

# Ivermektinfølsomhed hos danske Collies og Border Collies

Anvendelse af ivermektin i terapeutiske doser til hunde medfører i visse tilfælde neurologiske bivirkninger. Der er tale om en idiosynkrasi, der benævnes ivermektinfølsomhed, og som primært er beskrevet hos hyrdehunderacer, herunder især Collies

[ Michaela E. C. Treschow<sup>1</sup>  
og Merete Fredholm<sup>2</sup> ]

<sup>1</sup> Dyrlæge, Køge Dyreklinik

<sup>2</sup> Professor, Institut for Basal  
Husdyr- og Veterinærviden-  
skab, KU LIFE

Problemstillingen vedrørende anvendelse af ivermektin inden for hyrdehunderacer findes nævnt i litteraturen første gang i 1983 (1). Symptomerne på ivermektinfølsomhed er centralnervøse (CNS) forstyrrelser som bl.a. ptyalisme, mydriasis og nedsat bevidsthedsniveau, der i værste fald resulterer i en komatøs tilstand (2-4). Prognosis quo ad restitutionem completam er god, når der institueres symptomatisk og støttende terapi (3, 4).

To uafhængige studier har for nylig vist, at baggrunden for ivermektinfølsomhed er en deletionsmutation på 4 basepar i det canine multidrug resistance gen, også benævnt MDR1. Deletionsmutationen forårsager et frame-shift, som medfører, at genproduktet, P-glykoprotein, bliver nonfunktionelt, idet det er markant kortere end den normale variant af proteinet (5, 6). P-glykoprotein fungerer som transportmolekyle og er udtrykt i væv, som udgør vigtige barrieresteder i organismen: Tarmepitel, lever, proksimale nyretubuli og ikke mindst blod-hjernebarrieren (7).

Ekspressionen i blod-hjernebarrieren er afgørende for, at hunden kan tåle ivermektin i terapeutiske doser. P-glykoprotein transporterer således aktivt ivermektin fra hjernevævet tilbage til blodbanen,

hvorved opkoncentrering i CNS forhindres (8).

Hunde, der er ivermektinfølsomme, er homozygote for deletionsmutationen i MDR1 og har dermed en absolut mangel på funktionelt P-glykoprotein. I disse hunde kan bivirkninger udvikles allerede ved en enkelt dosis på 100-150 µg/kg ivermektin peroralt eller subkutant (5). Der er indikation for, at følsomheden nedarves intermedieret. Dette medfører, at heterozygoter ligeledes er i risiko for toksicitet blot ved lidt højere ivermektindoser end de hunde, der er homozygote for mutationen. Især hvis de behandles med daglige doser gennem en længere periode. Forklaringen er en relativ mangel på P-glykoprotein (9, 10). Således er det kun hunde med genotypen homozygot vildtype, der med sikkerhed kan behandles med ivermektin. Den muterede allel er blevet påvist hos flere hyrdehunderacer og desuden hos to mynderacer, Langhåret Whippet og Silken Windhound (11).

## Makrocycliske laktoner

Avermektiner og milbemyciner er kemisk tæt beslægtede stoffer, der alle er makrocycliske laktoner. Ivermektin tilhører avermektinerne tillige med doramektin og selamektin. Milbemycinerne består af stoffer som milbemycin oxim og moxidektin. Stofferne har et bredt anvendelsesområde, idet de er aktive over for arthropoder og nematoder (12). De makrocycliske laktoners toksiske virkning i hunde skyldes en påvirkning af GABA<sub>A</sub>-receptorer i CNS (13). Dette er relevant viden, når den symptomatiske terapi i tilfælde af ivermektinfølsomhed skal overvejes. Ben-

zodiazepiner og barbiturater virker således også via GABA<sub>A</sub>-receptorerne, hvilket gør dem kontraindicerede som følge af risikoen for at forstærke CNS-depressionen forårsaget af ivermektin (4, 14).

Eliminationshalveringstiden for de makrocycliske laktoner tælles i dage, hvorved der sker akkumulering af stofferne i kroppen ved gentagne, daglige behandlinger. Dermed øges risikoen for toksicitet. Den terapeutiske sikkerhedsmargin for en enkelt behandling med ivermektin er mindst 3 hos ikke-følsomme hunde, men nærmer sig 1 ved daglig behandling i ugevis (se nedenfor) (15, 16). Derfor bør der generelt være god overvågning af patienter, der skal gennemgå sådanne behandlingsprotokoller, og dosis bør optrappes gradvist.

## Terapeutisk sikkerhedsmargin i ivermektinfølsomme hunde

Som udtryk for sikkerheden ved anvendelse af et givent stof bruges den terapeutiske sikkerhedsmargin (17):

$$\text{Terapeutisk sikkerhedsmargin} = \frac{\text{Dosis (toksisk)}_{\min}}{\text{Dosis (terapeutisk)}_{\max}}$$

Den terapeutiske sikkerhedsmargin ønskes generelt så bred som mulig.

Ivermektinfølsomme hunde bør, foruden ivermektin, ikke behandles med doramektin og sandsynligvis heller ikke milbemycin oxim, idet den terapeutiske sikkerhedsmargin ligger lige omkring eller under 1. Gentagen, topikal behandling med selamektin og moxidektin har derimod en terapeutisk sikkerhedsmargin på



henholdsvis minimum 2,5 og 5 (18). Begge stoffer kan dermed anvendes i ivermektinfølsomme hunde.

Ved oralt indtag af moxidektin er der et markant fald i den terapeutiske sikkerhedsmargen, hvilket er væsentligt at erindre fx ved topikal behandling af flere Collies i samme husstand. I sådanne tilfælde er det vigtigt at undgå hundenes indbyrdes slikken på applikationsstedet.

### P-glykoprotein

Genproduktet af MDR1, P-glykoprotein, er som nævnt et transportmolekyle. Molekylet har en lang liste af substrater foruden ivermektin (19). Det betyder, at mange stoffers farmakokinetik og -dynamik vil være forandret i hunde med mutation i MDR1. For nuværende er der dokumentation for, at substraterne i Tabel 1 er påvirket i en sådan grad, at anvendelsen kan få uheldige konsekvenser for hunden (5, 20-23). Listen bliver muligvis længere i fremtiden, når der er sket mere forskning på området.

Ivermektin er den eneste makrocycliske

<b>Antiparasitært stof</b>
Ivermektin
<b>Hjerteglykosid</b>
Digoxin
<b>Antidiarrémiddel</b>
Loperamid
<b>Cytostatika</b>
Doxorubicin
Vinkristin
Vinblastin

Tabel 1. Oversigt over P-glykoproteinsubstrater der har givet anledning til idiosyncrasi ved anvendelse i hunde med mutation i MDR1.

laktone, der vides at være P-glykoproteinsubstrat. Der er således ikke beskrevet studier, der viser, hvorvidt de øvrige makrocycliske laktone er substrater eller ej. Doramektin og milbemycin oxim bør imidlertid undgås i ivermektinfølsomme hunde, da der foreligger dokumentation for den før omtalte smalle terapeutiske sikkerhedsmargen for disse stoffer.

Generelt vil mutation i MDR1 bevir-

ke, at substraterne kan ophobes i plasma og især i CNS hos hundene, idet eliminationen vil være nedsat (8, 24). Plasma- og CNS-koncentrationen vil derfor være højere end normalt, selvom stoffet indgives i den terapeutiske dosis. Dermed er risikoen for bivirkninger øget. For de listede cytostatika er der endvidere den interessante betragtning, at anvendelsen i hunde med mutation i MDR1 sandsynligvis giver længere remissionstid (22). Dette forhold beror på, at tumorcellers resistens over for kemoterapeutika bl.a. er forårsaget af en øget ekspresion af P-glykoprotein (25). I disse hunde vil denne ekspresion ikke være til stede, og stofferne vil derfor være mere virksomme.

Knoglemarvsceller har imidlertid også ekspresion af P-glykoprotein, hvilket beskytter dem mod de cytostatika, der er substrater. Denne mekanisme vil ligeledes være væk i hundene resulterende i knoglemarvssuppression ved behandling (26, 27).

### Undersøgelse af forekomsten af ivermektinfølsomhed

I efteråret 2006 blev der udført en undersøgelse af mutationens forekomst blandt danske Collies og Border Collies. Der blev taget udgangspunkt i Dansk Kennel Klubs opgørelser over stambogsregistrerede hunde fra de to racer i perioden 1997 til ultimo november 2005. De deltagende hunde blev udvalgt ud fra kriteriet om at have en bred repræsentation af det genetiske materiale inden for hver af de to racer. Udvalgte hunde var derfor ubeslægtede til og med andet led. ➤



I alt blev der undersøgt henholdsvis 11 Collies og 23 Border Collies.

Genotypning blev foretaget ud fra en indsendt blodprøve fra hver hund. DNA fra blodlegemerne blev oprenset og amplificeret ved PCR-teknik. PCR-produktet blev efterfølgende analyseret og fortolket til hundens genotype.

Foruden de to hyrdehunderacer blev også 8 Greyhounds og 3 Skotske Hjortehunde undersøgt, idet den muterede allel, som nævnt indledningsvist (11), er fundet i et par mynderacer. De undersøgte mynderhunde var dog ikke tilfældigt udvalgt og kan derfor ikke betragtes som værende repræsentative for racerne.

### Resultater

Mutationen blev ikke påvist i de 23 Border Collies. Alle havde genotypen homozygot normal. Derimod var der følgende genotypefordeling blandt de 11 Collies: 5 homozygote for mutationen og 6 heterozygoter. Allelfrekvensen for den mutante allel blev derpå udregnet til 0,7.

Resultaterne stemmer overens med flere udenlandske studier (11, 28-31), hvilket er forventeligt, eftersom hundevlen foregår på tværs af landegrænser. Alle undersøgte Greyhounds og Skotske Hjortehunde havde genotypen homozygot normal.

### Diskussion

Stikprøvestørrelsen på 11 Collies er i underkanten af, hvad der havde været ønskeligt mht. den statistiske sikkerhed på

den beregnede allelfrekvens. Resultatet viser dog, at allelfrekvensen for den muterede allel blandt Collies er høj, nøjagtig som i andre lande. Det betyder, at den fornuftigste strategi er at fastholde princippet om, at ivermektin skal undgås i denne race. Set i et større perspektiv vil det være u hensigtsmæssigt at forsøge at avle mutationen ud af racen, da dette vil give for stor indsænkning af den genetiske variation.

Mutationen har endvidere ingen direkte sundhedsmæssig konsekvens for den enkelte hund på samme måde som fx hoftedysplasi. En høj allelfrekvens betyder yderligere, at en evt. genotypning med stor sandsynlighed vil vise, at hunden ikke kan tåle behandling med ivermektin. Af samme årsag kan det svare sig i første omgang at forsøge behandling med alternative stoffer, der godt kan anvendes til ivermektinfølsomme hunde. Her tænkes på selamektin og moxidektin.

Til trods for at mutationen ikke blev påvist i de undersøgte Border Collies, kan det ikke udelukkes, at mutationen forekommer i racen med en meget lav allelfrekvens. I langt de fleste tilfælde vil anvendelsen af ivermektin dog være uproblematisk. Det vil imidlertid være fornuftigt stadig at udvise forsigtighed, bivirkningernes sværhedsgrad taget i betragtning. Som for Collies eksisterer der alternativer til ivermektin, som kan anvendes uanset genotype. I øvrigt er genotypning en realistisk mulighed forud

for anvendelsen af ivermektin (eller et af de øvrige substrater listet i tabel 1) til Border Collies, specielt fordi resultatet i de fleste tilfælde vil vise, at hunden godt kan tåle behandlingen. Alternativt kan dosis gradvist optrappes fra 100 µg/kg ivermektin til den terapeutiske, mens der observeres for bivirkninger. Såfremt Border Collie klubben vælger at fokusere på den mutante allel i avlsarbejdet, kan den elimineres fra populationen i løbet af få generationer.

De undersøgte Greyhounds og Skotske Hjortehunde bar ikke den muterede allel som indikation for lav eller ingen forekomst af mutationen i disse racer. Da der imidlertid kun er undersøgt få hunde, der ikke kan anses for at være repræsentative for hele racen, er det dog vanskeligt at generalisere til hele den danske population.

### Konklusion

Ivermektinfølsomhed er resultatet af en deletionsmutation i canin MDR1. Både heterozygoter og hunde, der er homozygote for deletionsmutationen, er i risiko ved behandling med ivermektin. Mutationen har desuden betydning ved anvendelse af flere stoffer foruden ivermektin. Således bør stofferne listet i tabel 1 undgås i hunde, der vides eller mistænkes for at være ivermektinfølsomme. Imidlertid eksisterer der alternative stoffer, som kan anvendes uanset hundens genotype. Ivermektinfølsomme hunde kan således tåle topikal behandling med selamektin og moxidektin. De øvrige makrocycliske laktoner bør undgås.

Genotypning for MDR1 kan anvendes til at klarlægge, om en given hund kan tåle behandling med fx ivermektin. Dette vil kunne svare sig i Border Collies, hvor størstedelen af hundene må forventes ikke at have mutation i MDR1. Det skal erindres, at genotypen ikke har betydning for hundens sundhed generelt. Den har udelukkende betydning i de tilfælde, hvor hunden får en lidelse, der kræver behandling med et P-glykoproteinsubstrat.

## Kilder

1. Seward, R.L. (1983): Reactions in dogs given ivermectin. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Vol. 183(5), p. 493.
2. Paul, A.J., W.J. Tranquilli, R.L. Seward, K.S. Todd & J.A. DiPietro (1987): Clinical observations in Collies given ivermectin orally. *American Journal of Veterinary Research*. Vol. 48(4), pp. 684-685.
3. Heit, J.E., W.J. Tranquilli, A.J. Parker, A.J. Paul & D. Sisson (1989): Clinical Management of Ivermectin Overdose in a Collie Dog. *Companion Animal Practice*. Vol. 19(1), pp. 3-7.
4. Hopper, K., J. Aldrich & S.C. Haskins (2002): Ivermectin Toxicity in 17 Collies. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Vol. 16, pp. 89-94.
5. Mealey, K.L., S.A. Bentjen, J.M. Gay & G.H. Cantor (2001): Ivermectin sensitivity in collies is associated with a deletion mutation of the *mdr1* gene. *Pharmacogenetics*. Vol. 11, pp. 727-733.
6. Roulet, A., O. Puel, S. Gesta, J.-F. Lepage, M. Drag, M. Soll, M. Alvinerie & T. Pineau (2003): MDR1-deficient genotype in Collie dogs hypersensitive to the P-glycoprotein substrate ivermectin. *European Journal of Pharmacology*. Vol. 460, pp. 85-91.
7. Thiebaut, F., T. Tsuruo, H. Hamada, M.M. Gottesman, I. Pastan & M.C. Willingham (1987): Cellular localization of the multidrug-resistance gene product P-glycoprotein in normal human tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. Vol. 84, pp. 7735-7738.
8. Schinkel, A.H., J.J.M. Smit, O. van Tellingen, J.H. Beijnen, E. Wagenaar, L. van Deemter, C.A.A.M. Mol, M.A. van der Valk, E.C. Robanus-Maandag, H.P.J. te Riele, A.J.M. Berns & P. Borst (1994): Disruption of the Mouse *mdr1a* P-Glycoprotein Gene Leads to a Deficiency in the Blood-Brain Barrier and to Increased Sensitivity to Drugs. *Cell*. Vol. 77, pp. 491-502.
9. Umbenhauer, D.R., G.R. Lankas, T.R. Pippert, L.D. Wise, M.E. Cartwright, S.J. Hall & C.M. Beare (1997): Identification of a P-Glycoprotein-Deficient Subpopulation in the CF-1 Mouse Strain Using a Restriction Fragment Length Polymorphism. *Toxicology and Applied Pharmacology*. Vol. 146, pp. 88-94.
10. Mealey, K.L. (2004): Therapeutic implications of the MDR-1 gene. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Vol. 27, pp. 257-264.
11. Neff, M.W., K.R. Robertson, A.K. Wong, N. Safra, K.W. Broman, M. Slatkin, K.L. Mealey & N.C. Pedersen (2004): Breed distribution and history of canine *mdr1*-Δ, a pharmacogenetic mutation that marks the emergence of breeds from the collie lineage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. Vol. 101(32), pp. 11725-11730.
12. Reinemeyer, C.R. & C.H. Courtney (2001): Antinematodal Drugs. I: H.R. Adams (ed.) (2001): *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Ottende udgave. Iowa State Press, Iowa, USA, pp. 963-973.
13. Dawson, G.R., K.A. Wafford, A. Smith, G.R. Marshall, P.J. Bayley, J.M. Schaeffer, P.T. Meinke & R.M. McKernan (2000): Anticonvulsant and Adverse Effect of Avermectin Analogs in Mice Are Mediated through the  $\gamma$ -Aminobutyric Acid A Receptor. *The Journal of Pharmacology and Therapeutics*. Vol. 295(3), pp. 1051-1060.
14. Snowden, N.J., C.V. Helyar, S.R. Platt & J. Penderis (2006): Clinical presentation and management of moxidectin toxicity in two dogs. *Journal of Small Animal Practice*. Vol. 47, pp. 620-624.
15. Pulliam, J.D. & J.M. Preston (1989): Safety of Ivermectin in Target Animals. I: W.C. Campbell (ed.) (1989): *Ivermectin and Abamectin*. Springer-Verlag New York Inc., USA, pp. 157-161.
16. Ristic, Z., L. Medleau, M. Paradis & N. E. White-Weithers (1995): Ivermectin for treatment of generalized demodicosis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Vol. 207(10), pp. 1308-1310.
17. Novotny, M.J. (2001): *Pharmacodynamics: Mechanisms of Drug Action*. I: H.R. Adams (ed.) (2001): *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Ottende udgave. Iowa State Press, Iowa, USA, pp. 9-14.
18. Treschow, M.E.C. (2006): Farmakogenetisk studie af Ivermektinfølsomhed med fokus på den danske population af Collies og Border Collies. *Veterinært Speciale*. Den Kgl. Veterinær- og Landbohøjskole.
19. Marzolini, C., E. Paus, T. Buclin & R.B. Kim (2004): Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): Recent advances and clinical relevance. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. Vol. 75, pp. 13-33.
20. Pulliam, J.D., R.L. Seward, R.T. Henry & S.A. Steinberg (1985): Investigating ivermectin toxicity in Collies. *Veterinary Medicine*. Vol. 80, pp. 33-40.
21. Hugnet, C., J.L. Cadore, F. Buronfosse, X. Pineau, T. Mathet & P.J. Bery (1996): Loperamid Poisoning in the Dog. *Veterinary and Human Toxicology*. Vol. 38(1), pp. 31-33.
22. Mealey, K.L., N.C. Northrup & S.A. Bentjen (2003): Increased toxicity of P-glycoprotein-substrate chemotherapeutic agents in a dog with the MDR1 deletion mutation associated with ivermectin sensitivity. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Vol. 223(10), pp. 1453-1455.
23. Henik, R.A., H.B. Kellum, S.A. Bentjen & K.L. Mealey (2006): Digoxin and Mexiletine Sensitivity in a Collie with the MDR1 Mutation. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Vol. 20, pp. 415-417.
24. Schinkel, A.H., E. Wagenaar, L. van Deemter, C.A.A.M. Mol & P. Borst (1995): Absence of the *mdr1a* P-Glycoprotein in Mice Affects Tissue Distribution and Pharmacokinetics of Dexamethasone, Digoxin, and Cyclosporin A. *The Journal of Clinical Investigation*. Vol. 96, pp. 1698-1705.
25. Declèves, X., O. Chappey, B. Boval, E. Niel & J.-M. Scherrmann (1998): P-Glycoprotein Is More Effective at Limiting Uptake than Inducing Efflux of Colchicine and Vinblastine in HL-60 Cells. *Pharmaceutical Research*. Vol. 15(5), pp. 712-718.
26. Drach, D., S. Zhao, J. Drach, R. Mahadevia, C. Gattringer, H. Huber & M. Andreeff (1992): Subpopulations of Normal Peripheral Blood and Bone Marrow Cells Express a Functional Multidrug Resistant Phenotype. *Blood*. Vol. 80(11), pp. 2729-2734.
27. Schinkel, A.H., U. Mayer, E. Wagenaar, C.A.A.M. Mol, L. van Deemter, J.J.M. Smit, M.A. van der Valk, A.C. Voordouw, H. Spits, O. van Tellingen, J.M.J.M. Zijlmans, W.E. Fibbe & P. Borst (1997): Normal viability and altered pharmacokinetics in mice lacking *mdr1*-type (drug-transporting) P-glycoproteins. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. Vol. 94, pp. 4028-4033.
28. Mealey, K.L., S.A. Bentjen & D.K. Waiting (2002): Frequency of the mutant MDR1 allele associated with ivermectin sensitivity in a sample population of Collies from the northwestern United States. *American Journal of Veterinary Research*. Vol. 63(4), pp. 479-481.
29. Mealey, K.M., K.A. Munyard & S.A. Bentjen (2005): Frequency of the mutant MDR1 allele associated with multidrug sensitivity in a sample of herding breed dogs living in Australia. *Veterinary Parasitology*. Vol. 131, pp. 193-196.
30. Hugnet, C., S.A. Bentjen & K.L. Mealey (2004): Frequency of the mutant MDR1 allele associated with multidrug sensitivity in a sample of collies from France. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Vol. 27, pp. 227-229.
31. Geyer, J., B. Döring, J.R. Godoy, R. Leidolf, A. Moritz & E. Petzinger (2005b): Frequency of the nt230 (del4) MDR1 mutation in Collies and related dog breeds in Germany. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Vol. 28, pp. 545-551. ■