

Update zum MDR1-Defekt

Das SHM berichtete bereits in den Ausgaben 1/05 und 4/07 über den MDR1-Defekt. Beide Beiträge sind auf der SHM-Website abrufbar. Seit dem letzten Beitrag sind also fast neun Jahre vergangen. Welche Erkenntnisse kamen in dieser Zeit hinzu?



Betroffene Rassen

Der MDR1-Defekt konnte von der Forschungsgruppe um Prof. Dr. Joachim Geyer vom Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Justus-Liebig-Universität Gießen bis heute bei folgenden Rassen nachgewiesen werden: Kurzhaar-Collie, Langhaar-Collie, Longhaired Whippet, Australian Shepherd (auch Miniature), Shetland Sheepdog (Sheltie), Silken Windhound, McNab, Wäller, Weisser Schäferhund, Old English Sheepdog (Bobtail), English Shepherd, Deutscher Schäferhund, Border Collie, Hütehund-Mischlingen sowie unspezifischen Mischlingen. (Quelle: www.transmit.de/mdr1-defekt/rassen.html).

Interessant ist, dass beim zu den Britischen Hütehunden gehörenden Bearded Collie bislang kein defektes MDR1-Gen nachgewiesen werden konnte. Untersucht wurden circa 500 Hunde dieser Rasse. Auffällig ist, dass auch der Deutsche Schäferhund und Mischlinge betroffen sind (betroffene Deutsche Schäferhunde wurden bei Tests in den USA identifiziert). Bei Mischlingen wird zwischen Hütehund-Mischlingen und «unspezifizierten» Mischlingen unterschieden. Dies bedeutet, dass es im Zweifelsfall ratsam ist, auch bei einem Mischling einen Gentest auf den MDR1-Defekt machen zu lassen, bevor eine Behandlung mit einem der kritischen Wirkstoffe begonnen wird.

Für manche Rassen, bei denen keine verwandtschaftlichen Beziehungen zum Collie bekannt sind, vermutete man, dass es ebenfalls Tiere mit dem MDR1-Defekt gibt. In diesem Zusammenhang wurde der Australian Terrier genannt. Im Internet kursieren Berichte über Skye Terrier, die empfindlich auf Ivermectin reagierten. Es gibt jedoch bislang keine Studien, in denen ein MDR1-Defekt bei diesen Rassen nachgewiesen werden konnte. In einem Bericht der Gesellschaft für kynologische Forschung vom Juni 2009 ist zu lesen, dass der Australian Terrier in die Studie einbezogen werden sollte. Wegen schlechter Resonanz bei Besitzern und Züchtern musste die Rasse aber wieder aus den Untersuchungen herausgenommen werden. Bei den Rassen Australian Kelpie (20 untersuchte Tiere), Greyhound (74 untersuchte Tiere), Barsoi (22 untersuchte Tiere), Irischer Wolfshund (36 untersuchte Tiere) und Belgischer Schäferhund (Groenendael und Tervueren, 58 untersuchte Tiere) konnte der MDR1-Defekt nicht nachgewiesen werden. Beim Australian Cattle Dog wurden 50 Hunde untersucht, auch bei diesen wurde der Defekt nicht nachgewiesen. Bei einem Hund, der zwar phänotypisch als Australian Cattle Dog eingestuft wurde, allerdings keine Zuchtpapiere hatte, wurde ein Allel des MDR1-Defekts nachgewiesen.

MDR1-DEFEKT

Der Defekt bewirkt eine Störung der sogenannten Blut-Hirn-Schranke, die beim gesunden Hund verhindert, dass Substanzen, beispielweise Medikamente wie Ivermectin, aus dem Blut ins Gehirn übertreten und dort eine lebensgefährliche oder gar tödliche Wirkung entfalten. Diese natürlichen Schutzmechanismen finden sich übrigens nicht nur in den Zellen zwischen Blutgefässen und Gehirn, sondern auch in verschiedenen anderen Organen wie Nieren, Leber, Darm, Plazenta und Hoden.

Von Vergiftungsfällen nach einer Ivermectin-Behandlung beim Husky wurde nach Studienende berichtet. Hierbei zeigten fünf untereinander verwandte Tiere eines aufgelösten Rennstalls die typischen Vergiftungssymptome. Drei der Tiere starben trotz intensiver Therapie. Bei drei Huskys aus dem Bestand konnte der Gentest durchgeführt werden; sie zeigten den mischerbigen Genotyp MDR1+/- . Sicherheitshalber sollte man also auch diese beiden Rassen mit in die Liste der prädisponierten Hunderassen aufnehmen.

Kritische Wirkstoffe

Mittlerweile weiss man, dass auch mischerbige Hunde (Genotyp MDR1+/-) empfindlich auf bestimmte Arzneistoffe reagieren können, zum Beispiel auf hoch dosierte makrozyklische Laktone und Zytostatika. Bei Hunden mit dem Genotyp MDR1+/+ ist die Blut-Hirn-Schranke zu 100 Prozent intakt, bei Hunden mit dem Genotyp MDR1/- ist die Blut-Hirn-Schranke in puncto Arzneistoffbarriere überhaupt nicht funktionsfähig. Hunde vom Genotyp MDR1+/- haben eine nur zu circa 50 Prozent funktionsfähige Blut-Hirn-Schranke.

Professor Geyer, der führende Forscher auf dem Gebiet des MDR1-Defekts beim Hund, berichtet, dass ihm noch keine Fälle bekannt sind, in denen Hunde mit dem Genotyp MDR1+/- an einer Medikamentenvergiftung gestorben sind, allerdings kennt er Fälle von schweren Vergiftungen bei solchen Hunden. Darum lautet seine Empfehlung ganz klar: Auch bei Hunden mit dem Genotyp MDR1+/- muss die Wahl der Medikamente und Antiparasitika sehr sorgfältig erfolgen. Bei manchen Wirkstoffen gibt es auf Grundlage klinischer Erfahrung bereits die Empfehlung einer bestimmten Dosisreduktion. Der Wirkstoff Emodepsid kommt in Anthelminthika (Wurmmitteln) zum Einsatz und kann bei MDR1/- -Hunden bereits bei der doppelten Menge der empfohlenen Dosis zu Symptomen wie Zittern und Bewegungsstörungen führen. In

Die Forscher fanden heraus, dass bei einem bestimmten Mäusestamm der gleiche MDR1-Defekt wie beim Hund vorkommt.

Foto: fotolia.de/Symbolbild



einer kontrollierten Studie klangen diese Symptome ohne Behandlung wieder ab. Dennoch wird empfohlen, vor Anwendung dieses Wirkstoffs bei prädisponierten Rassen einen MDR1-Test machen zu lassen. Bei bestimmten Präparaten mit diesem Wirkstoff wird eine Anwendung bei MDR1-/-Welpen nicht empfohlen. Mehr dazu auf der Homepage des TransMIT-Zentrums für pharmakogenetische Diagnostik in Gießen: www.transmit.de/mdr1-defekt/anzneistoffe.html. Nach wie vor teilt man die Arzneimittel in drei Kategorien ein.

Forschung

Für viele Wirkstoffe fehlen noch etablierte Dosierungsempfehlungen für MDR1-/- und MDR1+/-Hunde. Professor Geyer erklärt, woran das liegt: «Zur Ermittlung solcher Daten wären standardisierte Studien nötig. Bei diesen müsste man Hunden der Genotypen MDR1-/- und MDR1+/- kontrolliert Medikamente verabreichen, um Erkenntnisse über deren Wirkungen und Nebenwirkungen zu gewinnen. Das wären Tierversuche, deren Durchführung aus praktischer, finanzieller und ethischer Sicht kaum praktikabel wäre.»

Beim Menschen gibt es keinen MDR1-Defekt, welcher dem des Hundes vergleichbar wäre. Deshalb ist das Interesse an der Erforschung des Defekts beim Hund aus humanmedizinischer Sicht gering. Bei manchen Erbkrankheiten, welche bei Mensch und Hund gleichermaßen vorkommen, werden betroffene Hunde häufig als «Modelle» für die Erforschung der Krankheit und ihrer Behandlung beim Menschen eingesetzt. Ein Beispiel hierfür ist das sehr seltene «Gray-Collie-Syndrome», die sogenannte zyklische Neutropenie, die beim Collie und beim Menschen vorkommt und zu schweren Beeinträchtigungen des Immunsystems führt. Diese Erkrankung – auch wenn sie beim Hund extrem selten vorkommt – ist aus dem oben genannten Grund sehr gut erforscht.

Rechts Entwurmungsmittel für Pferde, das auch teilweise über deren Kot wieder ausgeschieden wird, kann für Hunde mit dem MDR1-Defekt lebensbedrohlich sein.

Foto: fotolia.de

Laut Prof. Geyer kommt bei einem bestimmten Mausstamm der gleiche MDR1-Defekt wie beim Hund vor. Bisher für MDR1-/-Hunde als riskant eingestufte Arzneistoffe sind für diese MDR1-/-Mäuse ebenfalls gefährlich. Auch wenn es sich um unterschiedliche Tierarten handelt, lassen sich durch Untersuchungen an diesem Mausstamm doch gewisse Rückschlüsse auf den Hund ziehen. Wirkstoffe, die für die MDR1-/-Maus gefährlich sind, über deren Risiko für den Hund aber bislang nichts bekannt ist, werden auch als kritisch für den Hund eingestuft. Die Klassierung der Medikamente, die für MDR1-betroffene Hunde gefährlich werden könnten, finden Sie immer aktuell unter: www.transmit.de/mdr1-defekt/anzneistoffe.html.

Ein interessantes und wichtiges Forschungsgebiet ist auch die Entwicklung sogenannter Antidotes (Gegengifte), die man akut vergifteten Hunden verabreichen könnte, um die Symptome zu bekämpfen. Leider gibt es auf diesem Gebiet trotz intensiver Forschung dazu in der Arbeitsgruppe von Professor Geyer zum jetzigen Zeitpunkt noch keine Erfolgsmeldungen.

Vorsichtsmassnahmen bei betroffenen Hunden

Auch wenn dies bereits in den beiden vorangegangenen Artikeln zum MDR1-Defekt erwähnt wurde, möchte ich noch mal auf zwei grosse Gefahren hinweisen: Eine ist die versehentliche Aufnahme kritischer Wirkstoffe über Entwurmungsmittel für Pferde (Pferde werden häufig mit Ivermectin- oder Moxidectin-haltigen Präparaten entwurmt), die in Reitställen verabreicht werden. Professor Geyer betont, dass die Aufnahme von problematischen Wirkstoffen durch Hunde auf diese Weise eine der Hauptursachen für schwere Zwischenfälle ist. Er erklärt: «In Pferdewurmpasten liegt der Wirkstoff in besonders hoher Konzen-



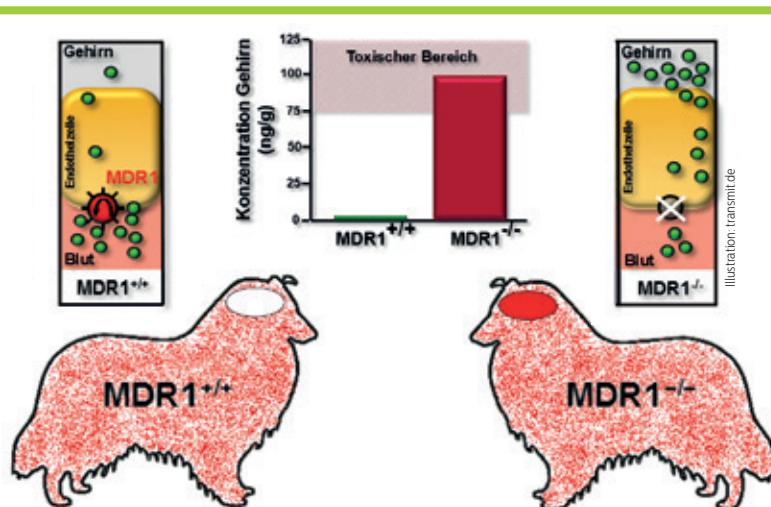
tration vor – immerhin wiegt ein durchschnittliches Pferd mehrere hundert Kilo. Bereits eine relativ kleine Menge der Paste, die bei der Entwurmung des Pferdes zu Boden fällt, kann für einen empfindlichen Hund ein lebensbedrohliches Risiko darstellen. Hinzu kommt, dass die Wurmpasten zur besseren Akzeptanz durch das Pferd oft aromatisiert sind und dadurch auch für Hunde attraktiver werden.» Oft werden in Reitställen viele Pferde zeitgleich entwurmt. Dadurch steigt auch die Wirkstoffmenge, die für den Hund wahrscheinlich erreichbar wird. Pferdeäpfel und Festmist bergen ebenfalls ein gewisses Risikopotenzial.

Professor Geyer erklärt, warum: «Die Wirkstoffe Ivermectin und Moxidectin werden nicht zu 100 Prozent vom Pferdekörper aufgenommen. Circa 20 bis 30 Prozent verlassen den Körper unverändert wieder und werden mit dem Kot ausgeschieden. Dies ist sogar so gewollt – damit wird das Risiko einer Vermehrung der Parasiten im Stall und auf der Weide verringert. Dies geschieht über die Darmpassage, der Wirkstoff erscheint circa 24 bis 48 Stunden nach der oralen Aufnahme im Kot. Das ist auch der Zeitraum, in dem die Aufnahme von Pferdeäpfeln für den Hund mit MDR1-Defekt besonders kritisch ist. Pferdebesitzer sollten hierüber also am besten genauso Bescheid wissen wie Besitzer betroffener Hunde – und entsprechend verantwortungsvoll mit den Wurmmitteln umgehen.»

Ausserdem besteht immer die Gefahr der versehentlichen Überdosierung von Arzneimitteln, die für den Hund bestimmt sind. Beachten Sie also vor Anwendung beim MDR1-/- und MDR1+/-Hund immer genau die Anwendungshinweise des Herstellers und Ihres Tierarztes. Bei Unsicherheit fragen Sie lieber einmal mehr nach als zu wenig. Lassen Sie sich vom Tierarzt immer den Beipackzettel mitgeben, auch wenn Sie nur einzelne Tabletten kaufen. Wenn Sie als Besitzer eines betroffenen Hundes den Tierarzt wechseln, sollten Sie den neuen Tierarzt gleich zu Beginn über den MDR1-Genotyp Ihres Hundes informieren. Auch wenn Ihr Hund vorübergehend betreut werden muss (etwa in einer Hundepension) sollten Sie das dortige Personal unbedingt entsprechend sensibilisieren.

Weitere Auswirkungen des MDR1-Defekts

Neben der Arzneimittelunverträglichkeit durch die eingeschränkte Funktion der Blut-Hirn-Schranke resultiert der Defekt auch in einer Fehlsteuerung endokriner Regelkreise. Dies führt zu niedrigeren Cortisolspiegeln im Blut von MDR1-/-Hunden. Bei



BEDEUTUNG MDR1-BEFUND

MDR1+/+: Der Defekt MDR1 nt230(del4) wurde nicht nachgewiesen. Nach derzeitigem Kenntnisstand liegt ein funktionsfähiges MDR1-Transportsystem vor. Bei der Arzneimitteltherapie müssen diesbezüglich keine besonderen Vorsichtsmassnahmen getroffen werden. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Nebenwirkungen) aufgrund anderer Ursachen können nicht ausgeschlossen werden.

MDR+/-: Der Hund ist heterozygot von dem Defekt MDR1 nt230(del4) betroffen. Dies bedeutet, dass der MDR1-Transporter in allen betreffenden Organen zum Teil funktionsfähig (+) und zum Teil nicht funktionsfähig (-) vorliegt. Der Defekt wurde nur von einem Elternteil vererbt und kann weitervererbt werden. Es kann zu einer Zunahme von teils schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Nebenwirkungen) bei einer Therapie mit Zytostatika, hoch dosierten makrozyklischen Laktonen sowie mit Loperamid (Imodium®) kommen.

MDR1-/-: Der Hund ist homozygot von dem Defekt MDR1 nt230(del4) betroffen. Es fehlt ein funktionsfähiges MDR1-Transportsystem in der Blut-Hirn-Schranke, Leber, Niere, Plazenta und den hämatopoetischen Stammzellen. Der Defekt wurde von beiden Elternteilen vererbt und wird auch weitervererbt. Bei der Therapie dürfen bestimmte Arzneistoffe nicht angewendet werden (siehe kritische Arzneistoffe bei MDR1-/- und MDR1+/-Hunden).

Stress und Krankheit kann dies unter Umständen zu eingeschränkter Stressbewältigung und Regenerationsfähigkeit führen. Inwiefern bereits das «Alltagsverhalten» von Hunden mit dem MDR1-Defekt durch erniedrigte Cortisolspiegel beeinflusst wird, lässt sich derzeit nicht mit Sicherheit sagen.

Möglicherweise sind MDR1-/-Hunde auch anfälliger für die Entwicklung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen. Bei den bereits erwähnten Mäusen mit MDR1-Defekt hat man dies bereits untersucht. Hier zeigte sich, dass nicht nur die Blut-Hirn-Schranke, sondern auch die Darmbarriere betroffen ist. Von Bakterien im Darm produzierte Toxine (Giftstoffe) und Abfallprodukte können bei MDR1-Defekt-Mäusen zu Darmentzündungen führen. Bei den Mäusen konnten die Darmentzündungen durch Antibiotikabehandlungen therapiert werden. Entsprechende Studien beim Hund gibt es jedoch bisher nicht. >

Ausblick

Professor Geyer forscht und lehrt bereits seit über zehn Jahren auf dem Gebiet des MDR1-Defekts beim Hund. In dieser Zeit hat er im deutschsprachigen Gebiet viel zu diesem Thema veröffentlicht, Vorträge gehalten, Tiermedizinstudenten ausgebildet und betroffene Hundezüchter und -besitzer beraten. Wenn er sich die Entwicklung in diesem Zeitraum anschaut, so kann er folgendes Resümee ziehen: «In dieser Zeit haben sich die Allel-Frequenzen des Defektallels bei denjenigen Zuchtvereinen verringert, in denen entsprechende Zuchtstrategien umgesetzt wurden. Bei den Vereinen, in denen der MDR1-Defekt nicht züchterisch berücksichtigt wurde, sind keine Veränderungen zu sehen. Dies macht klar, wie wichtig es ist, langfristig züchterisch gegen den Defekt vorzugehen, denn mit der Diagnose per Gentest ist das Problem nicht gebannt, sondern es beginnt nun erst: Besitzer betroffener Hunde müssen zeitlebens darauf achten, dass ihren Hunden keine kritischen Wirkstoffe verabreicht werden und dass die Hunde solche Wirkstoffe auch nicht versehentlich aufnehmen.» Von weiteren möglicherweise negativen Auswirkungen (siehe Darmentzündungen, erhöhte Stressintoleranz) einmal ganz abgesehen.

Laut Professor Geyer hat sich auch das Wissen der Tierärzte in Bezug auf den MDR1-Defekt im deutschsprachigen Raum in den letzten zehn Jahren erheblich verbessert. Kam es früher ab und zu vor, dass gut informierte Züchter ihren Tierarzt erst mal über die Problematik aufklären mussten, so sind heute doch die meisten Tierärzte im deutschsprachigen Raum im Bilde. Professor Geyer betont, wie wichtig es ist, den Gentest über den Tierarzt und nicht auf eigene Faust vom Züchter anzufordern. Das Probenmaterial der Wahl ist Blut, kein Backentupfer. So wird die Verwechslungsgefahr minimiert. Der Tierarzt prüft und bestätigt ausserdem die Identität des Tieres vor der Blutentnahme. Ein weiterer Vorteil: Der Tierarzt wird direkt über das Testergebnis informiert – schliesslich muss er im Falle von Narkosen, Chemotherapien und sonstigen anstehenden Therapien entscheiden, welches Medikament in welcher Dosierung beim betreffenden Hund sicher ist.

Erschreckend ist übrigens, dass Professor Geyer von gefälschten Befunden berichtet. Offensichtlich werden Zuchthunde mit MDR1+/- oder sogar MDR1/--Genotyp verkauft, deren Wert dadurch gesteigert wird, dass sie vorsätzlich als MDR1+/+-Hunde ausgegeben werden. Das ist nicht nur Betrug, sondern auch tierschutzrelevant. Professor Geyer bietet an, im

Verdachtsfall bei der Echtheitsprüfung der in Gießen ausgestellten Befunde behilflich zu sein.

Fazit

Sicherheitsüberprüfungen aller MDR1-Arzneistoffe bei Hunden mit MDR1-Defekt in entsprechend kontrollierten klinischen Studien sind aus praktischen, finanziellen und ethischen Gründen nur schwer realisierbar. Umso wichtiger ist der Erkenntnisgewinn aus der Praxis. Darum sei an dieser Stelle ausdrücklich auf das Vigilanzsystem der Arbeitsgruppe von Professor Geyer hingewiesen. Die Auswertung von Vergiftungsfällen trägt dazu bei, mehr über gefährliche Wirkstoffe herauszufinden und somit das Risiko für betroffene Hunde weiter zu reduzieren. Hier der Link zum Vigilanzsystem: www.vetmed.uni-giessen.de/pharmtox/mdr1_defekt/vigi_sys/vigi_dat_einsender.php.

Sollte Ihr Hund an einer Vergiftung durch Medikamente erkrankt sein, fordern Sie bitte den behandelnden Tierarzt auf, das Formular für die Studie auszufüllen. So können langfristig wichtige Erkenntnisse gewonnen und Hunden geholfen werden. 🐾

Text: Dr. Anna Laukner

Infos rund um die Arbeit von Professor Doktor Joachim Geyer finden Sie unter: www.transmit.de

BEGRIFFSERKLÄRUNG

Allel	Die einzelne Erbanlage für ein bestimmtes Merkmal wird Gen genannt. Die Funktionsform eines Gens, also die Art und Weise, wie ein Gen ein Merkmal ausprägt, bezeichnet man als Allel.
Genotyp	So wird das Erbbild bezeichnet. Alle in den Genen festgelegten Erbinformationen bilden in ihrer Gesamtheit den Genotyp.
Makrozyklische Laktone	Überbegriff für diverse Medikamente.
Phänotyp	Das auf dem Erbgut basierende Erscheinungsbild eines Lebewesens.
Zytostatika	Zytostatika sind natürliche oder synthetische Substanzen, die das Zellwachstum beziehungsweise die Zellteilung hemmen. Sie werden vor allem zur Behandlung von Krebs, teilweise auch bei der Behandlung von Autoimmunerkrankungen eingesetzt.
