

MDR1-Defekt

Von Dr. Birgit Leopold-Temmler

Fachtierärztin für Kleintiere, Innere Medizin, Zahnheilkunde bei Tieren

Chefredaktion „Der praktische Tierarzt“

Zunächst einmal ist festzuhalten, dass es sich bei dem als MDR1-Defekt bezeichneten Phänomen nicht um eine Krankheit im eigentlichen Sinne handelt, sondern um einen Defekt im sog. MDR1-Gen. „MDR“ steht dabei für „Multiple Drug Resistance“, diese wird als eine Resistenz gegenüber unerwünschten Nebenwirkungen von Arzneimitteln definiert.

Beim Menschen werden die Veränderungen am MDR1-Gen als Erbgutvariante angesehen, welche die Empfindlichkeit für Arzneimittel bestimmen. In der Humanmedizin ist die individuell unterschiedliche Reaktion auf ein und dasselbe Arzneimittel ein bekanntes und weit verbreitetes Problem. Eine von vermutlich mehreren Ursachen sind Variationen im Aufbau der MDR-1 Gens (siehe auch Proc. Nat. Acad. Sci. 97, 3473-3478, 2000). Vereinfacht ausgedrückt wird dieses Gen immer dann ausgeschaltet, wenn Zellen sich gegen giftige Substanzen zur Wehr setzen wollen. Beim Menschen ist das MDR-1 Gen in Krebszellen besonders aktiv, die Krebszellen bilden aufgrund der hohen Aktivität des MDR-1 Gens grosse Mengen eines speziellen, auf der Zellmembran sitzenden Proteins (PGP), das zu einem raschen Wirkungsverlust von beispielsweise für die lebensrettende Chemotherapie verwendeten Medikamente führt. PGP wurde darüberhinaus in Gehirn, Leber, Nieren, Darm, Plazenta und Hoden nachgewiesen.

Das MDR-1 Gen kommt beim Menschen natürlicherweise in zahlreichen Variationen vor, bislang wurden insgesamt 15 Varianten entdeckt. Eine dieser Genvarianten, die TT-Variante, findet sich nach derzeitigem Kenntnisstand bei etwa jedem 4. Menschen. Patienten mit dieser Genvariante dürfen viele Medikamente nur in relativ niedriger Dosis einnehmen, weil die Resorption aus dem Darm höher und damit auch der Blutspiegel der eingenommenen Arzneimittel höher als bei nicht mit dieser TT-Variante behafteten Menschen ist. Bei einer anderen Gen-Variante des Menschen, der selteneren CC-Variante, sind die Verhältnisse umgekehrt. Bei Patienten mit der CC-Variante müssen Medikamente höher dosiert werden, damit diese ausreichend wirksam sind.

Bei Tieren wurde ebenfalls ein MDR-1 Gen und auch ein Defekt dieses Gens entdeckt, und zwar bei verschiedenen Hunderassen (s. unten), bei Regenbogenforellen, Schildkröten, Chamäleons, Krokodilen und verschiedenen Vogelarten. Es ist bekannt, dass auch viele Jungtiere bis zur 4. Lebenswoche betroffen sind, bei denen das MDR1-Gen vermutlich noch „ausgeschaltet“, d.h. inaktiv ist. Erst nach der 4. Lebenswoche wird das MDR-1 Gen dann aktiviert.

Dass manche Hunderassen auf Ivermectin, das sind pharmakologisch wirksame Substanzen zur Parasitenbekämpfung aus der Klasse der Avermectine, mit neurologisch-toxischen Ausfällen und Symptomen reagieren, ist seit langem bekannt und gehört zu dem in den entsprechenden Lehrveranstaltungen der tierärztlichen Bildungsstätten vermittelten Grundwissen für Studierende. Nachdem an gentech-

nologisch manipulierten Mäusen, deren MDRa-1 Gen komplett ausgeschaltet wurde, nach Behandlung mit Ivermectin etwa 87fach erhöhte Konzentrationen des Wirkstoffes im Gehirn mit Todesfolge nachgewiesen wurden, und auch bei Collies entsprechende Befunde vorlagen, wurde schon vor vielen Jahren von den Herstellerfirmen derartiger Präparate ein entsprechender Warnhinweis auf den Präparatepackungen und in den Packungsbeilagen sowie Fachinformationen angebracht. In neuerer Zeit war beim Hund einerseits aufgrund der EU-weiten Novelisierung des Tierarzneimittelrechts, aber auch durch Entwicklung neuer Therapieverfahren überhaupt keine Indikation für eine Ivermectin-Anwendung mehr gegeben. Die Pharmaindustrie hat ausserdem auf das Problem reagiert, indem pharmakologisch ähnliche Substanzen entwickelt wurden, die gefahrlos auch bei Collies, Shelties, Bobtails etc. eingesetzt werden können (z.B. Stronghold®, Advocate®). Ein entsprechender Vermerk findet sich auf den Präparatepackungen und auch in den Packungsbeilagen und Fachinformationen. Für die derzeit hauptsächlich als für bestimmte Rassen als unverträglich gelisteten Medikamente Ivermectin, Doramectin, Moxidectin (orale Anwendung), Loperamid und Milbemycinoxim existieren ausreichende therapeutische Alternativen bzw. sie sind nicht (mehr) für die Anwendung beim Hund zugelassen und damit nach geltendem Arzneimittelrecht nur noch im Therapie-notstand überhaupt beim Hund einsetzbar.

Aufgrund der o.g. erhöhten Konzentrationen im Gehirn der erwähnten „Knockout-Mäuse“ mit vollständig ausgeschaltetem MDRa-1-Gen wurde vorwiegend der Effekt des Gendefekts auf die sogenannte Blut-Hirn-Schranke erforscht. Andere Aspekte blieben zumindest beim Tier zunächst unbeachtet. Vereinfacht ausgedrückt sorgt die Blut-Hirn-Schranke bei aktivem MDR-1 Gen dafür, dass bestimmte pharmakologisch wirksame Substanzen oder auch Giftstoffe nicht oder nur eingeschränkt in das Gehirn gelangen. Die Durchlässigkeit der normalen Blut-Hirn-Schranke (d.h. bei Individuen mit aktivem MDR1-Gen) ist für die einzelnen pharmakologischen Wirkstoffe in Arzneimitteln gut erforscht, da diese für die Therapie z.B. einer bakteriellen Enzephalitis oder Meningoenzephalitis (Gehirn- bzw. Hirnhautentzündung) wichtig ist, da hier gerade Arzneimittel auszuwählen sind, die durch die Blut-Hirn-Schranke treten können und somit das Gehirn tatsächlich erreichen.

Derzeit befasst sich offenbar nur eine einzige Forschungsgruppe schwerpunktmässig mit dem MDR1-Gen Defekt beim Hund (www.uni-giessen.de/mdr1defekt), so dass überraschenderweise zumindest in der deutschen veterinärmedizinischen Literatur keine wie sonst üblich vergleichbaren Forschungsergebnisse mehrerer Arbeitsgruppen vorliegen. Im Internationalen Schrifttum finden sich lediglich ältere Arbeiten, teils noch aus den 80er Jahren, die sicherlich nicht den heutigen Wissensstand darstellen. Nach eigenen Angaben hat die Forschungsgruppe bislang 30 verschiedene

Rassen aus 10 EU-Ländern untersucht (Stand Dezember 2006). Dabei konnte bei den folgenden Hunderassen ein MDR1-Defekt nachgewiesen werden: Collie (Kurz- und Langhaar), Shetland Sheepdog, Australian Shepherd, Bobtail, Border Collie, English Shepherd, Longhaired Whippet, McNab und Silken Windhound (Quelle: Forschungsgruppe). Es ist zu beachten, dass nach aktuellem Wissensstand offenbar nur die sogenannte homozygote Defektvariante (neg./neg) zu einer Überempfindlichkeit gegenüber bestimmten Arzneimitteln führt. Die Forschungsgruppe hat eine Liste dieser Arzneimittel in das Internet gestellt:

www.vetmed.uni-giessen.de/pharmtox/mdr1_defekt/genotyp_mi_mi.html

Für alle gelisteten Medikamente gibt es aus tierärztlich-klinischer Sicht jedoch therapeutische und wirksame Alternativen.

Vielfach auch in Internet-Foren angesprochen wird die vorgeblich gefährliche Anästhesie bei Collies und Shelties. Eine von uns durchgeführte persönliche Rücksprache mit zwei zertifizierten Europäischen Spezialisten für Veterinärnarkose, die beide Mitglied des European College for Veterinary Anesthesia (ECVA) und zudem sehr erfahrene Anästhesisten mit langjähriger Tätigkeit in Universitätskliniken sind, ergab, dass die Anästhesie des Collies, sofern diese nach modernem Standard durchgeführt wird, seitens der hierzu befragten Experten nicht als ein wirkliches Problem betrachtet wird. Zur Begründung wurde von beiden Spezialisten unabhängig voneinander angegeben, dass sowohl die Narkoseeinleitung als auch die Narkose selbst beim Hund heutzutage nach Wirkung erfolgt (Balanced Anesthesia), und zwar vorwiegend in Form einer gut steuerbaren und apparativ überwachten Inhalationsanästhesie. Dies sei bei allen Hundenarkosen aus Expertensicht als allgemeiner Standard auch in der Praxis anzustreben. Auch sei keine besondere Häufung von Narkosezwischenfällen bei Collies bekannt (Kronen, persönliche Mitteilung 2006). Für den Hund wird das Narkoserisiko nach wie vor mit 1:10 000 angegeben; spezielle Angaben für Collies liegen derzeit nicht vor.

Beim Menschen wird der MDR-1 Gen Defekt von der Pharmaindustrie zum Anlass genommen, die Indikationen und Dosierungsangaben für Arzneimittel zu verfeinern, um somit die Arzneimittelwirksamkeit und -sicherheit beim Menschen zu maximieren. Somit wird der MDR-1 Gen Defekt beim Menschen nicht etwa als Erbkrankheit, sondern als natürliche Genvariante betrachtet, die eine Erklärung für die schon immer beobachtete individuell unterschiedliche Wirkung/Nebenwirkung von Arzneimitteln liefert.

Die veterinärmedizinische Pharmaindustrie hat, wie bereits erwähnt, ebenfalls reagiert, indem sie z.B. auch für MDR-1 Gen homozygot defekte Hunde verträgliche Avermectin-Präparate entwickelt hat.

**Welpen kauft man
nur beim VDH
Züchter!**

