

Der MDR1-Defekt bei Britischen Hütehunden bedingt eine multiple Medikamentenüberempfindlichkeit

[Home](#)

[Übersicht](#)

[Ivermectin-Toxizität beim Collie](#)

[MDR1 und Ivermectin-Toxizität](#)

[MDR1 und Pharmakokinetik](#)

[MDR1-Mutation beim Collie](#)

[Betroffene Rassen](#)

[Was ist bei den Genotypen zu beachten](#)
MDR1+/+ MDR1+/- MDR1-/-

[Vererbung und Zucht](#)

[Diagnostik](#)
Auftragsformular PDF

[Literatur](#)

[Publikationen aus der Gießener Projektgruppe](#)

[Seminare und Schulungen](#)

[Vigilanzsystem:](#)
Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Narkosen

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 und die Behandlung mit bestimmten Medikamenten kann erhebliche Probleme bereiten (s.u.). Unabhängig von der multiplen Arzneistoffüberempfindlichkeit wissen wir heute, dass es bei MDR1-/- Hunden zu einer Fehlsteuerung endokriner Regelkreise kommt. Dies äußert sich in erniedrigten basalen Cortisolspiegeln und führt unter Umständen zu einer verminderten Stresstoleranz betroffener Hunde. Des Weiteren mehren sich die Hinweise, dass MDR1-/- Hunde eine erhöhte Anfälligkeit für die Entwicklung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen aufweisen. Klinische Studien zur Untersuchung dieser Problembereiche werden in den nächsten Jahren erwartet.

Problematische Arzneistoffe beim Genotyp MDR1-/-

Kategorie 1 Wissenschaftlich belegt bei Hunden mit homozygotem MDR1-/- Genotyp sind Intoxikationen mit Ivermectin, Doramectin, Moxidectin und Loperamid (Imodium®) [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 für die meisten dieser problematischen Arzneistoffe aber bisher noch nicht etabliert. Für die Arzneistoffe Acepromazin und Butorphanol kann aber auf Grundlage klinischer Erfahrungen eine Dosisreduktion um 30-50% empfohlen werden. Des Weiteren stellt die Tumorthherapie bei MDR1-/- Hunden ein grundsätzliches Problem dar, sofern Zytostatika in der Therapie eingesetzt werden sollen.

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

© 2006 by Projektgruppe MDR1-Defekt beim Collie
www.uni-giessen.de/mdr1defekt

« »

© 2006 by Projektgruppe MDR1-Defekt beim Collie, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Fachbereich Veterinärmedizin, Justus-Liebig-Universität Gießen, Frankfurter Str. 107, 35392 Gießen, Germany.

Telefon: +49 641 99 38411; Fax: +49 641 99 38419.

[Infos, Korrekturen und Anregungen](#)

[Haftungsausschluss](#)