

Loperamidimyrkytykset ivermektiiniyliherkillä colliekoirilla

1980-luvulla julkaistiin ensimmäiset tapausselostukset collie-rotuisista koirista, joilla todettiin ivermektiinihoidon yhteydessä neurotoksisuutta (1, 2). Havaittiin, että tässä rodussa jotkut yksilöt ovat yliherkkiä, ja päädyttiin suosittamaan, ettei ivermektiiniä tule käyttää collieille tai sen sukuisille roduille. Muilla samankaltaisilla roduilla on raportoitu sporadisia yliherkkyystpauksia. Näitä ovat mm. shetlanninlammaskoira, australianpaimenkoira, bordercollie ja vanhaenglanninlammaskoira. Myös Suomessa on todettu useita ivermektiiniemyrkytyksiä collie-koirilla (3). Vasta vuonna 2001 ratkaistiin neurotoksisuuden mekanismi näillä koirilla.

Lääkelaitokselle tuli keväällä hättäväsikilmoitus skotlantinpaimenkoirasta, joka oli saanut pitkittyneen ripulin hoitoon mm. loperamidia hoitoannoksella. Jo seuraavana päivänä koira todettiin kovin väsyneeksi ja haluttomaksi liikkumaan. Kolme päivää lääkityksen aloittamisen jälkeen koiralla todettiin selviä neurologisia oireita. Koira oli vaitsu, se uikutti, oli levoton ja poissaoleva, unelias, se liikkui huonosti kyyryssä, ei saanut kieltään suuhun, koiralla todettiin mydriaasi, asentotunnon status oli epävarma. Koira lähetettiin jatkotutkimuksiin ja sairaalahoitoon Helsinkiin, jossa ei todettu aivohermojen toiminnassa puutoksia. Asentotunto oli normaali etujaloissa, takapää heitti kävellessä, koira pystyi kuitenkin kävelemään. Koiran kaikki lääkitykset keskeytettiin, ja koira hoidettiin oireenmukaisesti. Koira kotiutettiin parempikuntoisena jo seuraavana päivänä, ja se toipui lopulta täysin.

Veriaivoesteen solukalvoilla on aktiivinen kuljettajaproteiini p-glykoproteiini. Se estää useiden lääkeaineiden pääsyn keskushermostoon pumppaamalla veriaivoesteen kapillaarien endoteelisoluihin dif-

fundoituneet aineet takaisin verenkiertoon. Näin ollen monet hyvin lipofiilisetkin aineet, joiden muuten olisi helppo passiivisesti diffundoitua veriaivoesteen läpi, eivät pääse aivoihin (4).

Muutama vuosi sitten ilmestyi julkaisu, jossa amerikkalainen ryhmä oli ratkaissut collieiden ivermektiiniyliherkkyyden arvoituksen (5). MDR1-geeni (*multidrug resistance*) koodaa p-glykoproteiinia. Tutkijat havaitsivat tässä geenissä neljän emäsparin deleetiomutaation, joka aiheuttaa lukukehyksen siirtymän, joka pysäyttää p-glykoproteiinisynteesin ennenaikaisesti. Näin muodostuu ainoastaan toimintakyvytön proteiinituote. Ne koirat, jotka ovat tämän geenivirheen suhteen homotsygootteja, ovat fenotyybiltään ivermektiiniyliherkkiä koiria. Näillä koirilla tietyt lääkeaineet kumuloituvat epänormaalisti aivoihin aiheuttaen neurologisia oireita. Ivermektiini aiheuttaa yliherkälle collielle poikkeavia oireita jo kahdennädäsosalla (1/200) terveen koiran toksisesta annoksesta (6). Heterotsygootit eivät ole sen herkempiä ivermektiinille kuin terveet koirat (5). Kun 40 collien populaatio Yhdysvalloissa testattiin kyseisen geenivirheen taajuuden kartoittamiseksi (7), 9 koiralla (22 %) oli homotsygoottisena normaali alleeli, 17 (42 %) oli kantajia ja 14:llä (35 %) oli homotsygoottisena mutatoitunut alleeli (yliherkkiä ivermektiinille).

P-glykoproteiinin substraatteja ovat paitsi ivermektiini, myös loperamidi, vinkristiini, vinblastiini ja doksorubisiini (8). Potentiaalisesti vaarallisia lääkkeitä koirille, joilla on homotsygoottisesti mutatoitunut alleeli MDR1-geenissä, ovat moksidektiini, ondansetroni, domperidoni, paklitakseeli, mitoksantroni, etoposidi, rifampisiini, kinidiini ja morfiini. P-glykoproteiinia on myös suonien, maksan, munuaisten ja istukan

solukalvoilla (4). Näin ollen MDR1-deleetiomutaation suhteen homotsygoottisilla koirilla suun kautta annettun esim. digoksiinin, siklosporiinin ja deksametasonin pitoisuudet plasmassa nousevat korkeiksi ja hättäväsikilmoitusten riski kasvaa.

Ranskassa selvitettiin eläinten hättäväsikilmoitusrekisterin pohjalta (9) colliekoirien loperamidimyrkytysten oirekuvaa ja sen kulkua. Oireet alkoivat tyypillisesti alle 6 tuntia loperamidin hoitoannoksen syömisen jälkeen (vaihteli 30 minuutista 12 tuntiin). Oireet olivat tyypillisiä opioidimyrkytykselle: mydriaasi, ataksia (25 %), nääntymys (52,5 %) ja jopa kooma. Myös oksentaminen oli yleistä (37,5 %). Joillakin potilailla todettiin myös bradykardia, syanoosi, hypersalivaatio ja hypotermia. Kaikki koirat toipuivat. Oireet väistyivät 4–24 tunnin sisällä. Toisessa julkaisussa (10) collien loperamidimyrkytyksen oireita on kuvattu tarkemmin. Myrkytyksen alkuvaiheessa koiralla todettiin oksentelua ja pytalismia. Kun lääkitystä jatkettiin edelleen ohjeannoksella, havaittiin seuraavaksi takajalkojen heikkoutta, koiralla oli vaikea kannatella päätään, se äänteli, oli disorientoitunut ja ataktinen. Neurologisessa tutkimuksessa todettiin disorientaatio, ylikihtyneisyys ja yliherkkyyttä äänille. Lisäksi todettiin ataksia ilman aikomustärinää tai pään kallistusta. Aivohermojen tutkimuksessa ei ilmennyt poikkeavaa. Asentotuntoa oli vaikea tulkita yleistyneen heikkouden vuoksi. Tämäkin koira toipui noin vuorokaudessa lääkkeen lopettamisen jälkeen.

MDR1-geenivirheen testaaminen collieilla ja collien-sukuisilla koirilla on jo mahdollista. Matka siihen, että jokainen collien omistaja tietää, onko juuri hänen koiransa viallisen geenin suhteen homotsygoottinen, on kuitenkin pitkä. Siihen asti eläinlääkäreiden tulee ottaa huomioon geenivirheen mahdollisuus colliensukuisilla

koirilla määrätessään tai suosittellessaan koiralle lääkitystä.

Kirjallisuus

1. Jerram PJS. Adverse reaction to ivermectin in a rough-coated Collie. *New Zealand Vet J* 1985, 33:12, 216.
2. Presthus J, Grondalen J. Dodsfall hos hund etter ivermectinbehandling. *Norsk vet tidsskrift* 1985, 97: 9, 577-578.
3. Kaartinen, L. Älä tapa – collie kuolee ivermektiinillä! *Eläinlääkintötiedote* 1996, 5: 7-8.

4. Pelkonen O, Ruskoaho H. Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. 3. painos, *Duodecim* 2003, s. 72-77 ja 81-82.
5. Mealey KL, Bentjen SA et al. Ivermectin sensitivity in collies is associated with a deletion mutation of the *mdr1* gene. *Pharmacogenetics* 2001, 11:8, 727-733.
6. Roulet A, Puel O et al. MDR1-deficient genotype in Collie dogs hypersensitive to the P-glycoprotein substrate ivermectin. *Eur J Pharm* 2003, 460:2-3, 85-91.
7. Mealey KL, Bentjen SA et al. Frequency of the mutant MDR1 allele associated with ivermectin sensitivity in a sample popula-

- tion of Collies from the northwestern United States. *AJVR* 2002, 63:4, 479-481
8. Schinkel AH, Wagenaar E et al. P-glycoprotein in the blood-brain barrier of mice influences the brain penetration and pharmacological activity of many drugs. *J Clin Invest.* 1996, 1: 97(11), 2517-24.
9. Hugnet C, Cadore JL et al. Loperamide poisoning in the dog. *Vet Human Toxicol* 1996, 38:1, 31-33.
10. Sartor LL, Bentjen SA et al. Loperamide toxicity in a Collie with the MDR1 mutation associated with ivermectin sensitivity. *J Vet Intern Med* 2004, 18, 117-118

Eläinlääkkeiden erityislupien valvonta tiukkenee

Lääkelaitos voi myöntää erityislupaa lääkevalmisteen luovuttamiseksi kulutukseen, jos yksittäisen eläimen tai eläinryhmän hoitoon ei ole käytettävissä muuta, tehokasta hoitoa. Lupaa hakevan eläinlääkärin velvollisuus on perustella, miksi kyseinen lääke on välttämätön. Erityislupamenettelyä ei siis ole tarkoitettu rutiinikäyttöön.

Valitettavasti erityislupia saatetaan tarvita eläinten hoidossa muutenkin kuin poikkeustapauksissa. Syynä tähän on, ettei Suomessa ole myyntiluvallisia eläinlääkkeitä kaikkiin välttämättömiin tarkoituksiin. Maamme on pieni markkina-alue, eikä lääkeyhtiöiden ole kannattavaa hakea myyntilupaa vähäisiin käyttötarkoituksiin ja pienille eläinmäärille.

Euroopan komissio tarkasti huhtikuussa 2004 Suomen jäämävalvonnan. Jäämääriskäynnin liittyen tutkittiin tuotantoeläimille käytettävien eläinlääkkeiden käyttöä ja käytön valvontaa. Tarkastajat asettivat kyseenalaiseksi koko erityislupamenettelyn laillisuuden.

Komissio vaatii, että viranomaiset valvovat entistä tarkemmin erityislupien myöntämistä. Tämän vuoksi sekä Lääkelaitokselta että lupia hakevilta eläinlääkäreiltä edellytetään lisää tarkkuutta. Erityislupia koskevat säännöt eivät muutu, mutta niitä ryhdytään valvomaan tiukemmin:

- Erityislupia myönnetään vain poikkeukselliseen tarpeeseen.
- Erityisluvallisen eläinlääkkeen käytölle on esitettävä käypä perustelu, jonka on oltava eläinlääkärin kirjoittama.
- Erityislupa myönnetään vain vuoden käyttöä vastaavalle lääkemäärälle. Epäselvissä tapauksissa Lääkelaitos pyytää haetun määrän perustelemista.

Jouko Koppinen

Uusia eläinlääkkeiden myyntilupia syys-lokakuussa 2004

AIVLOSIN 42,5 mg/g esisekoite lääkerehua varten, Eco Animal Health Ltd.
Tylosinum QJ01FA R

Kohde-eläinlaji: Sika. Mykoplasman (Mycoplasma hyopneumoniae) aiheuttaman sikojen porsasyskän hoito ja ennaltaehkäisy. Suositeltua annosta käytettäessä keuhkovauriot ja painonlasku vähenevät, mutta mykoplasmainfektio (Mycoplasma hyopneumoniae) ei poistu.

NOBIVAC DUCAT injektiokuiva-aine ja liuotin, suspensiota varten, Intervet International B.V.
Kissan rinotrakeiittivirus, elävä heikennetty kylmäkuivattu Q106AD03
Kissan kalikivirus, elävä heikennetty kylmäkuivattu Q106AD03

Kohde-eläin kissa. Kissan aktiivinen immunisointi rinotrakeiitti- (kissan herpesvirus tyyppi 1) ja kalikivirusinfektioita vastaan. Rokottaminen vähentää näiden virusinfektioiden aiheuttamia kliinisiä oireita. Immuniiteetin muodostuminen 4 viikkoa ja kesto 1 vuosi.

NOBIVAC PIRO kylmäkuivattu pelletti ja liuotin injektiosuspensiota varten, Intervet International B.V.
Babesia canis ja Babesia rossi -antigeeneja Q107AO R

Kohde-eläinlaji: Koira. Kuuden kuukauden ikäisten tai sitä vanhempien koirien aktiivinen immunisointi vähentämään Babesia canis -alkueläimen aiheuttaman akuutin babesioosin (B. canis) kliinisten oireiden ja anemian vakavuutta. Anemian vakavuusaste on mitattu hematokriitillä. Immuniiteetin muodostuminen: kolme viikkoa perusrrokotusjakson päätyttyä. Immuniiteetin kesto: kuusi kuukautta vuoisesta rokotuksesta.

PREVICOX 57 mg ja 227 mg purutabletti, Merial
Firocoxibum/firokoksibi QM01AH R

Kohde-eläinlaji: Koira. Koirien nivelrikkoon liittyvän kivun ja tulehdusreaktion lievittäminen.

TWINHIP VET 439 mg/g oraalipasta, Caballo B.V.
Pyranteli embonas QP52AF02 K

Kohde-eläinlajit: Hevonen, poni ja yli 8 viikon ikäiset varsat. Loismatotartunnat hevosilla, poneilla tai varsoilla, joiden aiheuttajina ovat aikuiset sukkulamadot, erityisesti suolinkaiset (Parascaris equorum), pienet strongylukset (Cyathostomum spp., Triodontophorus spp.) ja suuret strongylukset (Strongylus edentatus, Strongylus equinus, Strongylus vulgaris), kihomadot (Oxyris equi) ja heisimato (Anoplocephala perfoliata). Teho heisimatoon (Anoplocephala perfoliata) on vaihteleva.