

Ivermectinvergiftung beim Hund – Fallbericht und Literaturübersicht

(von Martin Pehle, Guben)

Zusammenfassung

Es wird von einem dreijährigen Weimaraner berichtet, der ein Ivermectinpräparat für Pferde in einer Dosis von 4 mg/kg KM p.o. aufgenommen hatte. Durch schnelles Eingreifen war es möglich, das Ivermectin nahezu vollständig aus dem Magen zu entfernen, so daß der Hund keine Symptome einer Ivermectinvergiftung entwickelte.

Die Pathomechanismen, die Symptome und die Behandlung der Ivermectinintoxikation sowie die Besonderheiten des MDR1-Gendefekts werden in der Literaturübersicht eingehend erörtert.

Der Fall

Der dreijährige kastrierte Weimaranerrüde des Autors öffnete in einem unbeobachteten Moment eine Packung Eraquell^R Tabs 20 mg für Pferde (Virbac). In einer Packung befinden sich 8 Tabletten, von denen eine 20 mg Ivermectin enthält. Als dem Hund die Schachtel abgenommen wurde, waren 2 Tabletten noch unversehrt in der Packung. Die übrigen 6 fehlten.

Es mußte also davon ausgegangen werden, daß der Rüde 6 x 20 mg, mithin 120 mg Ivermectin aufgenommen hatte. Zu diesem Zeitpunkt wog der Hund 30 kg. Er hatte also 4,0 mg Ivermectin pro kg KM gefressen. Da bereits ab einer Dosis von 2,5 mg/kg KM mit Vergiftungserscheinungen gerechnet werden muß (siehe unten), war das vordringliche Ziel der Behandlung, das Ivermectin möglichst schnell aus dem Magen zu entfernen.

Dazu erhielt er ca. 15 min nach der Aufnahme der Tabletten 0,1 mg/kg KM Apomorphinhydrochlorid (APOMORPHINHYDROCHLORID-LÖSUNG 0,5%, WDT) s.c. Im bald darauf hervorgebrachten Erbrochenen fanden sich reichlich zerkaute Tablettenbestandteile.

Zur Sicherheit erfolgte eine telefonische Rücksprache mit dem Institut für Veterinärpharmakologie und –toxikologie der Vetsuisse-Fakultät der Universität Zürich (www.clinitox.ch). Dort erteilte man den Rat, eine Magenspülung vorzunehmen, weil durch provoziertes Erbrechen der Magen nicht vollständig entleert würde.

Um die Magenspülung vornehmen zu können, wurde der Patient mit 0,025 mg/kg KM Medetomedin (Cepetor^R KH, cp-pharma) und 0,67 mg/kg KM Diazepam (Faustan^R, TEMMLER

PHARMA) i.v. narkotisiert. Er wurde in Brust-Bauch-Lage leicht schräg mit dem Kopf nach unten gelagert. Die Magenspülung erfolgte über eine Schlundsonde mit lauwarmem Leitungswasser und förderte noch einmal eine größere Menge zerkauter Tablettenbestandteile zu Tage. Der Magen wurde gespült, bis im Rücklauf nur noch klares Wasser aus der Schlundsonde kam. Danach wurde Medetomedin mit 0,125 mg/kg KM Atipamezol (ANTISEDAN^R, Pfizer) antagonisiert.

Der Hund erwachte und erholte sich, ohne Symptome einer Ivermectinvergiftung zu entwickeln. Da es sich um den Familienhund des Autors handelte, erfolgte die weitere Beobachtung praktisch rund um die Uhr zu Hause. Es wurden regelmäßig klinische Allgemeinuntersuchungen vorgenommen, die jedoch keine Auffälligkeiten erbrachten.

Literaturübersicht – Einleitung

Ivermectin ist ein Endectocid aus der Gruppe der makrocyclischen Lactone. In dieser Gruppe finden sich auch antibakterielle Macrolide und fungistatische makrocyclische Polyene. Derivate von makrocyclischen Lactonen werden als Pestizide im Pflanzenbau verwendet (Campbell et al., 1983; Burg et al., 1979). Die Avermectine, zu denen Ivermectin im engeren Sinne gehört, sind natürliche Stoffwechselprodukte von *Streptomyces avermitilis*. Dies ist ein in Japan vorkommender Bodenpilz (Campbell und Benz, 1984; Burg et al., 1979). 1975 wurden die Avermectine entdeckt und 1981 in die antiparasitäre Therapie in der Veterinärmedizin eingeführt (Campbell und Benz, 1984).

Ivermectin ist ein teilsynthetisches Avermectin bestehend zu 80% aus 22, 23-Dihydro-Avermectin B_{1a} und 20% 22, 23-Dihydro-Avermectin B_{1b}. Avermectine zeichnen sich durch ein sehr breites Wirkspektrum gegen Endo- und Ektoparasiten aus. So umfasst es *in vivo* adulte Parasiten und die meisten Larvenstadien von allen wichtigen Magen-Darm-Nematoden und Lungenwürmern. Dazu gehören auch extraintestinale Stadien. Außerdem wirken Avermectine gegen Magen- und Hauthabronematose, Magen- und Hautdasseln, Läuse und Räude milben (Campbell et al., 1983; Campbell, 1981). Unwirksam sind Avermectine gegen Protozoen, Cestoden und Trematoden. Ihnen fehlt die Gammaaminobuttersäure (GABA) als Neurotransmitter (Campbell et al., 1983).

Avermectine bewirken eine langanhaltende GABA-Freisetzung (Pong et al., 1980). Außerdem wirken sie über die Stimulation zelleinwärts gerichteter Chloridströme. Dies führt zu einer Hyperpolarisation und dadurch zu einer funktionellen Paralyse (Pong und Wang, 1982). Die gleichen Chloridkanäle, die von den Avermectinen offen gehalten werden, werden auch von GABA und Glycin gesteuert. Um die Chloridkanäle von Vertebraten zu stimulieren, wird eine 100fach höhere Konzentration von Avermectinen benötigt, als für die Stimulation von Invertebraten-Chloridkanälen. Dieser Umstand und eine effiziente, wenn intakte, Blut-Hirn-

Schranke für Avermectine tragen zur selektiven Toxizität für Parasiten und damit zur hohen therapeutischen Breite der Avermectine bei (*Frey und Löscher, 2002*).

Das lipophile Ivermectin wird enteral oder aus subkutanen Depots rasch und beinahe vollständig resorbiert. Etwa vier Stunden nach oraler Aufnahme sind maximale Plasmakonzentrationen erreicht. Wie auf Grund der lipophilen Eigenschaften zu erwarten, finden sich besonders hohe und langanhaltende Wirkstoffspiegel im Fett und in der Leber. Die Halbwertszeit des Ivermectins ist tierartlich unterschiedlich und reicht von einem halben Tag beim Schwein bis zu drei Tagen beim Rind. Die Ausscheidung erfolgt zu 98% über den Kot. Da der Wirkstoff kaum metabolisiert und noch wirksam ist, wirft die Anwendung bei Weidetieren eine Reihe von Umweltschutzproblemen auf. Es wurden Halbwertszeiten in der Außenwelt von bis zu 240 Tagen festgestellt. Die Zersetzung des Dungs behandelter Tiere wird verzögert (*Fisher und Mrozik, 1992; Campbell, 1985; Campbell et al., 1983*).

Ivermectin ist, mit gewissen Einschränkungen, für die Behandlung von Rindern, Schweinen, Schafen und Pferden in Deutschland zugelassen. In den USA besteht eine Zulassung zur Herzwurmprophylaxe beim Hund, allerdings nur in niedriger Dosierung. In Deutschland gibt es eine solche Zulassung nicht (*Frey und Löscher, 2002*).

Ivermectintoxizität und MDR1-Gen

Wie bereits erwähnt, bewirkt Ivermectin die Öffnung von Chloridkanälen. Dies scheint über eine direkte Wirkung des Ivermectins auf den Chloridkanal auch ohne GABA zu funktionieren (*Trailovic und Nedeljkovic, 2011*). Diese Wirkung wird wahrscheinlich durch eine eigenständige Bindungsstelle am GABA-Rezeptor-Komplex vermittelt. Außerdem wird die präsynaptische Freisetzung von GABA, die Affinität des GABA-Rezeptors für GABA und die Affinität der Bindungsstelle für Benzodiazepine am GABA-Rezeptor-Komplex erhöht (*Pong und Wang, 1982*).

Eine Untersuchung an Ratten läßt einen sehr komplexen Wirkmechanismus des Ivermectins vermuten. Die durch Ivermectin verursachte ZNS-Depression bei den Ratten war nicht dosisabhängig. Daraus kann man schließen, daß ein Zusammenspiel mehrerer Stoffe und Rezeptoren für die Wirkung des Ivermectins im Säugerhirn verantwortlich ist. Möglicherweise stimuliert Ivermectin in geringen Dosen die Freisetzung von GABA und bindet in hohen Dosen an spezifischen Stellen im GABA_A-Rezeptor-Komplex (*Trailovic und Nedeljkovic, 2011*). Aber die Wirkung auf den GABA_A-Rezeptor kann nicht die alleinige Ursache für die ZNS-Depression sein, denn der potente GABA_A-Rezeptor-Antagonist Picrotoxin wirkt nur sehr eingeschränkt bei einer Ivermectinintoxikation (*Sivine et al., 1985; Berninghaus, 1986*). Mit Ivermectin können durch Strychnin ausgelöste Konvulsionen unterbrochen werden. Dieser Effekt ist dosisabhängig und begründet die vermutete Wirkung auf glycingesteuerte Chloridkanäle (*Trailovic und Varagic, 2007*). Die Wirkung von Ivermectin

im Rattenhirn ist vergleichbar mit der Wirkung von Benzodiazepinen. Wie diese potenziert es die Wirkung von Barbituraten. Dieser Effekt der Potenzierung läßt sich mit Flumazenil aufheben. Flumazenil ist ein spezifischer Antagonist der Benzodiazepin-Bindungsstellen am GABA_A-Rezeptor-Komplex (*Trailovic und Nedeljkovic, 2011*). Flumazenil antagonisiert auch die antikonvulsive Wirkung von Ivermectin (*Trailovic und Varagic, 2007*). Die Ergebnisse dieser Studie an Ratten lassen vermuten, daß die Potenzierung der Barbituratwirkung durch eine Interaktion mit den spezifischen Bindungsstellen für Benzodiazepine am GABA_A-Rezeptor verursacht wird (*Trailovic und Nedeljkovic, 2011*).

GABA kommt bei den mit Ivermectin behandelbaren Parasiten als Neurotransmitter in den peripheren Nerven und im Bereich der neuromuskulären Endplatte vor. Bei Säugern gibt es GABA_A-Rezeptoren nur im ZNS. Das erklärt, warum Intoxikationen mit Ivermectin mit einer starken ZNS-Symptomatik verlaufen (*Turner und Schaeffer, 1989*).

Beim MDR1 (neuere Nomenklatur ABCB1) homozygot intakten Genotyp bildet das vom MDR1-Gen (multi-drug-resistance) kodierte P-Glykoprotein den entscheidenden Teil der Blut-Hirn-Schranke. P-Glykoprotein hat ein Molekulargewicht von 170 kD. Es ist eine ATP-abhängige Transmembranproteinpumpe und ist in die Apikalmembran der Endothelzellen der Gehirnkapillaren eingelagert. Es transportiert große hydrophobe Moleküle, wie Ivermectin, Doxorubicin, Cyclosporin oder Digoxin aus der Endothelzelle in das Lumen der Kapillare (*Tsuij, 1998; van Asperen et al., 1997*). Dadurch wird die Ivermectin-Konzentration im Gehirn niedrig gehalten. Im Gehirn von MDR1^{+/+}-Tieren sorgt P-Glykoprotein für eine ZNS-Konzentration des Ivermectins von unter 10% der Plasmakonzentration (*Chiu und Lu, 1989; Pulliam et al., 1985*).

Durch die Mutation des MDR1-Gens (homozygoter MDR1-Defekt, MDR1^{-/-}) - es handelt sich um eine Frame-Shift-Deletion von 4 Basenpaaren (nt230[del4] Mutation) - kommt es zu einem vorzeitigen Abbruch der Proteinsynthese. Es wird ein verkürztes, funktionsloses P-Glykoprotein gebildet (*Roulet et al., 2003; Mealey et al., 2001*). Dadurch unterbleibt der Auswärtstransport von Ivermectin. Es kommt zu einer Anreicherung der lipophilen Substanz im Gehirn mit deutlich höheren Konzentrationen als im Plasma (*Pulliam et al., 1985*). Jedoch scheint nicht nur die oben beschriebene Frame-Shift-Deletion zu einem insuffizienten P-Glykoprotein zu führen. Auch eine Insertionsmutation in einem anderen Abschnitt des Gens führt zu Ivermectinempfindlichkeit (*Han et al., 2010*).

Collies mit heterozygotem Genotyp (MDR1^{+/-}) reagieren nicht empfindlich auf Ivermectin in einer Dosierung von 120 µg/kg KM per os (*Mealey et al., 2001*). Sie könnten aber auf Dosen höher als 120 µg/kg KM reagieren, v.a. wenn das Ivermectin täglich verabreicht wird (*Mealey, 2008*). Der Nachweis eines Zusammenhanges subchronischer Symptome von Neurotoxizität infolge einer Ivermectinbehandlung (180 bis 600 µg/kg KM) mit dem heterozygoten Genotyp gelang nicht. Von 24 Hunden, die Zeichen einer Neurotoxizität entwickelten, war nur einer heterozygot. Alle anderen waren homozygot MDR1-positiv. Daß sie trotzdem Symptome einer Ivermectinintoxikation zeigten, muß andere Ursachen gehabt

haben (*Bissonnette et al., 2009*). Milbemycinoxim, ebenfalls ein makrozyklisches Lacton, löst bei MDR1-heterozygoten Hunden in einer Dosis von 1,0 bis 2,2 mg/kg KM keine Neurotoxizität aus. MDR1-negative Hunde können eine Ataxie entwickeln (*Barbet et al., 2009*).

Eine Untersuchung aus dem Jahr 2004 beschäftigt sich mit der Zuchtgeschichte des Collies. Die Autoren kommen dabei zu dem Ergebnis, daß alle Träger des MDR1-Gendefekts von einem Collie abstammen, der im 19. Jahrhundert, vor dem Beginn der Zuchtbuchaufzeichnungen, im Vereinigten Königreich lebte (*Neff et al., 2004*). Daher verwundert es nicht, daß auch in Deutschland der Collie mit einem Anteil von 33% der Population der mit Abstand häufigste Träger des Defekts ist. Ihm folgen der Australian Shepherd (6,9%), der Shetland Sheepdog (5,7%), Old English Sheepdog, der Border Collie, der Wäller und der Bearded Collie. Beim Wäller und beim Old English Sheepdog gibt es eine größere Anzahl heterozygoter Tiere (*Geyer et al., 2005*).

Von den im Labor für klinische Diagnostik (Laboklin) in Bad Kissingen untersuchten Hunden waren 33% der Langhaarcollies homozygot MDR1-negativ. Dann folgte die Gruppe „Collie-unbestimmt“ (26%), Kurzhaarcollies (17%), Longhaired Whippet (12,5%), Shetland Sheepdog (7,7%) und Australian Shepherd (5,6%). Bei den Bearded Collies fand sich kein homozygot negatives Tier. Nur 2,7% waren heterozygot. Von der Rasse American Collie waren alle Tiere Träger der Mutation, 60% homozygot und 40% heterozygot (*Laboklin, 2009*).

Aus den USA liegen Daten von 5368 Hunden vor. Von diesen Tieren wurden zwischen 2004 und 2007 DNA-Proben auf den MDR1-Genotyp untersucht. Mit Ausnahme des Deutschen Schäferhundes waren alle reinrassigen Träger der MDR1-Mutation (homozygot oder heterozygot) englische Hütehunde oder Rassen, in welche engl. Hütehunde eingekreuzt wurden. Andere Rassehunde, wie Labrador Retriever (18 Proben), Skye Terrier (79), Boxer (15), Golden Retriever (22) oder andere konnten nicht als Träger der Mutation identifiziert werden, obwohl mit 659 Proben eine nicht geringe Zahl untersucht wurde. Interessant ist das Ergebnis des Bearded Collie, der zu den englischen Hütehunden zählt. Von den 189 Proben, die untersucht wurden, waren alle vom MDR1-Wildtyp. Der Collie ist in dieser Studie mit 35% homozygoten und 42% heterozygoten Trägern der Mutation vertreten. Ihm folgt auch hier der Australian Shepherd (10%/37%). Beim Longhaired Whippet waren 14 von 24 Tieren (58%) Träger des heterozygoten Genotyps, beim Silken Windhound waren es 5 von 16. Bei beiden Rassen fand sich kein homozygot verändertes Tier. Der Shetland Sheepdog taucht mit 47 heterozygoten und einem homozygot MDR1-negativen Tier auf. 448 Proben dieser Rasse wurden untersucht. Erstmals wurden in dieser Studie Deutsche Schäferhunde mit MDR1-Gendefekt gefunden. Von 166 untersuchten Proben waren 14 (8%) vom heterozygoten und 3 (2%) vom homozygot-negativen Genotyp. Zwei von den 3 MDR1^{-/-}-Trägern waren Weiße Deutsche Schäferhunde. Der dritte Hund hatte einen Weißen Deutschen Schäferhund als Vorfahren. Die heterozygoten Deutschen Schäferhunde hatten alle mindestens einen Weißen Deutschen Schäferhund unter den Eltern oder Großeltern.

Unter den 238 untersuchten Mischlingen fanden sich 7 (3%) homozygot und 19 (8%) heterozygot MDR1-negative Hunde. Interessanterweise hatten viele dieser Hunde keine Merkmale, die auf eine Verwandtschaft zu englischen Hütehunden hindeuteten (*Mealey und Meurs, 2008*).

Durch genetische Untersuchungen an 219 Weißen Schweizer Schäferhunden wurden fünf als homozygote und 47 als heterozygote Träger der MDR1-Mutation identifiziert. Der Weiße Schweizer Schäferhund ist mit dem Deutschen Schäferhund verwandt (*Geyer et al., 2007*).

Ein homozygot MDR1-positiver Genotyp erschwert eine Intoxikation mit Ivermectin, macht sie aber nicht unmöglich. Während orale Einzeldosen von 2,0 mg/kg KM vertragen wurden, traten ab Dosen von 2,5 mg/kg KM erste Vergiftungserscheinungen auf (*Campbell und Benz, 1984*). Diese verstärkten sich mit der Erhöhung der Dosis. Bei gesunden Hunden wurde eine LD₅₀ von 80 mg/kg KM gefunden (*Lankas und Gorden, 1989; Campbell und Benz, 1984*).

Bei Hunden vom MDR1^{-/-}-Genotyp führen wesentlich niedrigere Ivermectinkonzentrationen zu deutlich schwereren Vergiftungserscheinungen. Eine Dosis von 50 – 60 µg/kg KM wird von diesen Tieren vertragen. Die LD₅₀ für diese Hunde liegt bei 150 – 200 µg/kg KM per os (*Fassler et al., 1991; Paul et al., 1987, Pulliam et al., 1985*).

Vorgeschlagen werden Ivermectin-Dosierungen von 50 - 300 µg/kg KM p.o. oder s.c. für nichtempfindliche Hunde. Beschriebene Indikationen sind der Befall mit Mikrofilarien (bis zu 50 µg/kg KM), Sarkoptes-Milben und *Otodectes cynotis* (300 µg/kg KM p.o. oder s.c. einmal wöchentlich für 2 Wochen) (*Plumb, 2008*). Für die Behandlung der Demodikose ist eine Dosis von 300 bis 600 µg/kg KM täglich p.o. angegeben (*Plumb, 2008; Mealey, 2008*). Einige Endoparasiten, wie *Capillaria* spp., *Oslerus osleri* u.a. können ebenfalls mit Ivermectin behandelt werden (*Plumb, 2008*). Für das in den USA zur Herzwurmprophylaxe zugelassene Präparat beträgt die Dosierung 6 µg/kg KM per os. Es wird dadurch auch von MDR1-negativen Hunden vertragen (*Merola et al., 2009; Mealey, 2008*). Auch eine Dosis von 12 bis 24 µg/kg KM gilt noch als sicher (*Löscher et al., 2010; Rumbeiha, 2009; Scott, 2009; Plumb, 2008*).

Symptome der Ivermectinvergiftung

Da Ivermectinvergiftungen nicht nur bei Collies und den o. g. Rassen auftreten können, sondern auch bei anderen Rassen, z.B. durch die Aufnahme von Pferdewurmkuren, ist es wichtig, die Symptome der Ivermectinvergiftung zu kennen.

Die Vielfalt der Symptome ist für beide Gruppen, ivermectinempfindliche und nicht empfindliche Hunde, sehr groß. Es sind aber alle Symptome von Neurotoxizität. Die wichtigsten Symptome sind Mydriasis, plötzliche Blindheit, Tremor, Ataxie, Hypersalivation, Somnolenz, Festliegen, Krämpfe und Koma. Hinzu treten können der Verlust des Pupillar-, Droh- und Blendreflexes, Wimmern oder Schreien, Hypermetrie, Erbrechen oder andere gastrointestinale Störungen, Hypo- oder Hyperthermie, Bradykardie, Tachykardie, eine

Verminderung der Atemfrequenz, Hecheln, Miosis sowie eine Verstärkung des Patellar-, Bizeps- und Gastrocnemiusreflexes.

Die Symptome sind in den Übersichten 1 und 2 zusammengefaßt.

Das früheste Symptom der Ivermectinintoxikation ist die Mydriasis. Bei MDR1-intakten Hunden tritt sie bereits bei einer Einzeldosis von 2,5 mg/kg KM p.o. auf. Nach einer 14tägigen oralen Applikation von 1 mg/kg KM oder einer einmaligen Dosis von 4,7 mg/kg KM s.c. tritt ebenfalls eine Mydriasis auf (*Pulliam und Preston, 1989; Campbell et al., 1984*). Sie kann aber auch bei wesentlich niedrigeren Dosen (0,18 – 0,60 mg/kg KM) auftreten, wenn das Ivermectin täglich über mehrere Wochen verabreicht wird (*Bissonnette et al., 2009; Kenny et al., 2008*). Die Gründe hierfür könnten in einer Akkumulation des Wirkstoffes, in der gleichzeitigen Verabreichung weiterer Substanzen, die das P-Glykoprotein beeinflussen, oder in bisher unbekanntem Mutationen des MDR1-Gens liegen (*Han et al., 2010; Bissonnette et al., 2009*).

Ein Bericht aus dem Jahr 2007 dokumentiert die Krankheitsverläufe von drei Hunden, von denen einer sicher und zwei mit hoher Wahrscheinlichkeit vom MDR1^{+/+}-Genotyp waren, die wegen akuter Sehstörungen vorgestellt wurden. Alle drei Hunde hatten unbekannte Mengen Ivermectin-Pferdepaste aufgenommen. In der neuroophthalmologischen Untersuchung zeigten diese Hunde eine Mydriasis. Lid- und Korneareflex waren auslösbar. Die Pupillenreaktion erfolgte zwar, allerdings äußerst unvollständig. Die Pupille weitete sich auch unmittelbar wieder, ohne daß der Lichtreiz unterbrochen wurde (pupillary escape). Droh- und Blendreflex waren nicht vorhanden. Einer der Hunde (MDR1^{+/+}) hatte unkontrollierte Zuckungen der Gesichtsmuskulatur und eine eingeschränkte Orientierung auf Grund des Sehverlustes. Ein vierter Patient, eine zweijährige Colliehündin (MDR1^{-/-}), zeigte das vollständige Bild einer Ivermectinvergiftung mit Apathie, Tremor, Somnolenz, Koma, starken Krämpfen und Schreianfällen. Auch sie hatte eine unbekannte Menge Ivermectin-Pferdepaste aufgenommen. Die Autoren postulieren eine maximale Mydriasis in Verbindung mit akuten Sehstörungen als oft einziges Symptom der Ivermectinintoxikation (*Linek et al., 2007*).

Mydriasis und Tremor beobachtet man bei oralen Einzeldosen von mehr als 5 mg/kg KM. Ataxien treten ab Dosen von 10 mg/kg KM auf. Im Bereich von 40 – 80 mg/kg KM fallen die Tiere ins Koma. Weitere Dosissteigerungen führen zum Tod. Diese Daten sowie die LD₅₀ von 80 mg/kg KM wurden ermittelt, indem man Gruppen von vier Hunden, je 2 Hündinnen und 2 Rüden, bildete. Diese wurden mit Ivermectin in Sesamöl in Dosierungen von 5, 10, 20, 40 und 80 mg/kg KM behandelt. Die Mydriasis erwies sich auch hier als der sensitivste Indikator. Vorkommen und Dauer der Mydriasis sind dosisabhängig (*Lankas und Gorden, 1989*).

In neueren Untersuchungen konnten Ataxie, Tremor, Koma und Tod allerdings auch schon in niedrigeren Dosen (ab 0,1 mg/kg KM, Tod ab 1,0 mg/kg KM) nachgewiesen werden, wobei

das Ivermectin hier z.T. über längere Zeiträume verabreicht wurde (*Merola et al., 2009; Bissonnette et al., 2009*).

Aus dem Jahr 2008 stammt der erste und bislang einzige Bericht über Retinopathien im Zusammenhang mit Ivermectinvergiftungen. Zwei Hunde wurden wegen plötzlicher Blindheit vorgestellt. Beide Hunde hatten eine beidseitige Mydriasis und ein reduziertes Allgemeinbefinden. Bei beiden Hunden zeigten sich bei der ophthalmologischen Untersuchung multifokale retinale Ödeme und Falten mit tiefliegenden Retinaablösungen. Die Antwort der Retina im Elektroretinogramm war bei einem der beiden Hunde erloschen, bei dem anderen vermindert (*Kenny et al., 2008*).

Ivermectinempfindliche Collies vertragen Dosen bis zu 60 µg/kg KM ohne Symptome einer Ivermectinintoxikation auszubilden (*Fassler et al., 1991*). Ab einer Dosis von 100 µg/kg KM kommt es zur Ausbildung von Mydriasis, Blindheit, Verlust des Droh- und Blendreflexes Tremor, Ataxie, Hypersalivation, Lethargie, Festliegen, Somnolenz, Koma und Vomitus (*Merola et al., 2009; Paul et al., 1987; Tranquilli et al., 1987*). Diese Symptome verstärken sich mit steigender Dosis. Zum Tod kann es bei diesen Hunden bereits ab einer Einzeldosis von 200 µg/kg KM kommen (*Pulliam et al., 1985*). Die Symptome der Vergiftung sind die gleichen, wie sie bei MDR1-positiven Hunden zu sehen sind, die mit Ivermectin in Dosen von 2,5 bis 80 mg/kg KM behandelt wurden (*Fassler et al., 1991; Paul et al., 1987; Pulliam et al., 1985*).

Von 12 Collies, die Ivermectin in einer Dosis von 200 bis 250 µg/kg KM s.c. bekommen hatten, entwickelten alle eine Ataxie und ZNS-Depression, 11 eine Bradykardie, je 10 Hypersalivation und Mydriasis, 5 einen Verlust des Drohreflexes und 4 Vomitus. Ein Hund wurde stuporös (reagierte nur auf schmerzhaft stimuli) und in Seitenlage vorgestellt. Alle 12 Hunde überlebten nach intensiver Therapie über bis zu 22 Tage. Fünf Collies, die Ivermectin in einer Dosis von über 400 µg/kg KM oral aufgenommen hatten, zeigten generalisierten Tremor, ZNS-Depression, Hypersalivation und Mydriasis. Der Krankheitsverlauf war bei diesen 5 Tieren wesentlich rasanter. Drei Hunde wurden euthanasiert. Die überlebenden zwei Hunde erholten sich und wurden innerhalb von 5 bzw. 7 Tagen nach Hause entlassen. Vier dieser insgesamt 17 Hunde bekamen eine Aspirationspneumonie, die aber nicht primär durch das Ivermectin ausgelöst wurde. Die Ursache für den unterschiedlichen Verlauf wird in der Art der Aufnahme gesehen. Ivermectin wird im Magen-Darm-Trakt schneller absorbiert als aus s.c. Depots (*Hopper et al., 2002*).

Einen weiteren Überblick über die Symptome gibt die Auswertung der AnTox-Datenbank des APCC (Animal Poison Control Center) in den USA. Das APCC gehört zur ASPCA (American Society for the Prevention of Cruelty to Animals, www.asPCA.org). Über einen Zeitraum von 7 Jahren (Januar 1998 bis April 2005) wurden hier Daten von 172 Ivermectinintoxikationen gesammelt. Davon entfielen 55 Fälle auf Hunde der Rassen mit potentiell MDR1-Defekt. Zwei dieser Hunde waren Mischlinge, 53 waren reinrassig. Es handelte sich um 24 Collies, 17 Australian Shepherds, 9 Border Collies und 3 Shetland Sheepdogs. Von den 117 anderen

Hunden waren am häufigsten die Rassen Deutscher Schäferhund (23), Labrador Retriever (8), Greyhound (7), Chihuahua (6) und Pitbull Terrier (6) vertreten. Außerdem fanden sich in dieser Gruppe je fünf Dachshunde und Jack Russel Terrier, vier Beagle und je drei Coonhounds und Shih Tzu. Die restlichen 47 Tiere gehörten zu anderen Rassen oder waren Mischlinge MDR1-Defekt-unverdächtiger Rassen. Eine Reihe von Symptomen trat in beiden Gruppen in nahezu gleicher Häufigkeit auf. Dazu gehörten Ataxie, Tremor, Lethargie und Koma. Andere Symptome wiesen dagegen eine sehr unterschiedliche Frequenz auf. So kamen Krampfanfälle und Festliegen bei den ivermectinempfindlichen Hunden deutlich häufiger vor, als bei den anderen. Die häufigsten Symptome in beiden Gruppen waren Ataxie, Lethargie, Mydriasis, Blindheit, Hypersalivation, Tremor und Festliegen. Nur in wenigen Fällen wurde von Miosis, Orientierungslosigkeit und Hecheln berichtet. Ein Hund entwickelte eine Bradykardie. Drei der ivermectinempfindlichen Tiere starben. Sie zeigten vor dem Tod Ataxien, Mydriasis und Tremor. Bei allen drei Tieren ließ sich die Ivermectindosis im Nachhinein nicht mehr ermitteln. Zwei Tiere wurden euthanasiert. Einer nachdem er 150 µg/kg KM aufgenommen hatte. Er hatte während der Behandlung Aktivkohle aspiriert. Der zweite Hund hatte Ivermectin in einer Dosis von 2,5 mg/kg KM aufgenommen. Zunächst entwickelte er eine Ataxie, einen Tremor und eine Bradykardie. Später fiel er ins Koma und wurde auf Besitzerwunsch eingeschlafert. Aus der Gruppe der potentiell nicht ivermectinempfindlichen Hunde starben zwei nach einer Dosis zwischen 1,0 und 2,5 mg/kg KM. Zwei starben nach der Aufnahme unbekannter Dosen Ivermectin. Alle zeigten ZNS-Depression, Ataxie, Mydriasis, Tremor oder Orientierungslosigkeit. Sieben dieser Hunde wurden euthanasiert, davon 3 Welpen im Alter von 4 Wochen. Sie hatten 6,25 mg Ivermectin pro kg KM aufgenommen. Von den anderen vier war die Dosis bei einem unbekannt, bei den anderen lag sie zwischen 10 und 213 mg/kg KM. In dieser Studie zeigte ein vermutlich MDR1-negativer Hund bereits Symptome bei einer Ivermectindosis unter 100 µg/kg KM. Von den vermutlich MDR1-intakten Hunden traten bei 11 Tieren Symptome nach Dosen zwischen 100 und 400 µg/kg KM auf. Weitere 20 Hunde entwickelten Symptome einer Ivermectinintoxikation nach Dosen unter 2,5 mg/KG KM (Merola et al., 2009).

Übersicht 1 - Symptome beim nicht ivermectinempfindlichen Hund:

Mydriasis:

1. 0,18 – 0,60 mg/kg KM täglich oral über mehrere Tage und Wochen (Bissonnette et al., 2009¹)
2. 0,60 mg/kg KM täglich oral über 8 Wochen (Kenny et al., 2008¹)
3. 1,0 - 2,0 mg/kg KM täglich oral über 2 Wochen (Campbell und Benz, 1984²; Pulliam und Preston, 1989²)
4. 1,0 bis über 10 mg/kg KM oral als Einzeldosis (Merola et al., 2009²)
5. 2,5 mg/kg KM oral als Einzeldosis (Campbell und Benz, 1984²; Pulliam und Preston, 1989²)

6. 2,875 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Hopkins et al., 1990²*)
7. 4,7 mg/kg KM als Einzeldosis s.c. (*Campbell und Benz, 1984²; Pulliam und Preston, 1989²*)
8. 5,0 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Campbell et al., 1983²; Lankas und Gorden, 1989²*)
9. Unbekannte orale Einzeldosis, Serum-Ivermectinkonzentration: 1040 ng/g (*Kenny et al., 2008¹*)
10. Unbekannte orale Einzeldosis (*Linek et al., 2007¹*)
11. Unbekannte orale Einzeldosis (*Merola et al., 2009²*)

Blindheit / eingeschränkte Sehfähigkeit:

1. 0,1 bis über 10 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Merola et al., 2009²*)
2. 0,30 – 0,60 mg/kg KM täglich oral über mehrere Tage und Wochen (*Bissonnette et al., 2009¹*)
3. 0,60 mg/kg KM täglich oral über 8 Wochen (*Kenny et al., 2008¹*)
4. 2,875 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Hopkins et al., 1990²*)
5. Unbekannte orale Einzeldosis, Serum-Ivermectinkonzentration: 1040 ng/g (*Kenny et al., 2008¹*)
6. Unbekannte orale Einzeldosis (*Linek et al., 2007¹*)
7. Unbekannte orale Einzeldosis (*Merola et al., 2009²*)

Pupillarreflex nicht mehr vorhanden oder eingeschränkt:

1. 0,5 mg/kg KM täglich oral über mehrere Tage und Wochen (*Bissonnette et al., 2009¹*)
2. 0,60 mg/kg KM täglich oral über 8 Wochen (*Kenny et al., 2008¹*)
3. 2,875 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Hopkins et al., 1990²*)
4. Unbekannte orale Einzeldosis, Serum-Ivermectinkonzentration: 1040 ng/g (*Kenny et al., 2008¹*)
5. Unbekannte orale Einzeldosis (*Linek et al., 2007¹*)

Droh- und/oder Blendreflex nicht mehr vorhanden:

1. 0,5 mg/kg KM täglich oral über mehrere Tage und Wochen (*Bissonnette et al., 2009¹*)
2. 0,60 mg/kg KM täglich oral über 8 Wochen (*Kenny et al., 2008¹*)
3. Unbekannte orale Einzeldosis, Serum-Ivermectinkonzentration: 1040 ng/g (*Kenny et al., 2008¹*)
4. Unbekannte orale Einzeldosis (*Linek et al., 2007¹*)

Tremor:

1. 0,1 bis über 10 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Merola et al., 2009²*)
2. 0,18 – 0,60 mg/kg KM täglich oral über mehrere Tage und Wochen (*Bissonnette et al., 2009¹*)
3. 2,0 mg/kg KM täglich oral über 2 Wochen (*Campbell und Benz, 1984²*)

4. 2,5 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Campbell und Benz, 1984²*)
5. 2,5 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Paul et al., 1987²*)
6. 5,0 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Campbell et al., 1983²; Lankas und Gorden, 1989²*)
7. 5,0 – 10 mg/kg KM oral als Einzeldosis → schwerer Tremor (*Campbell und Benz, 1984²*)
8. Unbekannte orale Einzeldosis (*Merola et al., 2009²*)

Ataxie:

1. 0,1 bis über 10 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Merola et al., 2009²*)
2. 0,18 – 0,60 mg/kg KM täglich oral über mehrere Tage und Wochen (*Bissonnette et al., 2009¹*)
3. 2,0 mg/kg KM täglich oral über 2 Wochen (*Campbell und Benz, 1984²*)
4. 2,5 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Paul et al., 1987²*)
5. 5,0 – 10 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Campbell und Benz, 1984²*)
6. Ab 10 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Lankas und Gorden, 1989²*)
7. Unbekannte orale Einzeldosis (*Merola et al., 2009²*)

Krämpfe:

1. 0,1 – 2,5 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Merola et al., 2009²*)
2. 2,875 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Hopkins et al., 1990²*)
3. 5,0 - 10 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Merola et al., 2009²*)

Salivation / Hypersalivation:

1. 0,20 – 0,60 mg/kg KM täglich oral über mehrere Tage und Wochen (*Bissonnette et al., 2009¹*)
2. 1,0 – 2,5 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Merola et al., 2009²*)
3. 2,5 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Paul et al., 1987²*)
4. 4,7 mg/kg KM als Einzeldosis s.c. (*Campbell und Benz, 1984²*)
5. Unbekannte orale Einzeldosis (*Merola et al., 2009²*)

Retinopathie:

1. 0,60 mg/kg KM täglich oral über 8 Wochen (*Kenny et al., 2008¹*)
2. Unbekannte orale Einzeldosis, Serum-Ivermectinkonzentration: 1040 ng/g (*Kenny et al., 2008¹*)

Retrobulbärneuritis:

1. Unbekannte orale Einzeldosis (*Linek et al., 2007¹*)

Starrer Blick:

1. Unbekannte orale Einzeldosis (*Linek et al., 2007¹*)

Desorientiertheit / Konfusion:

1. 0,25 – 0,6 mg/kg KM täglich oral über mehrere Tage und Wochen (*Bissonnette et al., 2009¹*)
2. 1,0 – 2,5 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Merola et al., 2009²*)
3. 2,5 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Paul et al., 1987²*)
4. Unbekannte orale Einzeldosis (*Linek et al., 2007¹*)

Lethargie:

1. 0,1 bis über 10 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Merola et al., 2009²*)
2. 0,25 – 0,6 mg/kg KM täglich oral über mehrere Tage und Wochen (*Bissonnette et al., 2009¹*)
3. Unbekannte orale Einzeldosis (*Merola et al., 2009²*)

Schwäche:

1. 0,4 – 0,6 mg/kg KM täglich oral über mehrere Tage und Wochen (*Bissonnette et al., 2009¹*)

Festliegen:

1. 1,0 – 2,5 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Merola et al., 2009²*)
2. 2,5 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Paul et al., 1987²*)
3. 2,875 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Hopkins et al., 1990²*)
4. Unbekannte orale Einzeldosis, Serum-Ivermectinkonzentration: 1040 ng/g (*Kenny et al., 2008¹*)
5. Unbekannte orale Einzeldosis (*Merola et al., 2009²*)

ZNS – Depression / Somnolenz:

1. 0,53 – 0,60 mg/kg KM täglich oral über mehrere Tage und Wochen (*Bissonnette et al., 2009¹*)
2. 1,0 – 2,5 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Merola et al., 2009²*)
3. 2,5 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Paul et al., 1987²*)
4. Unbekannte orale Einzeldosis, Serum-Ivermectinkonzentration: 1040 ng/g (*Kenny et al., 2008¹*)

Stupor:

1. 0,4 mg/kg KM täglich oral über mehrere Tage und Wochen (*Bissonnette et al., 2009¹*)

Koma:

1. 0,1 – 2,5 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Merola et al., 2009²*)

2. 40 – 80 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Lankas und Gorden, 1989²*)
3. Unbekannte orale Einzeldosis (*Merola et al., 2009²*)

Verhaltensstörungen:

1. 0,40 – 0,60 mg/kg KM täglich oral über mehrere Tage und Wochen (*Bissonnette et al., 2009¹*)

Hypermetrie / unkontrolliertes Zucken der Muskeln:

1. 0,3 mg/kg KM täglich oral über mehrere Tage und Wochen (*Bissonnette et al., 2009¹*)
2. 2,875 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Hopkins et al., 1990²*)
3. Unbekannte orale Einzeldosis (*Linek et al., 2007¹*)

Zunahme der Atemfrequenz und/oder Hecheln:

1. 0,6 mg/kg KM täglich oral über mehrere Tage und Wochen (*Bissonnette et al., 2009¹*)

Hyperaktivität:

1. 0,5 mg/kg KM täglich oral über mehrere Tage und Wochen (*Bissonnette et al., 2009¹*)

Anorexie mit Gewichtsverlust:

1. 0,6 mg/kg KM täglich oral über mehrere Tage und Wochen (*Bissonnette et al., 2009¹*)

Hyperästhesie:

1. 2,875 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Hopkins et al., 1990²*)

Hypothermie:

1. 2,875 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Hopkins et al., 1990²*)

Dehydrierung:

1. 2,875 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Hopkins et al., 1990²*)

Gastrointestinale Symptome, z.B. Erbrechen:

1. 0,4 mg/kg KM täglich oral über mehrere Tage und Wochen (*Bissonnette et al., 2009¹*)
2. 2,5 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Paul et al., 1987²*)

Tod:

1. 1,0 – 2,5 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Merola et al., 2009²*)
2. ab 20 mg/kg KM oral als Einzeldosis möglich (*Campbell et al., 1983²*)
3. 40 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Campbell und Benz, 1984²*)
4. Über 80 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Lankas und Gorden, 1989²*)

5. Unbekannte orale Einzeldosis (*Merola et al., 2009²*)

Euthanasie als Folge schwerer Symptome:

1. 5,0 bis über 10 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Merola et al., 2009²*)
2. Unbekannte orale Einzeldosis (*Merola et al., 2009²*)

¹⁾ Hunde per Gentest als MDR1^{+/+} identifiziert

²⁾ kein Gentest durchgeführt, Hunde nach Rassezugehörigkeit klassifiziert

Übersicht 2 - Symptome bei ivermectinempfindlichen Hunden:

Mydriasis:

1. 0,120 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Mealey et al., 2001¹*)
2. 0,120 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Fassler et al., 1991²*)
3. 0,2 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Heit et al., 1989²*)
4. 0,2 – 0,25 mg/kg KM s.c. als Einzeldosis (*Hopper et al., 2002²*)
5. 0,4 mg/kg KM oder mehr oral als Einzeldosis (*Hopper et al., 2002²*)
6. 0,6 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Pulliam et al., 1985²*)
7. 2,5 – 5,0 mg/kg KM als Einzeldosis (*Merola et al., 2009²*)
8. 10 mg für einen Collie, weiblich, 2 Jahre alt, per inj. (*Easby, 1984²*)
9. Unbekannte orale Einzeldosis, Ivermectinkonzentration in der Leber 3,1 ng/g, im Serum 1,3 ng/g (*Smith et al., 1990²*)
10. Unbekannte orale Einzeldosis (*Merola et al., 2009²*)
11. Unbekannte orale Einzeldosis (*Linek et al., 2007¹*)
12. Unbekannte Einzeldosis s.c. (*Berninghaus, 1986²*)

Blindheit / eingeschränkte Sehfähigkeit:

1. 0,1 – 5,0 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Merola et al., 2009²*)
2. 0,15 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Houston et al., 1987²*)
3. 0,167 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Hadrick et al., 1995²*)
4. 0,2 mg/kg KM einmalig s.c. (*Nelson et al. 2003¹*)
5. 0,34 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Hadrick et al., 1995²*)
6. 10 mg für einen Collie, weiblich, 2 Jahre alt, per inj. (*Easby, 1984²*)
7. Unbekannte orale Einzeldosis (*Merola et al., 2009²*)

8. Unbekannte orale Einzeldosis (*Linek et al., 2007¹*)

Pupillarreflex nicht mehr vorhanden:

1. Unbekannte Einzeldosis s.c. (*Berninghaus, 1986²*)

Droh- und/oder Blendreflex nicht mehr vorhanden:

1. 0,15 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Houston et al., 1987²*)
2. 0,167 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Hadrick et al., 1995²*)
3. 0,2 mg/kg KM einmalig s.c. (*Nelson et al. 2003¹*)
4. 0,2 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Pulliam et al., 1985²*)
5. 0,34 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Hadrick et al., 1995²*)
6. 0,6 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Pulliam et al., 1985²*)

Ausfall des Lidreflexes:

1. Unbekannte orale Einzeldosis (*Linek et al., 2007¹*)

Tremor:

1. 0,1 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Paul et al., 1987²*)
2. 0,1 – 5,0 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Merola et al., 2009²*)
3. 0,2 – 0,25 mg/kg KM s.c. als Einzeldosis (*Hopper et al., 2002²*)
4. 0,4 mg/kg KM oder mehr oral als Einzeldosis (*Hopper et al., 2002²*)
5. Unbekannte orale Einzeldosis (*Merola et al., 2009²*)
6. Unbekannte orale Einzeldosis (*Linek et al., 2007¹*)

Ataxie:

1. unter 0,1 bis 5,0 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Merola et al., 2009²*)
2. 0,1 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Tranquilli et al., 1987²*)
3. 0,1 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Paul et al., 1987²*)
4. 0,120 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Mealey et al., 2001¹*)
5. 0,120 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Fassler et al., 1991²*)
6. 0,15 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Houston et al., 1987²*)
7. 0,2 mg/kg KM einmalig s.c. (*Nelson et al. 2003¹*)
8. 0,2 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Heit et al., 1989²*)

9. 0,2 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Tranquilli et al., 1987²*)
10. 0,2 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Paul et al., 1987²*)
11. 0,2 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Pulliam et al., 1985²*)
12. 0,2 mg/kg KM (0,4ml Ivomec^R MSD Agvet für einen Collie von 20 kg) s.c. als Einzeldosis (*Sivine et al., 1985²*)
13. 0,2 – 0,25 mg/kg KM s.c. als Einzeldosis (*Hopper et al., 2002²*)
14. 0,4 mg/kg KM oder mehr oral als Einzeldosis (*Hopper et al., 2002²*)
15. 0,6 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Pulliam et al., 1985²*)
16. 10 mg für einen Collie, weiblich, 2 Jahre alt, per inj. (*Easby, 1984²*)
17. Unbekannte orale Einzeldosis, Ivermectinkonzentration in der Leber 3,1 ng/g, im Serum 1,3 ng/g (*Smith et al., 1990²*)
18. Unbekannte orale Einzeldosis (*Merola et al., 2009²*)
19. Unbekannte orale Einzeldosis (*Linek et al., 2007¹*)
20. Unbekannte Einzeldosis s.c. (*Berninghaus, 1986²*)

Krämpfe / Spasmen:

1. 0,1 – 1,0 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Merola et al., 2009²*)
2. 0,2 mg/kg KM einmalig s.c. (*Nelson et al. 2003¹*)
3. 0,2 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Paul et al., 1987²*)
4. 10 mg für einen Collie, weiblich, 2 Jahre alt, per inj. (*Easby, 1984²*)
5. Unbekannte orale Einzeldosis (*Merola et al., 2009²*)
6. Unbekannte orale Einzeldosis (*Linek et al., 2007¹*)

Salivation / Hypersalivation:

1. 0,1 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Paul et al., 1987²*)
2. 0,1 – 1,0 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Merola et al., 2009²*)
3. 0,120 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Mealey et al., 2001¹*)
4. 0,120 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Fassler et al., 1991²*)
5. 0,15 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Houston et al., 1987²*)
6. 0,167 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Hadrack et al., 1995²*)
7. 0,2 mg/kg KM einmalig s.c. (*Nelson et al. 2003¹*)
8. 0,2 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Heit et al., 1989²*)

9. 0,2 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Tranquilli et al., 1987²*)
10. 0,2 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Paul et al., 1987²*)
11. 0,2 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Pulliam et al., 1985²*)
12. 0,2 – 0,25 mg/kg KM s.c. als Einzeldosis (*Hopper et al., 2002²*)
13. 0,34 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Hadrick et al., 1995²*)
14. 0,4 mg/kg KM oder mehr oral als Einzeldosis (*Hopper et al., 2002²*)
15. 0,6 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Paul et al., 1987²*)
16. 0,6 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Pulliam et al., 1985²*)
17. Unbekannte Dosis zur Herzwurmbehandlung (*Han et al., 2010³*)
18. Unbekannte orale Einzeldosis (*Merola et al., 2009²*)
19. Unbekannte orale Einzeldosis (*Linek et al., 2007¹*)
20. Unbekannte Einzeldosis s.c. (*Berninghaus, 1986²*)

Desorientiertheit / Konfusion:

1. 0,1 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Paul et al., 1987²*)
2. 0,2 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Heit et al., 1989²*)
3. 0,2 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Paul et al., 1987²*)
4. 0,6 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Paul et al., 1987²*)

Lethargie:

1. 0,1 – 5,0 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Merola et al., 2009²*)
2. 0,2 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Paul et al., 1987²*)
3. Unbekannte orale Einzeldosis (*Merola et al., 2009²*)
4. Unbekannte orale Einzeldosis (*Linek et al., 2007¹*)
5. Unbekannte Einzeldosis s.c. (*Berninghaus, 1986²*)

Schwäche / Taumeln:

1. 0,2 mg/kg KM (0,4ml Ivomec^R MSD Agvet für einen Collie von 20 kg) s.c. als Einzeldosis (*Sivine et al., 1985²*)

Festliegen:

1. 0,1 – 5,0 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Merola et al., 2009²*)
2. 0,15 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Houston et al., 1987²*)

3. 0,167 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Hadrick et al., 1995²*)
4. 0,2 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Heit et al., 1989²*)
5. 0,2 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Paul et al., 1987²*)
6. 0,2 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Pulliam et al., 1985²*)
7. 0,2 – 0,25 mg/kg KM s.c. als Einzeldosis (*Hopper et al., 2002²*)
8. 0,4 mg/kg KM oder mehr oral als Einzeldosis (*Hopper et al., 2002²*)
9. Unbekannte orale Einzeldosis (*Merola et al., 2009²*)

ZNS-Depression / Somnolenz:

1. 0,1 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Tranquilli et al., 1987²*)
2. 0,120 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Mealey et al., 2001¹*)
3. 0,120 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Fassler et al., 1991²*)
4. 0,2 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Tranquilli et al., 1987²*)
5. 0,2 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Paul et al., 1987²*)
6. 0,2 – 0,25 mg/kg KM s.c. als Einzeldosis (*Hopper et al., 2002²*)
7. 0,4 mg/kg KM oder mehr oral als Einzeldosis (*Hopper et al., 2002²*)
8. 10 mg für einen Collie, weiblich, 2 Jahre alt, per inj. (*Easby, 1984²*)
9. Unbekannte Dosis zur Herzwurmbehandlung (*Han et al., 2010³*)
10. Unbekannte orale Einzeldosis (*Linek et al., 2007¹*)

Stupor:

1. 0,15 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Houston et al., 1987²*)
2. 0,167 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Hadrick et al., 1995²*)
3. 0,2 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Paul et al., 1987²*)
4. 0,2 – 0,25 mg/kg KM s.c. als Einzeldosis (*Hopper et al., 2002²*)
5. 0,4 mg/kg KM oder mehr oral als Einzeldosis (*Hopper et al., 2002²*)

Koma:

1. 0,1 – 5,0 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Merola et al., 2009²*)
2. 0,2 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Heit et al., 1989²*)
3. 0,2 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Tranquilli et al., 1987²*)
4. 0,2 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Paul et al., 1987²*)

5. 0,2 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Pulliam et al., 1985²*)
6. 0,2 – 0,25 mg/kg KM s.c. als Einzeldosis (*Hopper et al., 2002²*)
7. 0,34 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Hadrick et al., 1995²*)
8. 10 mg für einen Collie, weiblich, 2 Jahre alt, per inj. (*Easby, 1984²*)
9. Unbekannte orale Einzeldosis, Ivermectinkonzentration in der Leber 3,1 ng/g, im Serum 1,3 ng/g (*Smith et al., 1990²*)
10. Unbekannte orale Einzeldosis (*Merola et al., 2009²*)
11. Unbekannte orale Einzeldosis (*Linek et al., 2007¹*)
12. Unbekannte Einzeldosis s.c. (*Berninghaus, 1986²*)

Ausfall des Würgreflexes:

1. 0,2 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Heit et al., 1989²*)
2. 0,2 – 0,25 mg/kg KM s.c. als Einzeldosis (*Hopper et al., 2002²*)

Ausfall des Schluckreflexes:

1. 0,2 mg/kg KM (0,4ml Ivomec^R MSD Agvet für einen Collie von 20 kg) s.c. als Einzeldosis (*Sivine et al., 1985²*)

Kriechende Vorwärtsbewegungen:

1. 0,2 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Pulliam et al., 1985²*)

Hypermetrie / unkontrolliertes Zucken:

1. 0,167 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Hadrick et al., 1995²*)
2. 0,2 mg/kg KM (0,4ml Ivomec^R MSD Agvet für einen Collie von 20 kg) s.c. als Einzeldosis (*Sivine et al., 1985²*)
3. 0,2 – 0,25 mg/kg KM s.c. als Einzeldosis (*Hopper et al., 2002²*)
4. 0,4 mg/kg KM oder mehr oral als Einzeldosis (*Hopper et al., 2002²*)
5. Unbekannte orale Einzeldosis, Ivermectinkonzentration in der Leber 3,1 ng/g, im Serum 1,3 ng/g (*Smith et al., 1990²*)
6. Unbekannte Einzeldosis s.c. (*Berninghaus, 1986²*)

Bradykardie:

1. 0,15 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Houston et al., 1987²*)
2. 0,167 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Hadrick et al., 1995²*)
3. 0,2 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Heit et al., 1989²*)

4. 0,2 – 0,25 mg/kg KM s.c. als Einzeldosis (*Hopper et al., 2002²*)
5. 2,5 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Merola et al., 2009²*)
6. 10 mg für einen Collie, weiblich, 2 Jahre alt, per inj. (*Easby, 1984²*)

Tachykardie:

1. 0,15 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Houston et al., 1987²*)
2. 0,34 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Hadrick et al., 1995²*)
3. Unbekannte orale Einzeldosis (*Linek et al., 2007¹*)

Verminderte Atemfrequenz:

1. 0,167 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Hadrick et al., 1995²*)
2. 10 mg für einen Collie, weiblich, 2 Jahre alt, per inj. (*Easby, 1984²*)

Hyperkapnie:

1. 0,34 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Hadrick et al., 1995²*)
2. 0,4 mg/kg KM oder mehr oral als Einzeldosis (*Hopper et al., 2002²*)

Dyspnoe:

1. 0,2 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Pulliam et al., 1985²*)
2. 0,6 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Pulliam et al., 1985²*)
3. Unbekannte orale Einzeldosis (*Linek et al., 2007¹*)

Zunahme der Atemfrequenz / Hecheln / Hyperventilation:

1. 0,15 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Houston et al., 1987²*)
2. 0,2 mg/kg KM einmalig s.c. (*Nelson et al. 2003¹*)
3. 0,6 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Pulliam et al., 1985²*)
4. Unbekannte Einzeldosis s.c. (*Berninghaus, 1986²*)

Hypoventilation:

1. 0,34 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Hadrick et al., 1995²*)
2. 0,4 mg/kg KM oder mehr oral als Einzeldosis (*Hopper et al., 2002²*)

Aspirationspneumonie als sekundäre Komplikation:

1. 0,2 – 0,25 mg/kg KM s.c. als Einzeldosis (*Hopper et al., 2002²*)
2. 0,34 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Hadrick et al., 1995²*)

3. 0,4 mg/kg KM oder mehr oral als Einzeldosis (*Hopper et al., 2002²*)

Atelektase:

1. 0,2 – 0,25 mg/kg KM s.c. als Einzeldosis (*Hopper et al., 2002²*)

Hyperaktivität / Unruhe:

1. 0,2 mg/kg KM einmalig s.c. (*Nelson et al. 2003¹*)

Vokalisation / Schreien:

1. Unbekannte orale Einzeldosis (*Linek et al., 2007¹*)

Wimmern:

1. 0,2 mg/kg KM (0,4ml Ivomec^R MSD Agvet für einen Collie von 20 kg) s.c. als Einzeldosis (*Sivine et al., 1985²*)

Verschiedene Laborwertveränderungen:

1. 0,2 – 0,25 mg/kg KM s.c. als Einzeldosis (*Hopper et al., 2002²*)
2. 0,34 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Hadrick et al., 1995²*)
3. Unbekannte orale Einzeldosis (*Linek et al., 2007¹*)
4. Unbekannte Einzeldosis s.c. (*Berninghaus, 1986²*)

Hypovolämie:

1. Unbekannte orale Einzeldosis (*Linek et al., 2007¹*)

Dehydrierung:

1. 0,2 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Heit et al., 1989²*)
2. 0,2 – 0,25 mg/kg KM s.c. als Einzeldosis (*Hopper et al., 2002²*)

Hypothermie:

1. 0,167 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Hadrick et al., 1995²*)
2. 0,34 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Hadrick et al., 1995²*)

Hyperthermie:

1. 0,15 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Houston et al., 1987²*)
2. 0,2 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Pulliam et al., 1985²*)
3. 0,2 mg/kg KM (0,4ml Ivomec^R MSD Agvet für einen Collie von 20 kg) s.c. als Einzeldosis (*Sivine et al., 1985²*)
4. 0,34 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Hadrick et al., 1995²*)

5. 0,6 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Pulliam et al., 1985²*)

Gastrointestinale Symptome, z.B. Erbrechen:

1. 0,1 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Paul et al., 1987²*)
2. 0,2 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Paul et al., 1987²*)
3. Unbekannte orale Einzeldosis (*Linek et al., 2007¹*)

Gewichtsverlust:

1. 0,167 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Hadrick et al., 1995²*)

Keine Reaktion auf Geräusche:

1. 10 mg für einen Collie, weiblich, 2 Jahre alt, per inj. (*Easby, 1984²*)

Miosis:

1. 0,15 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Houston et al., 1987²*)
2. 0,167 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Hadrick et al., 1995²*)
3. 0,34 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Hadrick et al., 1995²*)

Verstärkung von Patellar-, Bizeps- und Gastrocnemiusreflex:

1. 0,2 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Heit et al., 1989²*)
2. 0,2 mg/kg KM (0,4ml Ivomec^R MSD Agvet für einen Collie von 20 kg) s.c. als Einzeldosis (*Sivine et al., 1985²*)
3. 0,34 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Hadrick et al., 1995²*)

Sinusarrhythmie:

1. 0,15 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Houston et al., 1987²*)
2. 0,2 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Heit et al., 1989²*)

Zyanose:

1. 0,2 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Heit et al., 1989²*)

Strabismus:

1. 0,15 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Houston et al., 1987²*)
2. 0,2 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Heit et al., 1989²*)

Blase schwer zu entleeren:

1. 0,34 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Hadrick et al., 1995²*)

Dekubitus als Folge des Komas:

1. 0,2 – 0,25 mg/kg KM s.c. als Einzeldosis (*Hopper et al., 2002*²)

Tod:

1. 0,2 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Pulliam et al., 1985*²)
2. Unbekannte orale Einzeldosis, Ivermectinkonzentration in der Leber 3,1 ng/g, im Serum 1,3 ng/g (*Smith et al., 1990*²)
3. Unbekannte orale Einzeldosis (*Merola et al., 2009*²)
4. Unbekannte Einzeldosis s.c. (*Berninghaus, 1986*²)

Euthanasie als Folge schwerer Symptome:

1. 0,1 – 0,4 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Merola et al., 2009*²)
2. 0,6 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Pulliam et al., 1985*²)
3. 2,5 – 5,0 mg/kg KM oral als Einzeldosis (*Merola et al., 2009*²)

¹Hunde per Gentest als MDR1^{-/-} identifiziert

²kein Gentest durchgeführt, Hunde nach Rassezugehörigkeit klassifiziert

³dieser Hund war nicht Träger der nt230(del4) Mutation, trotzdem reagierte er empfindlich auf Ivermectin, vermutlich wegen einer Insertionsmutation im MDR1-Gen

Diagnose

Die Diagnose muß anhand des Vorberichtes und der o. g. Symptome gestellt werden. Es besteht die Möglichkeit, die Ivermectinkonzentration in Lebergewebe, Fett oder Serum zu bestimmen. Allerdings ist die Korrelation mit den Symptomen nicht sehr hoch, weil für die Symptome die Konzentration im Gehirn entscheidend ist (*Rumbeiha, 2009; Kenny et al., 2008; Mealey, 2006; Smith et al., 1990*). Meist kommt es innerhalb der ersten Stunden nach der Aufnahme zu ersten Symptomen, es kann aber auch eine längere Zeit zwischen der Ivermectinverabreichung und ersten Symptomen vergehen (*Scott, 2009*).

In Ausnahmefällen kann Physostigmin zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose genutzt werden (*Hadrick et al., 1995*).

Therapie der Ivermectinintoxikation

Eine spezifische Therapie bzw. ein Antidot für Ivermectin existiert nicht.

Leichte Vergiftungen, die nur mit Mydriasis und Visuseinschränkungen einhergehen, bedürfen häufig keiner Therapie. Voraussetzung ist, daß die Tiere selbständig Futter und Flüssigkeit aufnehmen können (*Kenny et al., 2008; Linek et al., 2007*).

Alle anderen Phasen der Vergiftung müssen symptomatisch behandelt werden.

Wenn die Patienten neurologisch unauffällig sind und die Aufnahme des Ivermectins nicht länger als 1 bis 3 Stunden her ist, sollte mit Apomorphin Erbrechen ausgelöst werden (Scott, 2009; Rumbeiha, 2009; Mealey, 2006). Eine Magenspülung ist ebenso angezeigt (Hopper et al., 2002).

Die Infusionstherapie mit forcierter Diurese wird empfohlen, um die Ausscheidung des Ivermectins zu fördern (Linek et al., 2007). Andere Autoren empfehlen auch eine Infusionstherapie. Die Angaben variieren zwischen NaCl-Lösung, Ringer-Lactat-Lösung und 5%iger Dextroselösung (Hopper et al., 2002; Hadrick et al., 1995; Hopkins et al., 1990; Heit et al., 1987; Houston et al., 1987; Sivine et al., 1985; Easby, 1984). Infusionen sind unbedingt angezeigt. Der Sinn der forcierten Diurese mit Furosemid muß aber bezweifelt werden (Hadrick et al., 1995). Nur etwa 2% des Ivermectins werden mit dem Urin ausgeschieden (Chiu und Lu, 1989). Zu 98% erfolgt die Ausscheidung über den Kot (Fisher und Mrozik, 1992; Campbell, 1985; Campbell et al., 1983). Der Einsatz von Einläufen und Aktivkohle hat in einem Fall nicht den gewünschten Erfolg gebracht (Hadrick et al., 1995). Viele andere Autoren empfehlen jedoch die wiederholte Verabreichung von Aktivkohle, um die Absorption des Ivermectins zu verhindern. Allerdings besteht die Gefahr einer Aspirationspneumonie (Rumbeiha, 2009; Scott, 2009; Mealey, 2006; Hopper et al., 2002; Lovell, 1990). Auch Abführmittel können hilfreich sein (Mealey, 2006).

Beim Auftreten von Bradykardien kann der Muscarinrezeptorantagonist Glycopyrrolat in einer Dosierung von 0,01 mg/kg KM einmal täglich eingesetzt werden. Glycopyrrolat ist Atropin vorzuziehen, weil es die Blut-Hirn-Schranke nicht überwindet und somit keinen zusätzlichen Effekt im Gehirn hat (Hopper et al., 2002; Hadrick et al. 1995; Heit et al. 1989; Houston et al., 1987).

Wenn die Tiere nicht allein fressen, muß eine Sondenernährung über eine Magen- oder eine Nasenschlundsonde begonnen werden. Die Ernährung sollte alle 4 Stunden in kleinen Mengen erfolgen, weil die Darmmotilität eingeschränkt sein kann. Auch hier besteht wieder die Gefahr der Aspirationspneumonie (Linek et al., 2007; Hopper et al., 2002; Hadrick et al., 1995; Sivine et al., 1985).

Bei komatösen Tieren muß auf eine weiche Lagerung und ein häufiges Umlagern (alle 4 Stunden) sowie eine ausreichende Wärmezufuhr geachtet werden (Hopper et al., 2002; Hadrick et al., 1995). Sind die Patienten intubiert, soll alle 24 Stunden der Tubus gewechselt werden. Der Tubus wird entfernt, wenn er ohne Sedation vom Tier nicht mehr geduldet wird. Die Maulhöhle sollte regelmäßig (alle 4 Stunden) mit 0,12%iger Chlorhexidin-Lösung gespült werden. Die Zunge wird durch ein feuchtes Tuch vor Austrocknung geschützt (Hopper et al., 2002). Bei Ausfall des Lidreflexes müssen alle 2 Stunden entsprechende Präparate zum Hornhautschutz Anwendung finden (Linek et al., 2007; Hopper et al., 2002; Hadrick et al., 1995). Periphere venöse Zugänge sollten im Abstand von 24 Stunden, zentrale Venenkatheter im Abstand von 48 Stunden überprüft, gereinigt und desinfiziert werden (Hopper et al., 2002). Die Ansprechbarkeit wird stündlich, Vitalzeichen, Rektaltemperatur,

Puls und Atemfrequenz werden alle 2 bis 4 Stunden überprüft (*Hopper et al., 2002; Houston et al., 1987*). Zur Überwachung gehört ein arterieller Zugang, um Blutdruck und Blutgaskonzentrationen messen zu können. Außerdem sollte ein Blutbild erstellt und die Blutchemie bestimmt werden. Beides muß u. U. im Abstand von 4 Stunden geschehen (*Hopper et al., 2002; Hadrick et al., 1995; Heit et al., 1989; Houston et al., 1987*). Sinkt der Sauerstoffpartialdruck im Blut unter 80 mmHg bzw. steigt der PaCO₂ auf über 60 mmHg oder drohen Atelektasen durch eine Hypoventilation, müssen die Hunde beatmet werden (*Scott, 2009; Hopper et al., 2002; Hadrick et al., 1995; Heit et al., 1989*). Die Zuführung von 100%igem Sauerstoff über einen Nasenkatheter erwies sich als nicht ausreichend wirksam (*Hadrick et al., 1995*).

Weitere allgemeine Behandlungsempfehlungen umfassen die tägliche Ableitung eines EKG (*Houston et al., 1987*), die Therapie mit Kortikosteroiden (*Nelson et al., 2003; Hopkins et al., 1990; Heit et al., 1989; Houston et al., 1987; Berninghaus, 1986*), eine Antibiose um einer Aspirationspneumonie entgegen zu wirken (*Hopper et al., 2002; Hadrick et al., 1995; Heit et al., 1989*), das Anfertigen von Thorax-Röntgenaufnahmen (*Hopper et al., 2002; Heit et al., 1989*), die Verabreichung von Cimetidin (*Linek et al., 2007; Heit et al., 1989*), die Gabe von Vitamin-B-Komplex (*Heit et al., 1989; Berninghaus, 1986*), das Anlegen eines Blasenkatheters, um die Urinmenge zu messen (*Heit et al., 1989*) sowie eine Dekubitusbehandlung, falls nötig (*Hopper et al., 2002*).

Benzodiazepine (z.B. Diazepam) scheinen kontraindiziert zu sein, weil Ivermectin eine Potenzierung der Effekte von Benzodiazepinen bewirkt. Ivermectin interagiert mit der Bindungsstelle für Benzodiazepine am GABA-Rezeptor-Komplex (*Trailovic und Nedeljkovic, 2011*). Trotzdem werden Benzodiazepine von einigen Autoren empfohlen, um schwere Krämpfe zu beherrschen oder die Tiere zu sedieren (*Scott, 2009; Hopper et al., 2002; Hopkins et al., 1990*). Als Alternativen stehen Phenobarbital, Pentobarbital, Propofol und Etomidat zur Verfügung (*Scott, 2009*).

Der Einsatz von Physostigmin wird in der Literatur unterschiedlich bewertet. Einigkeit herrscht darüber, daß Physostigmin kein spezifisches Antidot ist. Es wird zur Behandlung von ZNS-Depressionen, ausgelöst durch verschiedene Sedativa incl. Benzodiazepine, eingesetzt. Bei Patienten mit schweren Vergiftungserscheinungen bewirkt es in einer Dosierung von 1,0 mg pro Tier i.v. alle 12 Stunden eine schnelle Verbesserung des Zustandes. Die Tiere erwachen schon 2 min nach der Behandlung aus dem Koma, bekommen wieder einen Muskeltonus, können den Kopf selbstständig halten und versuchen sogar zu trinken. Die Wirkung hält allerdings nur 30 – 90 min an. Diese Daten stammen aus einer Studie in der 14 Collies zunächst 100 µg/kg KM und anschließend mit 200 µg/kg KM Ivermectin oral verabreicht bekamen. Sieben reagierten mit Zeichen einer Ivermectinvergiftung. Von diesen sieben wurden 6 mit Physostigmin im oben angegebenen Regime behandelt (*Tranquilli et al., 1987*).

Es gibt einen Fallbericht mit einer Dosierungsempfehlung von 0,04 mg/kg KM alle 12 Stunden über insgesamt 10 Tage. Dieser Hund erholte sich langsam. Nach einigen Wochen war sein neurologischer Status wieder normal (*Nelson et al., 2003*). Bei zwei weiteren komatösen Hunden wurde Physostigmin in einer Dosis von 1,0 mg bzw. 2,0 mg langsam i.v. eingesetzt. Beide Hunde zeigten eine deutliche Verbesserung ihres Zustandes, die jedoch nur etwa 30 Minuten anhielt (*Hadrick et al., 1995*). Die Verabreichung von Physostigmin wird dem Patienten also nicht unbedingt nützen. Es kann aber hilfreich sein, den Besitzer zum Durchhalten der mitunter langwierigen Therapie zu motivieren, wenn er die positiven Reaktionen seines Tieres auf Physostigmin sieht (*Tranquilli, 1995*). Wegen der typischen Reaktionen, die Hunde mit schwerer Ivermectinvergiftung nach der Gabe von Physostigmin zeigen, ist Physostigmin in unklaren Fällen zur Diagnosesicherung geeignet (*Hadrick et al., 1995*). Da Physostigmin bei leichten Verläufen eher zu einer Verschlechterung des Zustandes führt (Verstärkung von Ataxie und Tremor), sollte es nur bei schweren Vergiftungen angewandt werden (*Tranquilli et al., 1987*).

In zwei Fällen wird über den Einsatz des GABA-Antagonisten PicROTOXIN berichtet. Ein 18 Monate alter, 20 kg schwerer Collierüde, der 0,4 ml Ivomec (MSD Agvet), das sind 200 µg/kg KM, zur Demodikosebehandlung bekommen hatte, entwickelte Symptome einer Ivermectinvergiftung. Er erhielt eine 0,1%ige PicROTOXINlösung, 1,0 mg/min i.v. Nach 8 Minuten zeigten sich erste Zeichen einer Besserung. Die Infusion wurde beendet. Nach 15 Minuten versuchte der Hund aufzustehen. Ab der 30. Minute bekam er schmerzhafte klonische Krämpfe, hauptsächlich im Bereich des Kopfes und der Vordergliedmaßen. Diese wurden 125 mg Thiopental behandelt. Der Hund wurde dann in einen ruhigen, dunklen Raum gebracht. Nach drei Stunden lag er ruhig auf der Seite. 10 Stunden nach der PicROTOXINGabe lag er in Brust-Bauch-Lage und schluckte spontan. Nach 24 Stunden begann er mit Hilfe zu laufen und trank reichlich (*Sivine et al., 1985*).

Im zweiten Fall wurde ein 4 Jahre alter Collierüde mit PicROTOXIN behandelt. Der Hund zeigte nach der s.c. Applikation einer unbekanntem Menge Ivermectin neurotoxische Symptome. Trotz symptomatischer Therapie mit Amoxicillin, Vitamin-B-Komplex, Crataegus, Cortison und Infusionen verstärkten sich die Symptome. Am 6. Krankheitstag wurde der Benzodiazepin-Antagonist RO 15/1788 in einer Dosierung von 0,08 mg/kg KM i.v. eingesetzt. Der Puls stabilisierte sich daraufhin bei 84/min. Die Salivation sistierte. Eine zweite Injektion (0,04 mg/kg KM) 45 min später ergab keine weitere Reaktion. Im Laufe des Tages verschlechterte sich der Zustand des Hundes rapide. Deshalb wurde am Nachmittag des Tages ein Behandlungsversuch mit PicROTOXIN als Dauertropfinfusion 1,0 mg/min unternommen. Der Rüde reagierte nach 8 min mit leichter Unruhe und peripherem Muskelzittern. Er fiel ins Koma. Nach 2 Stunden wurden erneut 8,0 mg PicROTOXIN infundiert. Eine Stunde danach machte der Collie noch einmal erfolglose Aufstehversuche, fiel jedoch wieder ins Koma und verstarb noch in derselben Nacht (*Berninghaus, 1986*).

Weder die Behandlung mit Physostigmin noch die Behandlung mit PicROTOXIN scheint die Prognose wesentlich zu verbessern und die Behandlungsdauer zu verkürzen. Die Behandlung muß, je nach Schweregrad der Vergiftung, auf die Erhaltung der Vitalfunktionen ausgerichtet sein (*Linek et al., 2007*).

Die Patienten sind über etwa eine Woche gut zu überwachen, da die Symptome protrahiert auftreten können (*Scott, 2009*).

Diskussion

Im vorliegenden Fall wird über die versehentliche Aufnahme eines Ivermectinpräparates für Pferde durch einen Weimaraner berichtet. Für den Weimaraner liegen bislang keine Daten über das Vorhandensein der nt230(del4) Mutation vor. Durch die aufgenommene Menge von 4 mg/kg KM hätte es aber auch beim MDR1-intakten Tier zu einer Ivermectinvergiftung kommen können. Diese wurde durch das rasche Entfernen des Ivermectin aus dem Magen innerhalb von 15 Minuten verhindert. Die Magenspülung erwies sich dabei als wichtige Maßnahme, weil hierdurch auch nach dem provozierten Erbrechen noch viele Überreste der Ivermectin-tabletten aus dem Magen entfernt werden konnten. Die Hunde sollten vor einer Magenspülung intubiert werden. Das wurde im beschriebenen Fall unterlassen. Durch die schräge Lagerung mit dem Kopf nach unten, wurde dem Aspirieren von Spülflüssigkeit vorgebeugt. Auf die Eingabe von Aktivkohle wurde verzichtet, weil man nach der Spülung des Magens annehmen durfte, alles Ivermectin entfernt zu haben. Die kurze Zeit zwischen Aufnahme der Tabletten und der Magenspülung ließ die Gefahr, größere Ivermectinmengen könnten den Magen bereits verlassen haben, relativ gering erscheinen. Die Gefahr, eine Aspirationspneumonie zu verursachen erschien dem Autor größer, als der Nutzen, der durch die Aktivkohle noch zu erwarten gewesen wäre. Die Tatsache, daß der Hund im weiteren Verlauf überhaupt keine Symptome entwickelte, gibt dem Autor in dieser Hinsicht recht.

Bemerkenswert sind Berichte von Ivermectinvergiftungen bei vermutlich oder nachgewiesenen MDR1-positiven Hunden, die nur geringe Dosen Ivermectin aufgenommen hatten. Möglicherweise gibt es andere Mutationen am MDR1-Gen, die eine Ivermectinempfindlichkeit verursachen. Es ist aber auch möglich, daß die Tiere mit weiteren Substanzen behandelt wurden, die mit dem P-Glykoprotein interferieren. Zu diesen Stoffen gehören mit Ketoconazol, Enrofloxacin und Prednisolon Medikamente, die, z.B. bei der Behandlung von Hauterkrankungen, durchaus gleichzeitig mit Ivermectin zum Einsatz kommen können. Weitere mögliche Erklärungen für dieses Phänomen könnten Vorerkrankungen der Tiere oder eine Kumulation des Wirkstoffs bei Langzeitbehandlungen sein. Zu beachten ist auch, daß man Mischlingen ihre Verwandtschaft mit Trägern des MDR1-Defektes nicht unbedingt ansehen kann (*Han et al., 2010; Bissonnette et al., 2009; Merola et al., 2009; Mealey und Meurs, 2008*).

In der neueren Literatur finden sich einige Berichte über Vergiftungen durch die Aufnahme ivermectinhaltiger Präparate für Pferde (*Kenny et al., 2008; Linek et al., 2007; Hopper et al., 2002; Hadrick et al. 1995*). Es sollte bei der Abgabe solcher Medikamente an Pferdehalter zur Beratung gehören, auf die Gefahren hinzuweisen. Nicht selten vergiften sich die Hunde durch Auflecken der Reste, die beim Eingeben der Wurmpasten auf den Boden fallen.

Bei Hunden mit plötzlich auftretenden Sehstörungen mit Mydriasis muß unbedingt eine Ivermectinvergiftung in Betracht gezogen werden (*Linek et al., 2007*). Die Besitzer sind dann gezielt zu befragen. Die Aufnahme der Pferdewurmpräparate wird jedoch nicht immer von den Besitzern beobachtet, oder in einen Zusammenhang mit den Symptomen gebracht. Bei schweren Vergiftungserscheinungen, die mit komatösen Zuständen einhergehen, kann Physostigmin zur Diagnosesicherung verwendet werden (*Hadrick et al., 1995*). Es kann aber auch die Ivermectinkonzentration in Leber- oder Fettgewebe bzw. im Serum bestimmt werden. Man kann damit zumindest nachweisen, daß der Hund Ivermectin aufgenommen hat. Aussagen über die Prognose kann man anhand der Serum- oder Gewebekonzentration nicht treffen, weil die Korrelation mit den Symptomen zu gering ist (*Rumbeiha, 2009; Kenny et al., 2008; Mealey, 2006; Smith et al., 1990*).

Sollte die Aufnahme von Pferdewurmkuren von den Besitzern beobachtet worden sein, läßt sich durch eine Magenspülung, die innerhalb von 1 bis 3 Stunden nach Giftaufnahme erfolgen sollte, die Giftmenge soweit reduzieren, daß es nicht zur Ausbildung von Vergiftungssymptomen kommt. Wie der beschriebene Fall zeigt, reicht provoziertes Erbrechen nicht aus, um den zerkauten Mageninhalt aus dem Magen zu entfernen.

Wenn ein Hund bereits Vergiftungssymptome hat, kann er nur symptomatisch behandelt werden. Dabei ist es von Vorteil, die Ivermectinmenge zu eruieren, um eine Prognose wagen zu können. Mit steigender Dosis verstärkt sich die Dramatik der Symptome (*Lankas et al., 1989*) und damit auch der Aufwand, der für die Behandlung nötig ist. Insgesamt ist die Prognose der Ivermectinvergiftung aber gut, auch wenn es mehrere Tage oder Wochen dauern kann, bis sich die Tiere wieder vollständig erholt haben. In einem Fall wird von einer vollständigen Rekonvaleszenz nach 7 Wochen berichtet (*Easby, 1984*).

Vielleicht ergibt sich mit der Anwendung von Flumazenil in Zukunft eine neue Therapieoption (*Trailovic und Nedeljkovic, 2011*).

Literatur

1. *Barbet JL, Snook T, Gay JM, Mealey KL. ABCB1-1Δ (MDR1-1Δ) genotype is associated with adverse reactions in dogs treated with milbemycin oxime for generalized demodicosis. Vet Dermal 2009; 20(2): 111 - 114*
2. *Berninghaus H. Ivermectin-Intoxikation bei einem Collie. Prakt Tierarzt 1986; 575 – 576*

3. *Bissonnette S, Paradis M, Daneau I, Silversides DW.* The ABCB1-1Δ mutation is not responsible for subchronic neurotoxicity seen in dogs of non-collie breeds following macrocyclic lactone treatment for generalized demodicosis. *Vet Dermatol* 2009; 20(1): 60 - 66
4. *Burg RW, Miller BM, Baker EE, Birnbaum J, Currie SA, Hartmann R, Kong YL, Monaghan RL, Olson G, Putter I, Tunac JB, Wallick H, Stapley EO, Ruiko O, Omura S.* Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: producing organism and fermentation. *Antimicrob Agents Chemother* 1979; 15(3): 361 – 367
5. *Campbell WC.* An introduction to the avermectins. *N Z Vet J* 1981; 29(10): 174 – 178
6. *Campbell WC.* Ivermectin: an update. *Parasitol Today* 1985; 1(1): 10 - 16
7. *Campbell WC, Benz GW.* Ivermectin: A review of efficacy and safety, *J Vet Pharmacol Ther* 1984 Mar; 7(1): 1 – 16
8. *Campbell WC, Fisher MH, Stapley EO, Albers-Schönberg G, Jacob TA.* Ivermectin: a potent new antiparasitic agent. *Science* 1983; 221(4613): 823 - 828
9. *Chiu SHL, Lu AYH.* Metabolism and tissue residues. In: *Ivermectin and Abamectin.* Campbell WC, ed. New York, Berlin, Heidelberg: Springer 1989; 131 – 143
10. *Easby SM.* Ivermectin in the dog. *Vet Rec* 1984; 115(2): 45
11. *Fassler PE, Tranquilli WJ, Paul AJ, Soll MD, DiPietro JA, Todd KS.* Evaluation of the safety of ivermectin administered in a beef-based formulation to ivermectin-sensitive Collies. *J Am Vet Med Assoc* 1991; 199: 457 – 460
12. *Fisher MH, Mrozik H.* The chemistry and pharmacology of avermectins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1992; 32: 537 - 553
13. *Frey H.-H. und Löscher, W. (Hrsg.)* Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin, Enke Verlag Stuttgart, 2. Auflage 2002, 449 – 455.
14. *Geyer J, Döring B, Godoy JR, Leidlof R, Moritz A, Petzinger E.* Frequency of the nt230 (del4) MDR1 mutation in Collies and related dog breeds in Germany. *J Vet Pharmacol Ther* 2005; 28: 545 – 551.
15. *Geyer J, Klintzsch S, Meerkamp K, Wöhlke A, Distl O, Moritz A, Petzinger.* Detection of the nt230(del4) MDR1 mutation in White Swiss Shepherd dogs: case report of doramectin toxicosis, breed predisposition, and microsatellite analysis. *J Vet Pharmacol Therap* 2007; 30: 482 - 485
16. *Hadrick MK, Bunch SE, Kornegay JN.* Ivermectin toxicosis in two Australian Shepherds. *J Am Vet Med Assoc* 1995; 206: 1147 – 1150
17. *Han JJ, Son HW, Park SC, Na KJ.* Novel insertion mutation of ABCB1 gene in an ivermectin-sensitive Border Collie. *J Vet Sci* 2010; 11(4): 341 – 344
18. *Heit JE, Tranquilli WJ, Parker AJ, Paul AJ, Sisson D.* Clinical management of ivermectin overdose in a collie dog. *Companion Anim Pract* 1989; 19: 3 - 7
19. *Hopkins KD, Kenneth LM, Strecker AE.* Ivermectin toxicosis in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 1990; 197: 93 - 94
20. *Hopper K, Aldrich J, Haskins SC.* Ivermectin toxicity in 17 Collies. *J Vet Intern Med* 2002; 16: 89 – 94

21. *Houston DM, Parent J, Matushek KJ.* Ivermectin toxicosis in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 1987; 191: 78 - 80
22. *Kenny PJ, Vernau KM, Puschner B, Maggs DJ.* Retinopathy associated with ivermectin toxicosis in two dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2008; 233: 279 – 284
23. *Laboklin Info 12/2009,* Labor für klinische Diagnostik GmbH & Co. KG, Bad Kissingen, www.laboklin.com
24. *Lankas GR, Gorden LR.* Toxicology. In: *Ivermectin and Abamectin.* Campbell WC, ed. New York, Berlin, Heidelberg: Springer 1989; 89 - 112
25. *Linek J, Spiess B, Dallmeyer C, Geyer, J.* Ivermectin-Intoxikationen bei drei Hunden mit und ohne MDR1-Gen-Defekt durch ein für Pferde zugelassenes orales Antiparasitikum, *Tierärztl Prax* 2007; 35 (K): 272 – 276.
26. *Löscher W, Ungemach FR, Kroker R.* Grundlagen der Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren, Enke Verlag in MVS Medizinverlage Stuttgart, 8. Auflage, 2010; 316 – 320
27. *Lovell RA.* Ivermectin and piperazine toxicosis in dog and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1990; 20(2) 453 - 468
28. *Mealey KL.* Canine ABCB1 and macrocyclic lactones: heartworm prevention and pharmacogenetics. *Vet Parasitol* 2008; 158: 215 – 222
29. *Mealey KL.* Ivermectin: macrolide antiparasitic agents. In *Small Animal Toxicology.* (Hrsg. Peterson ME Talcott PA) Elsevier Saunders, Philadelphia, 2006: 785 - 794
30. *Mealey KL, Bentjen SA, Gay JM, Cantor GH.* Ivermectin sensitivity in Collies is associated with a deletion mutation of the *mdr1* gene. *Pharmacogenetics* 2001; 11(8): 727 – 733
31. *Mealey KL, Meurs KM.* Breed distribution of the ABCB1-1 Δ (multidrug sensitivity) polymorphism among dogs undergoing ABCB1 genotyping. *J Am Vet Med Assoc* 2008; 233: 921 - 924
32. *Merola V, Khan S, Gwaltney-Brant S.* Ivermectin toxicosis in dogs: a retrospective study. *J Am Anim Hosp Assoc* 2009 May – Jun; 45(3): 106 – 111
33. *Neff MW, Robertson KR, Wong AK, Safra N, Broman KW, Slatkin M, Mealey KL, Pedersen NC, Motuksy AG.* Breed distribution and history of canine *mdr1-1 Δ* , a pharmacogenetic mutation that marks the emergence of breeds from the Collie lineage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(32): 11725 – 11730
34. *Nelson OL, Carsten E, Bentjen SA, Mealey KL.* Ivermectin toxicity in an Australian Shepherd Dog with the MDR1 mutation associated with ivermectin sensitivity in Collies. *J Vet Intern Med* 2003; 17: 354 - 356
35. *Paul AJ, Tranquilli WJ, Seward RL, Todd KS, DiPietro JA.* Clinical observations in Collies given ivermectin orally. *Am J Vet Res* 1987; 48: 684 – 685
36. *Plumb DC.* *Veterinary Drug Handbook*, 6th Ed. Ames, IA: PharmaVet Inc. Stockholm, Wisconsin; 2008; 508 - 512
37. *Pong SS, Wang CC.* Avermectin B_{1a} modulation of γ -aminobutyric acid receptors in rat brain membranes. *J Neurochem* 1982; 38: 375 - 379

38. *Pong SS, Wang CC, Fritz LC*. Studies on the mechanism of action of avermectin B_{1a}: stimulation of the release of γ -aminobutyric acid from brain synaptosomes. *J Neurochem* 1980; 34(2): 351 - 358
39. *Pulliam JD, Preston JM*. Safety of ivermectin in target animals. In: *Ivermectin and Abamectin*. Campbell WC, ed. New York, Berlin, Heidelberg: Springer 1989; 149 - 161
40. *Pulliam JD, Seward RL, Henry RT, Steinberg SA*. Investigating ivermectin toxicity in Collies. *Vet Med* 1985; 80: 33 – 40
41. *Roulet A, Puel O, Gesta S, Lepage JF, Drag M, Soll M, Alvinerie M, Pineau T*. MDR1-deficient genotype in Collie dogs hypersensitive to the p-glycoprotein substrate ivermectin. *Eur J Pharmacol* 2003; 460: 85 – 91
42. *Rumbeiha WK*. Parasiticide toxicoses: avermectins. In: *Kirk's current veterinary therapy XIV* (Hrsg. Bonagura JD, Tweed DC) Saunders Elsevier, Missouri, 2009, 125 – 127
43. *Scott NE*. Ivermectin toxicity. In: *Small animal critical care medicine* (Hrsg. Silverstein DC, Hopper K) Saunders Elsevier, Missouri, 2009, 392 - 394
44. *Smith RA, Stronski EJ, Beck BE*. Death of a rough coated Collie exposed to an ivermectin-based paste. *Can Vet J* 1990; 31: 221
45. *Sivine F, Plume, Ansay M*. Picrotoxin, the antidote to ivermectin in dogs? *Vet Rec* 1985; 116: 195 – 196
46. *Trailovic SM, Nedeljkovic JT*. Central and peripheral neurotoxic effects of ivermectin in rats. *J Vet Med Sci* 2011; 73(5): 591 – 599
47. *Trailovic SM, Varagic VM*. The effect of ivermectin on convulsions in rats produced by lidocaine and strychnine. *Vet Res Commun* 2007; 31(7): 863 - 872
48. *Tranquilli WJ, Paul AJ, Seward RL, Todd KS, DiPietro JA*. Response to physostigmine administration in collie dogs exhibiting ivermectin toxicosis. *J Vet Pharmacol Ther* 1987; 10: 96 – 100.
49. *Tranquilli WJ*. Commentary. *J Am Vet Med Assoc* 1995; 206: 1150
50. *Tsuji A*. P-glycoprotein mediated efflux transport of anticancer drugs at the blood-brain barrier. *Ther Drug Monit* 1998; 20(5): 588 - 590
51. *Turner MJ, Schaeffer JM*. Mode of action of ivermectin. In: *Ivermectin and Abamectin*. Campbell WC, ed. New York, Berlin, Heidelberg: Springer 1989; 73 - 88
52. *van Asperen J, Mayer U, von Tellingen O, Beijnen JH*. The functional role of p-glycoprotein in the blood-brain barrier. *J Pharm Sci* 1997; 86: 881 – 884

Ich versichere, diese Arbeit selbstständig verfaßt zu haben. Ich habe keine anderen, als die angegeben Quellen und Hilfsmittel benutzt.

Guben, den 19. 7. 2011

Martin Pehle