

Neues zum MDR1 – Defekt

von Dr. med. vet. Anna Laukner

Anfang 2005 erschien im SHM ein Bericht über den MDR1 – Defekt beim Hund, seine Ursachen und seine Folgen (SHM 1/05). Heute möchte ich Ihnen berichten, welche neuen Erkenntnisse seitdem gewonnen wurden und welche aktuellen Empfehlungen für die betroffenen Hunde und Ihre Halter gelten.

Pioniere in der Erforschung des MDR1-Defektes sind die Mitglieder der MDR1-Defekt-Projektgruppe der Universität Giessen (D). Ihnen gelang auch die Entwicklung eines Gentests, mit dem bestimmt werden kann, ob ein Hund das MDR1-Gen besitzt und somit weder selbst erkrankt ist noch den Defekt an Nachkommen vererben kann (+/+), ob er Träger der Genmutation ist (+/-) oder ob er selbst unter dem Defekt leidet (-/-).

Der Defekt bewirkt eine Störung der so genannten Blut-Hirn-Schranke, die beim gesunden Hund verhindert, dass Substanzen 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 Blutgefäß und Gehirn, sondern auch in verschiedenen anderen Organen wie Nieren, Leber, Darm, Plazenta und Hoden.

Die volle Wirkung «entfaltet» die Genmutation bei Hunden, die den Genotyp (-/-) zeigen. Die Vergiftungserscheinungen zeigen sich in Bewegungs- und Koordinationsstörungen, Zittern, Benommenheit, Pupillenerweiterung, vermehrtem Speichelfluss und können im schlimmsten Fall sogar zum Tod führen. Träger (+/-) sind in der Regel selbst nicht betroffen, können aber bei der Therapie mit Zytostatika (die vor allem in der Tumor-Therapie eingesetzt werden) empfindlicher auf unerwünschte Nebenwirkungen reagieren als Hunde mit intaktem MDR1-Gen (+/+). Auch bei der Behandlung mit bestimmten Antiparasitika (Ivermectin und verwandte Wirkstoffe) sind die Träger ebenfalls empfindlicher als defektfreie Tiere – dies gilt allerdings nur für sehr hohe Dosierungen; ausserdem kommt es nicht zu lebensbedrohlichen Zuständen.

Ausser dem Collie sind auch andere Rassen betroffen

Früher war dieser Defekt vor allem beim Collie bekannt. Bevor man das verantwortliche Gen entdeckt hatte, sprach man von der «Ivermectin-Überempfindlichkeit des Collies» (Ivermectin ist ein in der Tiermedizin häufig eingesetzter Wirkstoff gegen Parasiten). Auch heute noch gilt, dass vor allem Britische Hütehunde, allen voran der Collie, betroffen sind. Nach aktuellem Wissensstand (die Giessener Projektgruppe untersuchte seit 2003 über 2000 Britische Hütehunde) sind nur 23 % aller Collies defektfrei!



Foto: P. Koster

Kürzlich konnte der Defekt auch bei mehreren Weissen Schäferhunden/Berger Blanc Suisse nachgewiesen werden, welche eine dramatische Überempfindlichkeit gegen Ivermectin beziehungsweise den verwandten Wirkstoff Doramectin zeigten. Dr. Joachim Geyer von der Uni Giessen empfiehlt, Blutproben von Hunden dieser Rasse im Giessener Labor testen zu lassen. Nur so besteht die Möglichkeit, bald statistische Daten zur Häufigkeit ermitteln zu können. Dies gilt selbstverständlich auch für Schweizer Hunde; die Adresse finden Sie am Ende dieses Artikels.

Möglicherweise betroffen sind auch die folgenden Rassen: Australian Terrier, Australian Kelpie, Australian Cattle Dog, Barsoi, Greyhound, Irish Wolfhound und Belgischer Schäferhund. Dr. Geyer begründet dies mit der genetischen Verwandtschaft zu den Collie-Rassen. Entsprechende Untersuchungen laufen momentan in Giessen. Schon jetzt rät Dr. Geyer, Hunde dieser Rassen vor einer



Beim Weissen Schäferhund (Berger Blanc Suisse) wurde der Defekt erst kürzlich nachgewiesen. Foto: J. Giger

Behandlung mit Antiparasitika wie Ivermectin vorsorglich testen zu lassen.

Wirkstoff-Kategorien

Die Wirkstoffe, die durch den MDR1-Defekt für die betroffenen Hunde gefährlich werden können, teilt man in drei Kategorien ein:

Kategorie 1

Hierzu gehören die Wirkstoffe, für die Vergiftungen (teilweise mit Todesfolge) bei betroffenen Hunden (-/-) wissenschaftlich belegt worden sind:

Ivermectin, Doramectin, Moxidectin, Loperamid. Präparate, die diese Wirkstoffe enthalten und nicht ausdrücklich für die An-

wendung beim Hund zugelassen sind, dürfen nicht verwendet werden! Mittel aus dieser Kategorie, die für den Hund zugelassen sind, dürfen nicht anders als vorgeschrieben appliziert werden (dies gilt insbesondere für Stronghold® und Advocate®: Diese Spot-ons dürfen keinesfalls oral verabreicht werden!). **Noch ein besonderer Warnhinweis: Die Wirkstoffe der Kategorie 1 sind häufig in Entwurmungsmitteln für Pferde und andere Grosstiere enthalten. Bitte vermeiden Sie unbedingt, dass Ihr gefährdeter Hund bei der Entwurmung von Pferden anwesend ist und den Kot von frisch entwurmenen Pferden (oder anderen Tieren) aufnimmt!**

Kategorie 2

Für die Wirkstoffe in dieser Kategorie wurden im Labor (mit Zellkulturen und Tierversuchen) Interaktionen mit dem MDR1-System bestätigt. Bei betroffenen Hunden (-/-) sollten diese Wirkstoffe nur unter einer gründlichen Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden. Durch den fehlenden MDR1-Schutz können sich die Wirkstoffe vermehrt in den betroffenen Organen (Gehirn, Leber, Nieren, Hoden etc.) anreichern und dort zu unerwünschten und gefährlichen Effekten führen, die mit denen einer Überdosierung verglichen werden können. Man arbeitet an Dosierungsempfehlungen für die betreffenden Wirkstoffe – bislang sind aber noch keine verfügbar. Zu dieser Kategorie gehören viele unterschiedliche Wirkstoffgruppen (siehe

Kategorie 1	<p>Ivermectin-Präparate: Diapec®, Ecomectin®, Equimax®, Eqvalan®, Ivomec®, Noromectin®, Paramectin®, Qualimec®, Sumex®, Virbamec®</p> <p>Doramectin-Präparat: Dectomax®</p> <p>Moxidectin-Präparate: Cydectin® und Equest®</p> <p>Beachte: Stronghold® (Wirkstoff Selamectin), Advocate® (Wirkstoff Moxidectin) und Milbemax® (Wirkstoff Milbemycinoxim) nicht abweichend von der zugelassenen Applikationsform und Dosierung verwenden (s.u.).</p> <p>Loperamid-Präparat: Imodium®</p>
Kategorie 2	<p>Zytostatika: Vinblastin, Doxorubicin, Paclitaxel, Docetaxel, Methotrexat u. a.</p> <p>Immunsuppressiva: Cyclosporin A</p> <p>Herzglykoside: Digoxin, Methyl Digoxin u. a.</p> <p>Opiode: Morphin (ggf. auch andere Opiode wie z. B. Fentanyl)</p> <p>Antiarrhythmika: Verapamil, Diltiazem, Chinidin</p> <p>Antiemetika: Ondansetron, Domperidon</p>
Kategorie 3	<p>Stronghold® (Wirkstoff Selamectin): sicher mit 6–12 mg/kg Körpergewicht bei topischer Applikation (spot-on).</p> <p>Milbemax® (Wirkstoffe Milbemycinoxim und Praziquantel): sicher mit 0,5–2,5 mg Milbemycinoxim pro kg Körpergewicht bei oraler Applikation.</p> <p>Advocate® (Wirkstoffe Moxidectin und Imidacloprid): Sicher mit 2,5–6,25 mg Moxidectin und 10–25 mg Imidacloprid pro kg Körpergewicht bei topischer Applikation (spot-on).</p>



Entwurmungsmittel für Pferde enthalten häufig Wirkstoffe der Kategorie 1. Frisst ein betroffener Hund die Pferdeäpfel von einem frisch entwurmenen Pferd, wird das für diesen Hund lebensbedrohend. Foto: blickwinkel.de/L. Lenz

Tabelle). Insgesamt wurden bisher mehr als 100 Wirkstoffe gefunden, die in Kategorie 2 eingeordnet werden. Weitere Wirkstoffe können Sie auf der Homepage der Giesse-ner Projektgruppe (siehe S. 65) erfragen – dort berät man auch bezüglich Wirkstoffauswahl und Dosierung.

Warnhinweis: Generell gilt, dass man Medikamente (für Mensch und Tier) nicht in Reichweite der Tiere aufbewahren soll. Noch mehr gilt dies aber für Hunde mit MDR1-Defekt: Was für einen gesunden Hund nur eine «harmlose» Magenverstimmung bedeutet, kann für einen betroffenen Hund unter Umständen tödlich sein!

Kategorie 3

In diese Kategorie fallen die Wirkstoffe, die in der Anwendung auch beim Hund mit MDR1-Defekt als sicher gelten. Wichtig sind hier vor allem die drei Präparate Stronghold® (Spot-on; enthält Selectamin), Advocate® (Spot-on; enthält unter anderem Moxidectin) und Milbemax® (Tabletten, enthalten unter anderem Milbemycinoxim).

Allerdings dürfen diese Mittel keinesfalls in anderer Applikationsform oder höherer Dosierung als vorgeschrieben angewendet werden!

Gen-Test

Der Test auf den MDR1-Defekt wird mittlerweile – neben der Uni Giessen – von verschiedenen veterinärmedizinischen Labors

angeboten. Als Probenmaterial kommt EDTA-Blut (wird vom Tierarzt in spezielle Röhrchen abgenommen) oder ein Tupferabstrich der Backenschleimhaut in Frage. Die Giessener Experten Prof. Ernst Petzinger und Prof. Andreas Moritz weisen in einem aktuellen Fach-Artikel allerdings darauf hin, dass Analyseproben aus der Backenschleimhaut zu Fehlbestimmungen führen könnten, da hier häufiger Verunreinigungen durch bakterielle Erbsubstanz vorkommen – insbesondere, wenn die Probe vom Tierbesitzer selbst genommen wurde.

Der Preis für den Gentest beträgt (ohne Tierarztkosten und Versand) etwa 86 Euro.



Auch seltene Rassen können betroffen sein: hier ein Australian Terrier. Foto: SHM-Archiv

Was tun, wenn der Hund positiv ist?

Leider ist nach wie vor kein «Antidot» (Gegengift) bekannt, mit dem man einen akut vergifteten Hund behandeln kann. Deshalb sind nach wie vor äusserste Vorsicht im Um-




Laut Auswertung von Seite 65 sind von den 24 erfassten Bobtails 12,5 % Träger der Gennutation. Foto: SHM-Archiv

gang mit und bei der Anwendung von Medikamenten die einzigen Möglichkeiten, den Hund zu schützen. Sollte Ihr Hund zu den gefährdeten Rassen gehören (oder ein Mischling aus gefährdeten Rassen sein), so lassen Sie ihn sicherheitshalber testen – auch wenn keine Behandlung mit einem der gefährlichen Wirkstoffe ansteht. So wissen Sie Bescheid, falls eine Notfallbehandlung keine Wartezeiten auf ein Testergebnis zulässt. Auch für Züchter ist es immens wichtig, über den MDR1-Zustand Ihrer Zuchttiere Bescheid zu wissen (siehe Artikel aus dem SHM 1/05).

Die Frage, ob Sie Ihren betroffenen Hund kastrieren lassen sollten, um eine Weiterga-

Globale Häufigkeit der nt230(del4) MDR1-Mutation

© 2006 by Projektgruppe MDR1-Defekt beim Collie, www.uni-giessen.de/mdr1defekt Aus: Geyer et al. (2005) J. vet. Pharmacol. Therap. 28, 545-551

	Allel (%) MDR1 (-)	MDR1 Genotyp (%)			n	Literatur
		+ / + (nicht betroffen)	+ / - (Träger)	- / - (betroffen)		
Deutschland	54.6	23.9	43.1	33	578	Geyer et al. 2005
USA	51	26	46	28	161	Neff et al. 2004
UK	60	15	51	34	94	Neff et al. 2004
Australien	56	12	64	24	61	Mealey et al. 2005
USA (Nordwest)	56	23	42	35	40	Mealey et al. 2003
Frankreich	64	20	32	48	25	Hugnet et al. 2004



Früher war dieser Gendefekt vor allem beim Collie bekannt. Seit 2003 untersuchte die Giessener Projektgruppe über 2000 Britische Hütehunde. Nur 23 % aller untersuchten Collies sind defektfrei! Foto: SHM-Archiv

be des Defektgens zu vermeiden, ist nicht ganz einfach zu beantworten. Einerseits ist es sinnvoll, solche Gene von der weiteren Verbreitung auszuschliessen, andererseits besteht natürlich bei jedem operativen Eingriff (der ja auch mit der Gabe von Medikamenten verbunden ist) das Risiko von gefährlichen Nebenwirkungen. Diese Frage lässt sich also nicht pauschal klären, sondern sollte im Gespräch mit Ihrem Tierarzt und gegebenenfalls mit MDR1-Spezialisten individuell für Ihren Hund erörtert werden. Auf jeden Fall gelten (-/-)Hunde als Risikopatienten bei Narkosen – dies gilt es sowohl bei Routineoperationen als auch bei Not-Operationen zu beachten. Für bestimmte

Narkosemittel wird eine reduzierte Dosis empfohlen, in jedem Fall ist eine Inhalations- (also eine Gasnarkose) einer Injektionsnarkose vorzuziehen, da sie leichter steuerbar ist. Allerdings fehlen systematische klinische Studien über die Narkosesicherheit bei (-/-)Hunden, sodass derzeit keine konkreten Empfehlungen gegeben werden können.

Auf der Homepage der Giessener Projektgruppe gibt es übrigens seit einigen Wochen ein so genanntes Vigilanzsystem: Hier können per E-Mail Arzneimittelnebenwirkungen und Narkosezwischenfälle (aber auch Narkosen, die gut vertragen wurden) gemeldet werden, die man bei seinem Hund, egal ob (-/+) oder (-/-), beobachtet hat. Dieses Meldesystem kann vom Tierarzt oder direkt vom Tierbesitzer genutzt werden. Die dadurch gewonnenen Erkenntnisse werden gesammelt, ausgewertet und kommen somit in Zukunft betroffenen Hunden (und deren Besitzern) zugute. Nach Auskunft von Dr. Geyer gab es bereits aufschlussreiche Eintragungen – er bittet weiterhin jeden Tierarzt und jeden Hundebesitzer, sich aktiv an dieser Rückmeldung zu beteiligen, da auf diese Weise die wirklich kritischen Arzneistoffe identifiziert werden können.

Ausblick in die Zukunft

Die Zusammenarbeit mit deutschen Zuchtclubs läuft sehr gut, Dr. Geyer bemerkt aber in letzter Zeit eine sinkende Zahl an Blutproben aus der Schweiz. Vielleicht ist dieser Artikel ein Anstoss für Schweizer Besitzer betroffener oder möglicherweise betroffener Hunderassen, die laufenden Studien zu unterstützen, indem sie Blutproben ihrer



Vom Gendefekt können natürlich auch Mischlinge betroffen sein. Foto: S. Boucek

Hunde nach Giessen senden oder, im Fall eines Zwischenfalls bei ihrem (-/-)Hund, das Vigilanzsystem auf der Homepage der Giessener Projektgruppe nutzen.

Die enge Zusammenarbeit diverser Collie-Zuchtclubs mit der Uni Giessen lässt hoffen, dass durch entsprechende Zuchtprogramme die Häufigkeit in den stark betroffenen Rassen in den nächsten Jahren gesenkt werden kann – heute ist es allerdings noch zu früh, einen Erfolg züchterischer Massnahmen zur Senkung der Defekt-Häufigkeit in den betroffenen Rassen zu statuieren. Laut Dr. Geyer ist es zunächst noch von primärem Interesse, die Hundebesitzer über den MDR1-Defekt aufzuklären, denn leider kommt es immer noch zu teilweise tödlich verlaufenden Therapiezwischenfällen.

Anschrift

Projektgruppe MDR1-Defekt beim Collie Institut für Pharmakologie und Toxikologie
 Fachbereich Veterinärmedizin
 Justus-Liebig-Universität Giessen
 Frankfurter Strasse 107
 D-35392 Giessen
 Telefon: +49 641 993 84 11
 Telefax: +49 641 993 84 19
 Homepage:
http://www.vetmed.uni-giessen.de/pharmtox/mdr1_defekt.html

Information

Der SHM-Beitrag «Der MDR1-Defekt: ein Gendefekt mit weit reichenden Folgen» von Dipl. oec. Troph. J. Geyer ist momentan auf der SHM-Homepage aufgeschaltet (unter Ratgeber). Die Ausgabe kann auch beim Verlag bestellt werden.

Häufigkeit der nt230(del4) MDR1-Mutation bei verschiedenen Hunderassen in Deutschland

© 2006 by Projektgruppe MDR1-Defekt beim Collie, www.uni-giessen.de/mdr1defekt

Rasse	MDR1-Genotyp (%)			Total
	MDR1 ^{+/+}	MDR1 ^{+/-}	MDR1 ^{-/-}	
Collie	23,9	43,1	33	578
Shetland Sheepdog	45,7	48,6	5,7	140
Australian Shepherd	67,9	25,2	6,9	333
Wäller	62,9	37,1	0	62
Old English Sheepdog	87,5	12,5	0	24
Border Collie	99,1	0,6	0,3	334
Bearded Collie	100	0	0	29