritt dieser Fall nur ein, wenn der Defekt im MDR1 sowohl von väterlicher als auch von mütterlicher Seite her vererbt wurde, und somit homozygot („reinerbig“) vorliegt.

Im Rahmen einer Studie zur Häufigkeit des MDR1-Defektes bei verschiedenen Hunderassen wurden von der Projektgruppe aus Gießen bereits über 750 Hunde aus Deutschland, Österreich und der Schweiz getestet. Ein Defekt im MDR1-Gen wurde bei folgenden Hunderassen gefunden: Collie (Kurzhaar und Langhaar Collie), Shetland Sheepdog, Australian Shepherd und Border Collie. Die größte Häufigkeit des MDR1-Defektes fanden wir bei Collies (~76%), gefolgt von Shetland Sheepdog (~58%), Australian Shepherd (~30%) und Border Collie (~1%). In einer vergleichbaren Studie in den USA wurde der MDR1-Defekt zusätzlich bei folgenden Hunderassen gefunden: English Shepherd, Longhaired Whippet, McNab, Old English Sheepdog und Silken Windhound [12].

MDR1-Defekt, was nun ?

Häufig löst die Nachricht über den Nachweis eines genetischen Defektes beim Hundebesitzer große Verunsicherung aus. Wir versuchen Sie daher, auf Grundlage der bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnisse, bestmöglich über die Konsequenzen dieses Defektes zu informieren. Über den aktuellen Stand der Forschung können Sie sich jederzeit auf der Homepage unseres Institutes informieren (<http://www.vetmed.uni-giessen.de/pharmtox/index.html>). Bei einem Testergebnis MDR1 (-/-) sollten sie Folgendes beachten:

1. Nach derzeitigem Kenntnisstand gehen wir davon aus, dass betroffene Hunde im normalen Leben keinerlei Einschränkungen zu befürchten haben. Sofern ihr Hund also gesund ist, müssen sie keine weiteren Vorsichtsmaßnahmen treffen.
2. Allerdings ist bekannt, dass die Behandlung mit bestimmten Medikamenten erhebliche Probleme bereiten kann. Dabei kann es sogar zu Todesfällen kommen. Wissenschaftlich beschrieben sind bei Hunden mit homozygotem MDR1-Defekt (-/-) Intoxikationen mit Ivermectin (ab 100 µg/kg Körpergewicht, oral) und Loperamid (140 µg/kg Körpergewicht, oral) [1-5,13].
3. Präparate aus den Substanzgruppen der Avermectine und Milbemycine, welche nicht für die Anwendung am Hund zugelassen sind, sollten nicht verwendet werden. Darunter fallen Ivermectin (z.B. Ivomec, Eqvalan, Eraquell, Virbamec, Equimax oder Optimectin), Doramectin (Dectomax), Eprinomectin (Eprinex) und Moxidectin (Cydectin, Equest).
4. Ein für den Hund geeignetes Präparat aus der Gruppe der Avermectine ist Selamectin (Stronghold), welches zur Applikation auf die Hautoberfläche mit einer Dosierung von 6-12 mg/kg Körpergewicht zugelassen ist. Die Sicherheit dieses Präparates wurde bei Ivermectin-empfindlichen Collies getestet. Dabei wurden keine klinischen Zeichen einer Intoxikation beobachtet [14,15]. Eine Überdosierung über die vom Hersteller empfohlene Dosierung hinaus (6-12 mg/kg) sollte dennoch vermieden werden. Das Präparat sollte nicht oral verabreicht werden und ist für diese Applikation auch nicht zugelassen.

5. Aus der Gruppe der Milbemycine sind zwei Präparate zur Anwendung am Hund zugelassen: Milbemax (Milbemycinoxim + Praziquantel) und Program PLUS (Milbemycinoxim + Lufenuron). Die seitens der Hersteller-Firma empfohlene Dosierung beträgt 0,5-2,5 mg (Milbemax) bzw. 0,5-1,0 mg Milbemycinoxim (Program PLUS) pro kg Körpergewicht. In einer Studie entwickelten Ivermectin-empfindliche Collies ab einer Dosierung von 5 mg/kg deutliche Zeichen unerwünschter Nebenwirkungen (Abgeschlagenheit, Bewegungs- und Koordinationsstörungen, vermehrter Speichelfluß) [16]. Aufgrund der geringen therapeutischen Breite sollte die Anwendung dieser Präparate mit großer Vorsicht erfolgen.
6. Über die weiteren in der Tabelle auf Seite 2 aufgeführten Arzneistoffe liegen noch keine wissenschaftlichen Untersuchungen über die Verträglichkeit bei Hunden mit defektem MDR1-Gen vor. Auf Grundlage von Versuchen, welche an MDR1-defekten Mäusen durchgeführt wurden, kann für diese Arzneistoffe aber auch beim Hund ein vermehrter Übertritt ins Gehirn vermutet werden, was entsprechende unerwartete Nebenwirkungen nach sich ziehen könnte.

MDR1-Defekt – Vererbung und Zucht

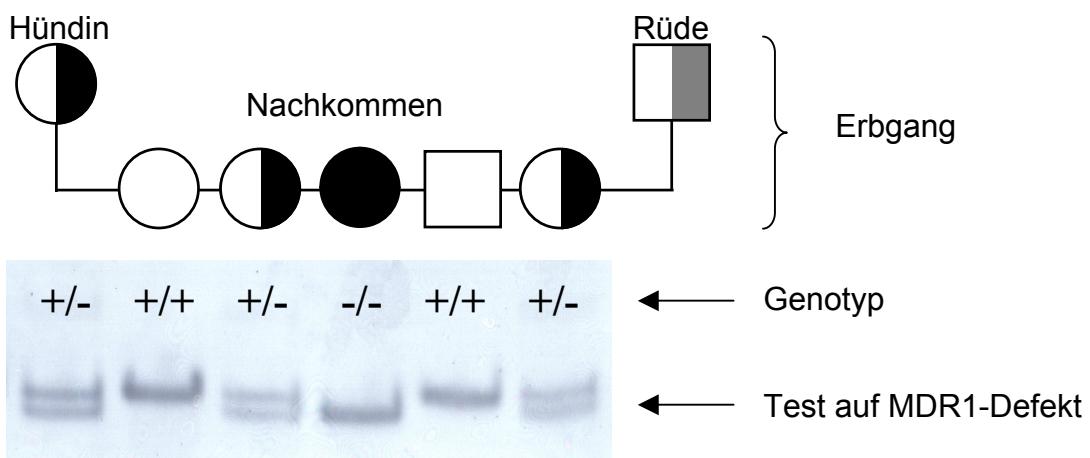
Aufgrund zahlreicher Anfragen zum Vererbungsgang und zum Umgang mit dem MDR1-Defekt bei der Zucht soll auch dieses Thema hier kurz zur Sprache kommen. Der MDR1 Genotyp eines Hundes ergibt sich aus der Kombination eines von väterlicher (+ oder -) und eines von mütterlicher Seite (+ oder -) vererbten Merkmals. „+“ steht dabei für ein intaktes MDR1 und „-“ für ein defektes MDR1-Gen.

Der Genotyp eines Nachkommens ergibt sich aus dem Genotyp der Elterntiere. Angegeben ist die theoretische Wahrscheinlichkeitsverteilung einzelner Genotypen in der Nachkommengeneration. Nur Nachkommen, welche den MDR1-Defekt von väterlicher und mütterlicher Seite erben, sind von dem Defekt betroffen (-/-).

| MDR1-Genotyp des Rüden | MDR1-Genotyp der Hündin | | |
|--------------------------|--------------------------|--|-------------------------------|
| | Nicht betroffen (+/+) | Merkmalsträger (+/-) | Betroffen (-/-) |
| Nicht betroffen (+/+) | 100 % (+/+) | 50% (+/+) 50% (+/-) | 100% (+/-) |
| Merkmalsträger (+/-) | 50% (+/+) 50% (+/-) | 25% (+/+) 50% (+/-) 25% (-/-) | 50% (+/-) 50% (-/-) |
| Betroffen (-/-) | 100% (+/-) | 50% (+/-) 50% (-/-) | 100% (-/-) |

Für den MDR1-Genotyp eines Hundes gibt es also drei verschiedene Kombinationsmöglichkeiten beider Merkmale: Nicht betroffen (+/+), Merkmalsträger (+/-) und Betroffen (-/-). Ist nun der MDR1-Genotyp zweier Zuchttiere bekannt, kann bereits eine Voraussage über die MDR1-Genotypen der Nachkommengeneration getroffen werden. Betroffene Tiere (-/-) entstehen dabei aus der Kreuzung der Genotypen „+/-“ und „+/-“ mit 25% Wahrscheinlichkeit, „+/-“ und „-/-“ mit 50% Wahrscheinlichkeit oder „-/-“ und „-/-“ mit 100% Wahrscheinlichkeit. Will man allerdings in der Zucht ausschließen, dass vom MDR1-Defekt betroffene Tiere geboren werden, müssen die Zuchttiere die Genotypen „+/+“ und „+/-“ oder „+/-“ und „+/-“ aufweisen.

Weiterhin kann man sich die Gesetze der Vererbungslehre zu Nutzen machen, um die Einkreuzung eines MDR1-Defektes in einer Zuchlinie aufzuspüren. Dazu muss der MDR1-Genotyp möglichst vieler verwandter Tiere bestimmt werden. In der hier gezeigten Abbildung wurde eine Hündin mit dem MDR1-Genotyp „+/-“ mit einem Rüden unbekannten MDR1-Genotyps gekreuzt. Unter den Nachkommen findet man zweimal den Genotyp „+/-“, einmal den Genotyp „-/-“ und zweimal den Genotyp „+/-“. Damit kann der MDR1-Genotyp des Rüden auch ohne einen genetischen Test auf „+/-“ bestimmt werden. Wie dieses Beispiel also eindrucksvoll zeigt, können auch bei der Kreuzung zweier Merkmalsträger (+/-) von dem Defekt betroffene Nachkommen mit homozygotem (-/-) Genotyp geboren werden. Die Wahrscheinlichkeit für einen solchen Fall liegt hier bei 25%.



Genotypisierung des MDR1-Defektes einer reinrassigen Collie-Familie. Aus einer Blutprobe der Hunde wurde das Erbgut isoliert und dieses gezielt auf den MDR1-Defekt getestet. In der hier gezeigten Familie sind alle möglichen Genotypen (+/+, +/- und -/-) vertreten. Kreise repräsentieren weibliche Tiere, Kästchen stehen für männliche Tiere. Eine halbe weiße Fläche repräsentiert „+“ (intaktes MDR1) und eine halbe schwarze Fläche „-“ (defektes MDR1). Der Genotyp des Rüden war unbekannt. Aus dem Vererbungsgang kann jedoch der Genotyp „+/-“ abgeleitet werden.

MDR1-Defekt – Diagnostik

Aufgrund der großen Nachfrage bieten wir den Test auf Vorliegen eines MDR1-Defektes als diagnostische Leistung unseres Institutes an. Für die Untersuchung benötigen wir **1 ml EDTA-Vollblut**, welches von einem Tierarzt abgenommen werden muss. Schicken Sie die Blutprobe in einem gepolsterten Briefumschlag an folgende Adresse:

Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Projektgruppe „MDR1-Defekt beim Collie“
MZI, Labor 636
Frankfurter Str. 107
35392 Gießen

Vermerken Sie in einem Begleitschreiben ihren Namen und ihre Anschrift sowie Name, Alter, Rasse und Geschlecht ihres Hundes. Bitte geben sie auch an, ob bei Ihrem Hund bereits eine Arzneimittelunverträglichkeit bekannt ist. Falls möglich verwenden Sie dazu bitte das **Auftragsformular** auf unserer Homepage (<http://www.vetmed.uni-giessen.de/pharmtox/index.html>).

Die Kosten für den Test belaufen sich ab 1. Januar 2006 auf 30,00 € (inkl. 16% MwSt., ohne Blutentnahme). Den Preis von 20,45 € können wir leider nur bis zum 31.12.2005 aufrecht erhalten. Das Testergebnis erhalten sie per Post bzw. e-mail innerhalb von 28 Tagen.

Telefonische Rückfragen zu Probeneingang und Probenbearbeitung sind nur dienstags und donnerstags möglich unter 0641/9938411 (Frau Leidolf).

Wissenschaftliche und medizinische Beratung: 0641/38404 (Herr Dr. Geyer).

Literatur

1. Paul AJ, Tranquilli WJ, Seward RL, Todd KS, Jr., DiPietro JA. 1987. Am J Vet Res 48:684-685.
2. Tranquilli WJ, Paul AJ, Seward RL. 1989. Am J Vet Res 50:769-770.
3. Hopper K, Aldrich J, Haskins SC. 2002. J Vet Intern Med 16:89-94.
4. Pulliam JD, Seward RL, Henry RT, Steinberg SA. 1985. Vet Med 80:33-40.
5. Vaughn DM, Simpson ST, Blagburn BL, Whitmer WL, et al. 1989. Vet Res Commun 13:47-55.
6. Campbell WC, Benz GW. 1984. J Vet Pharmacol Ther 7:1-16.
7. Schinkel AH, Wagenaar E, Mol CA, van Deemter L. 1996. J Clin Invest 97:2517-2524.
8. Schinkel AH, Smit JJ, van Tellingen O, Beijnen JH, et al. 1994. Cell 77:491-502.
9. Mizuno N, Niwa T, Yotsumoto Y, Sugiyama Y. 2003. Pharmacol Rev 55:425-461.
10. Mealey KL, Bentjen SA, Gay JM, Cantor GH. 2001. Pharmacogenetics 11:727-733.
11. Roulet A, Puel O, Gesta S, Lepage JF, et al. 2003. Eur J Pharmacol 460:85-91.
12. Neff MW, Robertson KR, Wong AK, Safra N, et al. 2004. PNAS 101:11725-11730.

13. Sartor LL, Bentjen SA, Trepanier L, Mealey KL. 2004. J Vet Intern Med 18:117-118.
14. Novotny MJ, Krautmann MJ, Ehrhart JC, Godin CS, et al. 2000. Vet Parasitol 91:377-391.
15. Bishop BF, Bruce CI, Evans NA, Goudie AC, et al. 2000. Vet Parasitol 91:163-176.
16. Tranquilli WJ, Paul AJ, Todd KS. 1991. Am J Vet Res 52:1170-1172.