

Übersicht

Bei den Hunderassen Collie, Australian Shepherd, Shetland Sheepdog, Weißer Schweizer Schäferhund, Bobtail, Wäller und Border Collie ist ein Gendefekt weit verbreitet, der zu einem vermehrten Übertritt von Arzneistoffen in das zentrale Nervensystem führt. Bei der Anwendung von Arzneistoffen wie Ivermectin, Doramectin, Moxidectin und Loperamid kommt es zu Vergiftungen, die bereits zum Tod von Colliehunden geführt haben. Da der dringende Verdacht besteht, dass dieser Gendefekt die sichere Anwendung einer Vielzahl weiterer Arzneistoffe einschränkt, ist eine vorbeugende Diagnose jedes einzelnen Hundes anzuraten. Dafür steht ein genetischer Test zur Verfügung, mit dem die Projektgruppe *MDR1-Defekt beim Collie* am Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen Britische Hütehunde sowie im Verdachtsfall auch andere Hunderassen untersucht. Die Gießener Projektgruppe hat im europäischen Raum eine führende Position in der Diagnostik dieses Gendefektes beim Hund.

Die Projektgruppe *MDR1-Defekt beim Collie* erforscht seit dem Jahr 2003 die multiple Medikamentenüberempfindlichkeit bei Britischen Hütehunden. Bisher wurden Hunde aus 30 verschiedenen Rassen und 10 Europäischen Ländern untersucht.

Ivermectin-Toxizität beim Collie

Bereits seit zwanzig Jahren ist bekannt, dass einige Hunderassen, insbesondere der Collie, eine auffallende Überempfindlichkeit gegenüber manchen Arzneistoffen (wie z.B. dem Antiparasitikum Ivermectin) zeigen [1-4]. Im Falle des Ivermectin treten dabei bereits bei einer Dosierung von 100-150 µg/kg Körpergewicht neurotoxische Symptome, wie Bewegungs- und Koordinationsstörungen, Zittern, Benommenheit, Erbrechen,

Desorientiertheit und vermehrter Speichelfluss auf [1-2]. Ab einer oralen Dosis von 200 µg/kg Körpergewicht kommt es zu komatösen Zuständen und sogar zum Tod des Tieres [3-5]. Allerdings sind nicht alle Collies von dieser Problematik betroffen und vertragen wie andere Hunderassen auch bis zu 2000 µg Ivermectin/kg Körpergewicht ohne klinische Zeichen einer Vergiftung [1,4,6]. Der genetische Hintergrund dieser individuell unterschiedlichen Ivermectin-Empfindlichkeit des Collies war bisher völlig unbekannt und wurde erst vor wenigen Jahren aufgeklärt [7,8].



Collie mit homozygotem Defekt im MDR1-Gen (MDR1^{-/-}).
Der Hund verstarb nach einer Doramectin-Vergiftung.

MDR1 und Ivermectin-Toxizität

Die Aufklärung der rassespezifischen Ivermectin-Überempfindlichkeit gelang erst auf Umwegen, als eine Knockout-Maus generiert wurde, bei welcher gezielt das sog. *mdr1a*-Gen ausgeschaltet wurde. Im Verlauf einer Milbenbehandlung des Mausbestandes mit Ivermectin kam es bei den *mdr1a*^{-/-} Knockout-Mäusen, nicht jedoch bei den heterozygoten (*mdr1a*^{+/-}) und den Wildtyp-Tieren (*mdr1a*^{+/+}), zu zahlreichen Todesfällen. Im Gehirn der *mdr1a*^{-/-} Knockout-Mäuse wurde dabei eine 87-fach höhere Ivermectin-Konzentration im Vergleich zu den *mdr1a*^{+/+} Mäusen gefunden [9]. Da auch bei einem an einer Ivermectin-Vergiftung verstorbenen Collie eine starke Anreicherung von Ivermectin im

Gehirn nachgewiesen wurde, lag die Vermutung nahe, dass Collies (entsprechend der *mdr1a*-Knockout Maus) eine Mutation im *MDR1*-Gen haben müssten [4]. Damit begann in der Veterinärmedizin eine intensive Suche nach einem Defekt im *MDR1*-Gen des Collies.



Wie der Collie sind Mäuse mit defektem *mdr1*-Gen (*mdr1*^{-/-} Knockout-Mäuse) extrem empfindlich gegenüber Ivermectin.

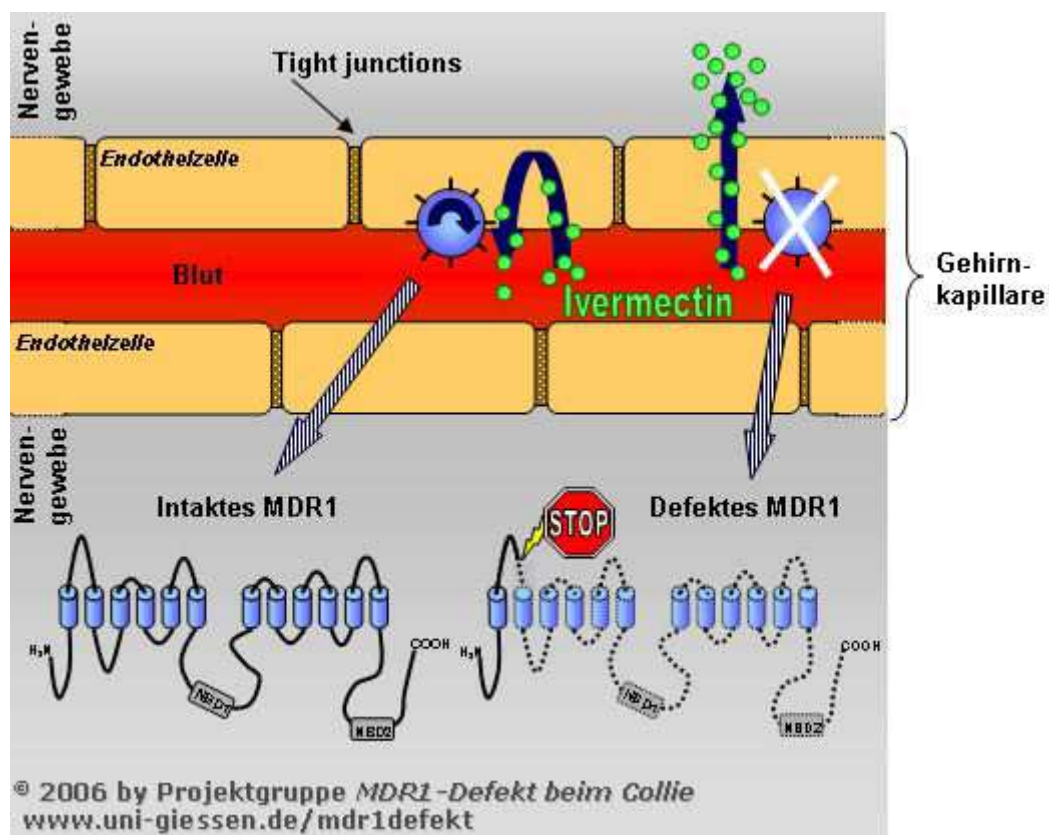
MDR1 und Pharmakokinetik

MDR1 gehört zur Familie der sog. ABC-Transporter (ATP-Binding Cassette-Transporter). Das MDR1-Protein (auch als P-Glycoprotein bezeichnet) ist ein Membranprotein, welches aus 1280 Aminosäuren besteht und mehrere intrazelluläre und extrazelluläre Schleifen besitzt. Entdeckt wurde P-Glycoprotein in den frühen 70er Jahren in Krebszellen, die gegen mehrere Zytostatika resistent waren. Für dieses Phänomen wurde der Begriff multidrug-resistance (MDR) geprägt.

Die Funktion des MDR1-Transporters in den Endothelzellen der Gehirnkapillaren an der sog. Blut-Hirn-Schranke ist in der Abbildung dargestellt. Ein aus dem Blut in die Endothelzelle eingedrungener Fremdstoff (z.B. Ivermectin) wird vom MDR1-Transporter erkannt und durch die Endothelzellmembran zurück in das Blut transportiert.

Durch diesen aktiven Transport wird der Übertritt von Fremdstoffen in das umgebende Nervengewebe blockiert. Damit schützt der MDR1-Transporter das Gehirn vor einer Überschwemmung mit potenziell schädlichen Fremdstoffen (funktionelle Blut-Hirn-Schranke).

Das MDR1-Protein ist im Körper weit verbreitet und wird neben der Blut-Hirn-Schranke auch in den Syncytiotrophoblasten der Plazenta sowie den Gefäßendothelzellen der Blut-Hoden-Schranke exprimiert. Außerdem bildet der MDR1-Transporter eine wirksame Absorptionsbarriere für Arznei- und Fremdstoffe im Darm und spielt bei der Arzneistoffausscheidung in Leber und Niere eine bedeutende Rolle. Ohne ein intaktes MDR1-Protein kommt es bei einer Vielzahl von Arzneistoffen zu einer regelrechten Überladung des Organismus mit der entsprechenden Substanz.

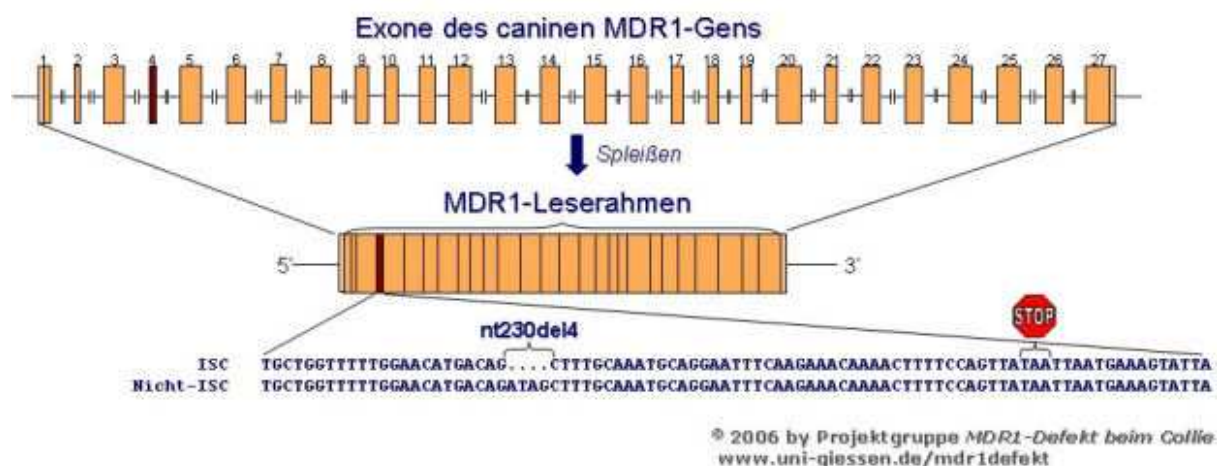


Schematische Darstellung der Blut-Hirn-Schranke. Ein intakter MDR1-Transporter schleust das in die Endothelzellen eingedrungene Ivermectin

wieder zurück in das Blut. Ein defektes MDR1-Gen bildet keinen funktionellen MDR1-Transporter mehr und Ivermectin kann ungehindert in das Nervengewebe übertreten. NBD = Nucleotide binding domain.

MDR1-Mutation beim Collie

Vor einigen Jahren sind die genetischen Sequenzen des MDR1 eines Beagles und eines Ivermectin-sensitiven Collies bekannt geworden [7,8]. Zwischen beiden Sequenzen zeigt sich ein kleiner, aber entscheidender Unterschied: Während der untersuchte Beagle einen funktionsfähigen MDR1-Transporter bilden kann, fehlen in der genetischen MDR1-Sequenz des Ivermectin-sensitiven Collies vier Erbbausteine. Dies führt dazu, dass die Synthese des MDR1-Proteins bereits nach ca. 10% des Leserahmens abbricht. Allerdings tritt dieser Fall nur ein, wenn der Defekt im MDR1-Gen sowohl von väterlicher als auch von mütterlicher Seite her vererbt wurde und somit homozygot (reinerbig) vorliegt. Aufgrund seiner Lokalisation im Leserahmen für das MDR1-Protein wird der Defekt als nt230(del4) MDR1-Mutation bezeichnet [10].



Bei dem MDR1-Defekt des Ivermectin-sensitiven Collies (ISC) handelt es sich um eine Deletion von 4-Basenpaaren (nt230del4) in Exon 4 des caninen MDR1-Gens. Diese Mutation führt zu einer Verschiebung des Leserahmens und einem vorzeitigen Abbrechen (STOP) der Proteinsynthese.

Welche Rassen sind betroffen ?

Im Rahmen einer Studie zur Häufigkeit des MDR1-Defektes bei verschiedenen Hunderassen wurden von der Projektgruppe aus Gießen Hunde aus 30 verschiedenen Rassen und 10 Europäischen Ländern getestet. Der Defekt im MDR1-Gen wurde bei folgenden Hunderassen gefunden: Collie (Kurzhaar und Langhaar), Shetland Sheepdog, Australian Shepherd, Weißer Schweizer Schäferhund, Wäller, Bobtail und Border Collie. Die [12] größte Häufigkeit des homozygot betroffenen MDR1-/- Genotyps fanden wir bei Collie (33%), Shetland Sheepdog (5,7%), Australian Shepherd (6,9%), Weißer Schweizer Schäferhund (2,3%) und Border Collie (0,3%). Nur heterozygot von diesem Defekt betroffen sind Wäller und Old English Sheepdog [11]. In beiden Rassen muß jedoch auch mit dem Auftreten einer homozygoten MDR1-/- Mutation gerechnet werden. Bisher haben wir die nt230(del4) Mutation nicht beim Bearded Collie nachgewiesen, allerdings läßt die geringe Probenzahl noch keine endgültige Bewertung dieser Rasse zu. In einer vergleichbaren Studie aus den USA wurde der MDR1-Defekt zusätzlich bei folgenden Hunderassen gefunden: English Shepherd, Longhaired Whippet, McNab und Silken Windhound [13].

Rasse	Allel (%)	MDR1-Genotyp (%)		
	MDR1 (-)	MDR1 (++)	MDR1 (+/-)	MDR1 (-/-)
Collie ^{1,2}	54.6	23.9	43.1	33.0
Longhaired Whippet ²	41.6	32.6	51.7	15.7
Shetland Sheepdog ^{1,2}	30.0	45.7	48.6	5.7
Australian Shepherd ^{1,2}	19.5	67.9	25.2	6.9
Wäller ¹	18.5	62.9	37.1	0
Silken Windhound ²	17.9	65.5	33.3	1.2
McNab ²	17.1	68.6	28.6	2.8
Weißer Schweizer Schäferhund ³	13.0	76.2	21.5	2.3
English Shepherd ²	7.1	85.7	14.3	0
Old English Sheepdog ^{1,2}	6.3	87.5	12.5	0
Border Collie ¹	0.6	99.1	0.6	0.3

© 2007 Projektgruppe MDR1-Defekt beim Collie

www.vetmed.uni-giessen.de/pharmtox

Häufigkeit der nt230 (del4) MDR1-Mutation bei verschiedenen Hunderassen:

1 Geyer et al., 2005; Nett et al., 2004; 3 Geyer et al., 2007

Was ist beim Genotyp MDR1+/+ zu beachten

Bei dem weitaus größten Teil aller von uns untersuchten Britischen Hütehunde wurde kein Defekt im MDR1-Gen nachgewiesen. Diese Tiere verfügen also über ein intaktes MDR1-Transportsystem. Für die Arzneimitteltherapie müssen daher keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden. Allerdings sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Nebenwirkungen) aufgrund anderer Ursachen (z.B. Allergien) auch bei dem MDR1+/+ Genotyp nicht ausgeschlossen.

Was ist beim Genotyp MDR1+/- zu beachten

Hunde, bei welchen ein heterozygoter MDR1+/- Genotyp nachgewiesen wird, sind Merkmalsträger für den MDR1-Defekt und können diesen an ihre Nachkommen weitervererben. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Nebenwirkungen) aufgrund des MDR1+/- Genotyps sind jedoch eher unwahrscheinlich, lassen sich aber nicht zweifelsfrei ausschließen.

Was ist beim Genotyp MDR1-/- zu beachten

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn für einen Hund der Genotyp MDR1-/- bestimmt wurde. In diesem Fall fehlt ein funktionsfähiges MDR1-Transportsystem in allen Geweben. Nach derzeitigem Kenntnisstand gehen wir davon aus, dass diese Hunde im normalen Leben keine Einschränkungen zu befürchten haben. Über eine erhöhte Anfälligkeit dieser Hunde für die Entwicklung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen oder einer Beeinträchtigung der Freisetzung und Organverteilung von Steroidhormonen kann derzeit nur spekuliert werden. Allerdings ist bekannt, dass die Behandlung mit bestimmten Medikamenten erhebliche Probleme bereiten kann. Diese teilen wir in 3 Kategorien ein.

Problematische Arzneistoffe beim Genotyp MDR1-/-

Kategorie 1 Wissenschaftlich belegt bei Hunden mit homozygotem MDR1-/- Genotyp sind Intoxikationen mit Ivermectin, Doramectin, Moxidectin und Loperamid [1-5,10,14]. Daher dürfen Präparate mit diesen Wirkstoffen, welche nicht ausdrücklich für die Anwendung am Hund zugelassen sind, nicht verwendet werden. Darunter fallen folgende Antiparasitika aus der Stoffklasse der makrozyklischen Laktone: die Ivermectin-Präparate Diapec®, Ecomectin®, Equimax®, Eqvalan®, Ivomec®, Noromectin®, Paramectin®, Qualimec®, Sumex® und Virbamec®; das Doramectin-Präparat Dectomax® und die Moxidectin-Präparate Cydectin® und Equest®. Darüberhinaus sollten die für den Hund zugelassenen Präparate aus dieser Stoffklasse nicht abweichend von ihrer zugelassenen Applikationsform verwendet werden. Dies gilt insbesondere für die orale Verabreichung der Präparate Stronghold® (Selamectin) und Advocate® (Moxidectin und Imidacloprid).

Kategorie 2 Für zahlreiche weitere Arzneistoffe wurde eine Interaktion mit dem MDR1-Transportsystem mit Hilfe von *in vitro* (z.B. Zellkulturen) und/oder *in vivo* Tiermodellen bestätigt. Diese Arzneistoffe sollten nur unter gründlicher Nutzen-Risiko-Abwägung und unter Beachtung der pharmakokinetischen Besonderheiten des MDR1-/- Genotyps angewendet werden. Durch das Fehlen eines funktionsfähigen MDR1-Transporters kommt es insbesondere zu einer Zunahme der oralen Bioverfügbarkeit, bei gleichzeitiger verminderter Ausscheidung über Leber und Niere. Dadurch kann es leicht zu einer „unbewussten“ Überdosierung der entsprechenden Arzneistoffe kommen. Zusätzlich ist die Gewebepenetration lipophiler Arzneistoffe durch die Gefäßendothelien der Blut-Hirn-Schranke und der Blut-Hoden-Schranke erhöht. Insgesamt können dadurch vermehrt neurotoxische, nephrotoxische und hepatotoxische Effekte bei der Arzneitherapie auftreten. Eine

Genotyp-basierte Dosierung wäre bei Hunden mit MDR1-/- Genotyp wünschenswert, ist aber bisher für keines der problematischen Arzneistoffe etabliert.

Kategorie 3 Nur für sehr wenige Arzneistoffe wurde bisher die Sicherheit der Therapie auch bei Ivermectin-sensitiven Collies bzw. bei Hunden mit homozygotem MDR1-Defekt untersucht und bestätigt. Dazu zählen insbesondere drei für den Hund zugelassene Präparate aus der Gruppe der makrozyklischen Laktone: das Selamectin-Präparat Stronghold®, das Milbemycinoxim-Präparat Milbemax® und das Moxidectin-Präparat Advocate®.

Selamectin gehört wie Ivermectin zu der Gruppe der Avermectine. Diese werden zur Bekämpfung von Endo- und Ektoparasiten therapeutisch eingesetzt. Das Selamectin-Präparat Stronghold® ist für den Hund zugelassen und wird mit einer Dosierung von 6-12 mg/kg Körpergewicht eingesetzt. Die Applikation muss dabei auf die Hautoberfläche erfolgen (sog. spot-on Applikation). Die Sicherheit dieses Präparates wurde bei Ivermectin-sensitiven Collies getestet. Dabei wurden keine klinischen Zeichen einer Intoxikation beobachtet [15,16]. 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.

Milbemycinoxim ist kombiniert mit dem Wirkstoff Praziquantel in dem Präparat Milbemax® enthalten. Die seitens der Hersteller-Firma empfohlene Dosierung beträgt 0,5-2,5 mg Milbemycinoxim pro kg Körpergewicht per oral. In einer Studie entwickelten Ivermectin-sensitive Collies ab einer Dosierung von 5 mg/kg deutliche Zeichen unerwünschter Nebenwirkungen (Abgeschlagenheit, Bewegungs- und Koordinationsstörungen, vermehrter Speichelfluß) [17]. Aufgrund der geringen

therapeutischen Breite sollte die Anwendung dieses Präparates mit großer Vorsicht erfolgen.

Moxidectin ist kombiniert mit dem Wirkstoff Imidacloprid in dem Präparat Advocate® enthalten. Je nach Gewicht des Hundes liegt die empfohlene Dosierung bei 2,5-6,25 mg Moxidectin und 10-25 mg Imidacloprid pro kg Körpergewicht für die topische spot-on Applikation. Ivermectin-sensitive Collies vertragen bis zu einem 5-fachen dieser Dosierung ohne klinische Zeichen einer Intoxikation. Allerdings kam es bei oraler Verabreichung von nur 40% der für die topische Applikation zugelassenen Dosierung zu schweren neurologischen Störungen [18]. Eine orale Aufnahme des Präparates muss daher vermieden werden.

Kategorie 1	<p>Ivermectin-Präparate: Diapec®, Ecomectin®, Equimax®, Eqvalan®, Ivomec®, Noromectin®, Paramectin®, Qualimec®, Sumex®, Virbamec®</p> <p>Doramectin-Präparat: Dectomax®</p> <p>Moxidectin-Präparate: Cydectin® und Equest®</p> <p>Beachte: Stronghold® (Wirkstoff Selamectin), Advocate® (Wirkstoff Moxidectin) und Milbemax® (Wirkstoff Milbemycinoxim) nicht abweichend von der zugelassenen Applikationsform und Dosierung verwenden (s.u.).</p> <p>Loperamid-Präparat: Imodium®</p>
Kategorie 2	<p>Zytostatika: Vinblastin, Doxorubicin, Paclitaxel, Docetaxel, Methotrexat, u.a.</p> <p>Immunsuppressiva: Cyclosporin A</p> <p>Herzglykoside: Digoxin, Methyldigoxin, u.a.</p> <p>Opioide: Morphin (ggf. auch andere Opioide wie z.B. Fentanyl)</p> <p>Antiarrhythmika: Verapamil, Diltiazem, Chinidin</p> <p>Antiemetika: Ondansetron, Domperidon</p>
Kategorie 3	<p>Stronghold® (Wirkstoff Selamectin): sicher mit 6-12 mg/kg Körpergewicht bei topischer Applikation (spot-on).</p> <p>Milbemax® (Wirkstoffe Milbemycinoxim und Praziquantel): sicher mit 0,5-2,5 mg Milbemycinoxim pro kg Körpergewicht bei oraler Applikation.</p> <p>Advocate® (Wirkstoffe Moxidectin und Imidacloprid): Sicher mit 2,5-6,25 mg Moxidectin und 10-25 mg Imidacloprid pro kg Körpergewicht bei topischer Applikation (spot-on).</p>

MDR1-Defekt: Vererbung und Zucht

Aufgrund der o.a. Probleme in der Arzneitherapie von Hunden mit dem Genotyp MDR1-/- sowie einem erhöhten Risiko einer Intoxikation mit makrozyklischen Laktonen empfehlen wir, den Gendefekt MDR1 nt230(del4) in der Zucht betroffener Hunderassen zu berücksichtigen. Dabei muss insbesondere bei den stark betroffenen Rassen, wie dem Collie, eine langfristig angelegte Zuchtstrategie verfolgt werden.