

Hund & Gesundheit

# MDR1-Gendefekt und multiple Arzneistoffüberempfindlichkeit beim Hund

von Prof. Dr. Joachim Geyer <<

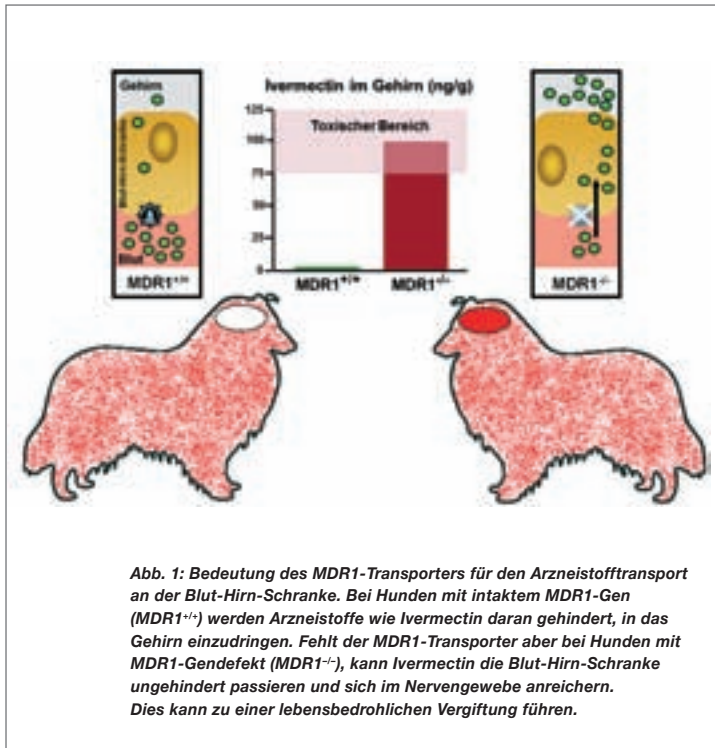
Bei den Hunderassen Collie, Australian Shepherd, Shetland Sheepdog, Longhaired Whippet, Silken Windhound, MacNab, English Shepherd, Weißer Schäferhund, Bobtail, Wäller, Border Collie, Deutscher Schäferhund und vielen Mischlingshunden ist der sog. MDR1-Gendefekt weit verbreitet. Dieser führt zu einem vermehrten Übertritt von Arzneistoffen in das Gehirn und kann bei der Anwendung von Arzneistoffen wie z. B. dem Antiparasitenmittel Ivermectin gravierende Vergiftungen auslösen. Diese haben in vielen Fällen bereits zum Tod betroffener Hunde geführt. Bei Vorliegen des MDR1-Gendefekts steht die sichere Anwendung einer Vielzahl weiterer Arzneistoffe infrage, sodass eine vorbeugende Diagnose anzuraten ist. Darüber hinaus sollte der MDR1-Gendefekt bei den genannten Rassen in der Zucht berücksichtigt werden. Zur Bestimmung des MDR1-Status eines Hundes steht ein molekulargenetischer Test zur Verfügung, der durch die TransMIT GmbH in Gießen angeboten wird.

## MDR1: EIN „MULTIDRUG“-TRANSPORTER

Bei „MDR1“ handelt es sich um ein Transportsystem für Arzneistoffe, da in die Plasmamembran von Zellen eingebettet ist. Dieses wird von dem sog. Multidrug-resistance-(MDR1-) Gen codiert. Synonyme Bezeichnungen sind P-Glycoprotein oder ABCB1. MDR1 transportiert eine Vielzahl verschiedener Arzneistoffe und darüber hinaus schädliche Naturstoffe, sogenannte Phytoalexine. Es wird heute angenommen, dass die entwicklungsgeschichtliche Bedeutung

dieses Transportsystems in dem Schutz des Organismus vor schädlichen, häufig mit der Nahrung aufgenommenen Giftstoffen liegt. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, dass MDR1 von Bakterien bis hin zu den viel höher entwickelten Säugetieren und dem Menschen hoch konserviert ist. Entsprechend scheint der MDR1-Transporter im Lauf der Evolution einen klaren Überlebensvorteil gebracht zu haben. Derzeit sind mehr als 100 verschiedene Arzneistoffe bekannt, die von MDR1 transportiert werden. Daher wird bei MDR1 auch von einem „Multidrug“-Transporter gesprochen.





## MDR1 UND BLUT-HIRN-SCHRANKE

Der MDR1-Transporter ist im Organismus an der Verteilung und Ausscheidung von Arzneistoffen beteiligt. Seine bedeutendste Funktion erfüllt dieser an der sog. Blut-Hirn-Schranke (Abb. 1): Versucht ein Arzneistoff wie Ivermectin aus dem Blut über diese Blut-Hirn-Schranke in das Gehirn einzudringen, wird dieser von MDR1 erkannt und zurück in das Blut transportiert. Durch diesen aktiven Transport wird der Übertritt von Arzneistoffen in das Nervengewebe blockiert. Damit schützt der MDR1-Transporter das Gehirn vor einer Überschwemmung mit diesen potenziell schädlichen Stoffen. Fehlt MDR1 bei Hunden mit MDR1-Gendefekt (MDR1<sup>-/-</sup>) kann der Arzneistoff die Blut-Hirn-Schranke passieren und so ungehindert in das Gehirn eindringen. Im Falle des Ivermectin werden dabei so hohe Konzentrationen erreicht, dass es zu gravierenden Nebenwirkungen kommt, die häufig zum Tod des betroffenen Hundes führen. Da neben Ivermectin zahlreiche weitere Arzneistoffe von MDR1 transportiert werden, sind Hunde mit MDR1-Defekt von einer multiplen Arzneistoffüberempfindlichkeit betroffen.

Rasseverteilung weltweit  
MDR1 nt230 (del4)

Allelfrequenz  
MDR1(-) in %

Collie, Kurzhaar	68
Collie, Langhaar	55–57
Longhaired Whippet	42–65
Australian Shepherd, Miniature	20–50
Shetland Sheepdog	7–35
Silken Windhound	18–30
Australian Shepherd	17–46
McNab	17–30
Wäller	17–19
Weißer Schäferhund	14
Old English Sheepdog	I–II
English Shepherd	7–15
Deutscher Schäferhund	6–10
Border Collie	1–2
Hütehund-Mischling	6–7
Mischling (unspezifiziert)	2–7

**Tabelle 1**  
Vorkommen des MDR1-Gendefekts bei verschiedenen Hunderassen

## DER IVERMECTIN-SENSITIVE COLLIE (MDR1<sup>-/-</sup>)

Bereits seit mehr als 25 Jahren ist bekannt, dass einige Hunderassen, insbesondere der Collie, eine auffallende Überempfindlichkeit gegenüber Arzneistoffen wie Ivermectin aufweisen. Allerdings war der Grund dafür lange Zeit völlig unbekannt. Erst vor wenigen Jahren wurde eine Mutation in dem MDR1-Gen dieser Ivermectin-sensitiven Collies entdeckt, die wie oben beschrieben zu einem Totalausfall des MDR1-Transporters führt. Aufgrund seiner Lokalisation und Ausprägung wird dieser MDR1-Gendefekt auch als nt230 (del4) MDR1-Mutation bezeichnet. Mithilfe einer molekulargenetischen Analyse kann der MDR1-Status aus einer Blutprobe des Hundes bestimmt werden.

## BETROFFENE RASSEN

In den ersten Jahren der Forschung zu dem MDR1-Gendefekt des Hundes war nur der Collie als Träger dieses Gendefekts

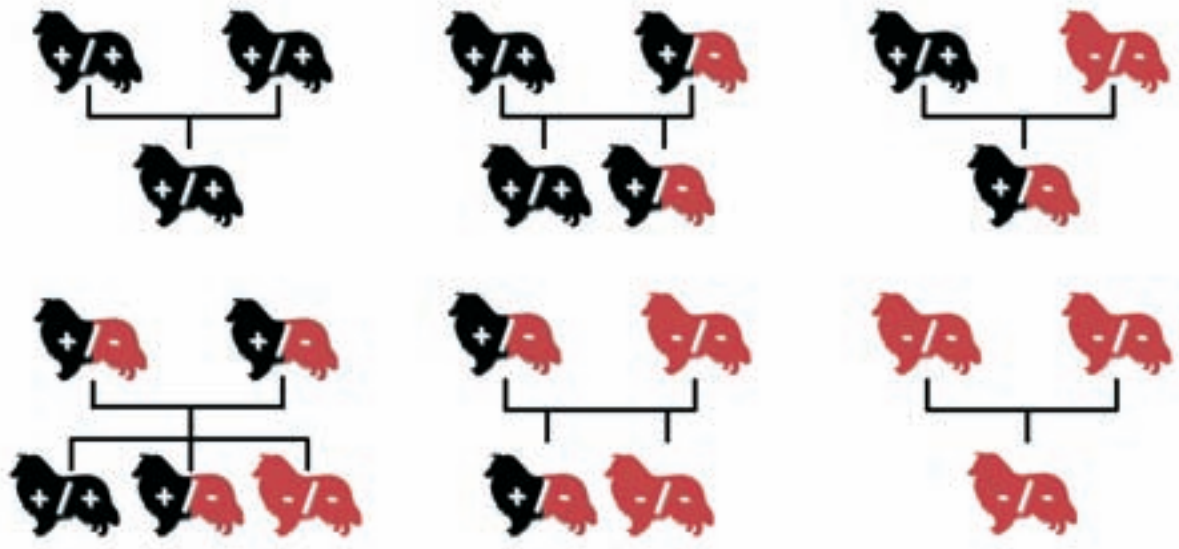


Abb. 2: Der MDR1-Genotyp eines Hundes ergibt sich aus den MDR1-Genotypen der Elterntiere. Nur Nachkommen, die den MDR1-Defekt von väterlicher und mütterlicher Seite erben, sind von dem Defekt betroffen und tragen den homozygoten Genotyp MDR1<sup>-/-</sup>. Angegeben sind verschiedene Paarungskombinationen, bei denen MDR1<sup>-/-</sup>-Nachkommen entstehen können (unten) oder nicht entstehen können (oben).

bekannt. Mittlerweile wurden weltweit jedoch mehr als 20.000 Hunde auf diesen Gendefekt untersucht. Dabei zeigte sich, dass neben dem Collie noch viele weitere Hunderassen und auch Mischlingshunde betroffen sind (s. Tabelle I). Daher ist es rein äußerlich schwerlich zu erkennen, ob ein individueller Hund von dem MDRI-Gendefekt betroffen ist oder nicht. Aus diesem Grund wird empfohlen, vor dem Einsatz relevanter MDRI-Arzneistoffe (s.u.), den MDRI-Genstatus des Hundes zu bestimmen.

## VERERBUNG UND ZUCHT

Aufgrund der oben geschilderten Problematik sollte der MDRI-Gendefekt in der Zucht betroffener Hunderassen berücksichtigt werden. Dabei muss insbesondere bei den stark betroffenen Rassen, wie dem Collie, eine langfristige angelegte Zuchtstrategie verfolgt werden. Der MDRI-

Genotyp eines Hundes ergibt sich aus der Kombination eines von väterlicher (+ oder -) und eines von mütterlicher Seite (+ oder -) vererbten Merkmals. „+“ steht dabei für ein intaktes MDRI-Gen und „-“ für ein defektes MDRI-Gen bezogen auf das Merkmal MDRI nt230 (del4). Für den MDRI-Genotyp eines Hundes gibt es drei verschiedene Möglichkeiten: nicht betroffen (MDRI<sup>+/+</sup>), heterozygot betroffen (MDRI<sup>+/-</sup>) und homozygot betroffen (MDRI<sup>-/-</sup>). Ist der MDRI-Genotyp zweier Zuchttiere bekannt, kann bereits eine theoretische Voraussage über den MDRI-Genstatus der Nachkommen generation getroffen werden. Betroffene Tiere mit dem Genotyp MDRI<sup>-/-</sup> können aus einer Kreuzung der Genotypen MDRI<sup>+/-</sup> x MDRI<sup>+/-</sup>, MDRI<sup>+/-</sup> x MDRI<sup>-/-</sup> oder MDRI<sup>-/-</sup> x MDRI<sup>-/-</sup> entstehen. Bei Kreuzung der Genotypen MDRI<sup>+/+</sup> x MDRI<sup>-/-</sup>, MDRI<sup>+/-</sup> x MDRI<sup>+/-</sup> und MDRI<sup>+/+</sup> x MDRI<sup>+/+</sup> entstehen dagegen keine homozygot betroffenen MDRI<sup>-/-</sup> Tiere (s. Abb. 2).



*Am MDR1-Gendefekt erkrankte Hunde haben eine eingeschränkte Regenerationsfähigkeit.*

## UMGANG MIT MDR1<sup>-/-</sup> HUNDEN

Wenn für einen Hund der Genotyp MDR1<sup>-/-</sup> bestimmt wurde, sind bei der Arzneitherapie besondere Vorsichtsmaßnahmen zu treffen. In diesem Fall fehlt nämlich ein funktionsfähiger MDR1-Transporter in allen Geweben des Hundes und die Behandlung mit bestimmten Medikamenten kann erhebliche Probleme bereiten (s. u.).

Unabhängig von der multiplen Arzneistoffüberempfindlichkeit wissen wir heute, dass es bei MDR1<sup>-/-</sup> Hunden zu einer Fehlsteuerung des Hormonsystems kommt. Dies äußert sich in erniedrigten basalen Cortisolspiegeln und führt in einem Stress- oder Krankheitszustand unter Umständen zu einer eingeschränkten Regenerationsfähigkeit und Stressbewältigung von MDR1<sup>-/-</sup> Hunden. Des Weiteren mehren sich die Hinweise, dass MDR1<sup>-/-</sup> Hunde eine erhöhte Anfälligkeit für die Entwicklung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen aufweisen. Klinische Studien zur Untersuchung dieser Problembereiche werden in den nächsten Jahren erwartet.

## KRITISCHE ARZNEISTOFFE BEI MDR1<sup>-/-</sup> HUNDEN

### Makrozyklische Laktone

Arzneistoffe aus dieser Gruppe (Ivermectin, Doramectin, Moxidectin, Milbemycin Oxime) werden beim Hund zur Therapie parasitärer Erkrankungen eingesetzt. Zu einer Aufnahme kann es aber auch im Rahmen der Entwurmung von Pferden mit hoch dosierten Präparaten kommen, die bei Unachtsamkeit von Hunden aufgenommen werden. In beiden Fällen kommt es bei MDR1<sup>-/-</sup> Hunden zu gravierenden und zum Teil lebensbedrohlichen Vergiftungen. Diese

äußern sich initial durch Visusverlust, Gangunsicherheit und Krämpfe und gehen dann in einen mehrere Tage andauernden komatösen Zustand über, der einer intensivmedizinischen Behandlung bedarf. Daher ist bei MDR1<sup>-/-</sup> Hunden Folgendes zu beachten:

- 1. Makrozyklische Laktone dürfen, sofern nicht explizit für die Anwendung beim Hund zugelassen, nicht bei MDR<sup>-/-</sup> Hunden angewendet werden.
- 2. Ein MDR I-Genetest ist zwingend vor einer hoch dosierten Therapie mit makrozyklischen Laktonen z. B. bei generalisierter Demodikose, einer durch parasitäre Milben ausgelösten Hauterkrankung. Hier reagieren MDR1<sup>+/-</sup> Hunde ebenfalls empfindlicher als MDR1<sup>+/+</sup> Hunde. Allerdings sind die auftretenden Nebenwirkungen nicht gravierend und innerhalb eines Tages ohne Behandlung reversibel und sind damit nicht mit dem Vergiftungsbild bei MDR1<sup>-/-</sup> Hunden vergleichbar.
- 3. MDR1<sup>-/-</sup> Hunde müssen grundsätzlich der Entwurmung von Pferden mit Ivermectin- oder Moxidectin-haltigen Präparaten ferngehalten werden, da es selbst bei Aufnahme kleinster Mengen dieser hoch dosierten Präparate zu gravierenden Vergiftungen von MDR1<sup>-/-</sup> und auch MDR1<sup>+/-</sup> Hunden kommen kann. Insbesondere neuere Präparate in Tablettenform wie Equimax Tabs<sup>®</sup>, Eraquell Tabs<sup>®</sup> oder Vectin<sup>®</sup> sind extrem gefährlich für Hunde mit MDR1-Defekt: Bereits die Aufnahme einer einzigen Tablette mit ~20 mg kann bei MDR1<sup>+/-</sup> Hunden leichte Vergiftungssymptome hervorrufen und ist für MDR1<sup>-/-</sup> Hunde sogar tödlich.
- 4. Folgende Präparate können bei korrekter Anwendung auch bei MDR1<sup>-/-</sup> Hunden sicher angewendet werden: Stronghold<sup>®</sup>, Milbemax<sup>®</sup> und Advocate<sup>®</sup>. Allerdings müssen alle genannten Präparate aufgrund der geringeren therapeutischen Breite bei MDR1<sup>-/-</sup> Hunden streng nach Herstellerangaben verabreicht werden. Insbesondere ist eine versehentliche orale Verabreichung der Spot-on-Präparate Advocate<sup>®</sup> und Stronghold<sup>®</sup> sowie eine Überdosierung zu vermeiden.



Möchten Sie gerne weiterlesen?



# Möchten Sie gerne weiterlesen???

Sowohl alte als auch die aktuelle Ausgabe von SitzPlatzFuss können als Einzelheft bestellt werden. Einfach auf [www.sitzplatzfuss.de](http://www.sitzplatzfuss.de) „Bestellung und Abo“ klicken, das entsprechende Heft aussuchen und dem Link folgen!“

[www.sitzplatzfuss.de](http://www.sitzplatzfuss.de)