

# Interview zum Thema MDR1-Defekt mit Dr. Joachim M. Geyer

**Institut für Pharmakologie und Toxikologie  
Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen**

60 Teilnehmer hatten am 22. Oktober 2005 in Düsseldorf fast vier Stunden lang die Gelegenheit von Herrn Dr. Geyer und seinen Kollegen der MDR1-Projektgruppe, Frau Döring und Herrn Godoy, mehr über den Gendefekt im MDR1 zu erfahren. Dr. Joachim Geyer war außerdem gern bereit, uns zusammenfassend die brennendsten Fragen in allgemein verständlicher Form in diesem Interview zu beantworten.

## **Collie Revue:**

Sie erklärten uns, dass ein Gen namens MDR1 bei Mensch und Tier für die Bildung des sog. P-glycoprotein (Abkürzung: "P-gp") verantwortlich ist. Der MDR1-Defekt würde dazu führen, dass bei den betroffenen Hunderassen ein funktionstüchtiges MDR1-Protein nicht im Körper gebildet werden kann und somit nicht vorhanden ist. Welche Aufgabe hat dieses MDR1 P-glycoprotein und in welchen Organen ist es bei intaktem MDR1-Genotyp (+/+ und +/-) vorhanden?

## **Dr. Geyer:**

Bei MDR1 handelt es sich um eine sogenannte Effluxpumpe, welche an der Oberfläche (Zellmembran) von Zellen sitzt und diese vor dem Eindringen von Arznei- und Fremdstoffen schützt. MDR1 wurde erstmals in Krebszellen entdeckt, welche gegen eine Vielzahl von Chemotherapeutika resistent waren (daher der Name "Multi-Drug-Resistance"). Inzwischen weiß man, dass MDR1 aber auch in der Blut-Hirn-Schranke, der Blut-Hoden-Schranke und der Blut-Plazenta-Schranke sitzt und hier die entsprechenden Gewebe (Gehirn, Hoden, Fötus) vor dem Eindringen von Arznei- und Fremdstoffen schützen kann. Weiterhin wird MDR1 im Darm, in der Leber und in der Niere gebildet und ist hier entscheidend an der Ausscheidung von Arzneistoffen beteiligt. Bei Vorliegen eines MDR1-Defektes fehlt MDR1 in all diesen Organen. Dies hat bei der Pharmakotherapie zur Folge, dass zahlreiche Arzneistoffe schlechter und langsamer über Darm, Leber und Niere ausgeschieden werden können und sich in Gehirn- und Hodengewebe anreichern. Zusätzlich erhöhen sich, zum Teil erheblich, die Wirkstoffspiegel im Blut, wodurch unerwünschte Nebenwirkungen begünstigt werden.

## **Collie Revue:**

Erforscht wurde bisher nur die Blut-Hirn-Schranke - kann man diesen Gendefekt schon jetzt als "fehlende Körperfunktion" bezeichnen?

## **Dr. Geyer:**

Die Erforschung des MDR1 hat in sogenannten *in vitro* Systemen begonnen, also in isolierten Zellen im Reagenzglas. Diese spiegeln natürlich nicht die Situation eines komplexen Organismus wieder. Als Tiermodell zur besseren Untersuchung des MDR1 steht uns heute aber auch ein sogenanntes *in vivo* Modell zur Verfügung. Hierbei handelt es sich um die *mdr1*(-/-) Knockout-Maus, bei welcher das MDR1-Gen bewusst ausgeschaltet wurde. Diese Mäuse entsprechen einem Hund mit MDR1 (-/-) Genotyp. Untersuchungen an diesen Mäusen haben erheblich zu unserem Verständnis über die Funktion der Blut-Hirn-Schranke beigetragen, und hier sehen wir auch die dramatischsten Auswirkungen eines MDR1-Defektes; z.B. Todesfälle bei MDR1 (-/-) Hunden und *mdr1* (-/-) Knockout-Mäusen infolge einer fast 100-fachen Anreicherung von Ivermectin im Gehirn. Bei Fehlen von MDR1 geht also eine wichtige Schutzfunktion der Blut-Hirn-Schranke verloren.

**Collie Revue:**

Sie erwähnten in Düsseldorf mehrfach "die Spitze des Eisberges", weil noch nicht alle Einzelheiten des Gendefektes erforscht sind. Die Rasse Collie gilt allgemein als "gesund" und hat z.B. relativ wenig Probleme mit ernststen Erberkrankungen wie HD.

**Dr. Geyer:**

Gravierende Auswirkungen wie Koma oder Tod hat der MDR1-Defekt sicher nur beim Einsatz des falschen Arzneistoffes (s.u.). Allerdings vermuten wir, dass betroffene Hunde auch anfälliger gegenüber bestimmten Erkrankungen sind (z.B. entzündliche Darm-erkrankungen) oder bestimmte Körperfunktionen beeinträchtigt sind (z.B. Spermatogenese im Hoden, Freisetzung von Steroidhormonen).

**Collie Revue:**

Welche Wirkstoffe können für Hunde mit MDR1-Defekt (-/-) nach bisherigen Erkenntnissen tödlich sein?

**Dr. Geyer:**

Besonders gefährlich sind Präparate aus den Substanzgruppen der Avermectine und Milbemycine. Darunter fallen Ivermectin (z.B. Ivomec, Eqvalan, Eraquell, Virbamec, Equimax oder Optimectin), Doramectin (Dectomax), Eprinomectin (Eprinex) und Moxidectin (Cydectin, Equest). Ein für den Hund (eingeschränkt) geeignetes und zugelassenes Präparat aus der Gruppe der Avermectine ist Selamectin (Stronghold). Dieses wird mit 6-12 mg/kg Körpergewicht auf die Haut aufgetragen. Oral verabreicht wirkt dieses Präparat vermutlich aber genauso tödlich wie das Ivermectin. Weiterhin warnen wir vor dem Einsatz von Loperamid (z.B. Immodium).

**Collie Revue:**

Wie kommt es, dass immer mehr Wirkstoffe als riskant anzusehen sind und ist mit einer Erweiterung der "Risikoliste" zu rechnen?

**Dr. Geyer:**

Die gefährlichsten Arzneistoffe für Hunde mit MDR1 (-/-) Defekt sind oben aufgeführt. Für viele andere Arzneistoffe liegen leider noch keine Daten aus Studien an *mdr1*(-/-) Knockout-Mäusen, geschweige denn an Hunden mit MDR1-Defekt vor. Daher können wir die Konsequenzen bei therapeutischem Einsatz schwer abschätzen. Wir kennen aber weit über 100 Arzneistoffe, welche mit MDR1 interagieren, mit den entsprechenden Folgen für deren Körperverteilung und Ausscheidung (s.o.). Sicher ist aber, dass es nicht bei jedem Arzneistoff, selbst bei starker Anreicherung im Gehirn, zu derart dramatischen neurotoxischen Wirkungen kommt, wie beim Ivermectin. Hier bleibt aber neben der Anreicherung in Gehirn und Hoden immer das Problem der "unbewussten" Überdosierung, auf Grund der verminderten Arzneistoffausscheidung bei Defekt im MDR1-Gen. Übrigens handelt es sich bei vielen neu entwickelten oder weiterentwickelten Arzneistoffen auch um MDR1-Substrate. Die "Liste" wird also immer länger.

**Collie Revue:**

Seit über 20 Jahren ist die Ivermectin-Unverträglichkeit beim Collie bekannt. Wie schätzen Sie das Risiko ein, wenn MDR1 (-/-) Hunde im täglichen Leben Kontakt zu den Ausscheidungen von Tieren (Nutztiere, Pferde) haben, nachdem diese zuvor mit Ivermectin gegen Parasiten behandelt wurden? Manche Hunde betrachten z.B. Pferdeäpfel als Delikatesse ...

**Dr. Geyer:**

Die Anwendung von Antiparasitika bei Großtieren (z.B. Pferd, Rind, Schaf) birgt viele Gefahren für Hunde mit MDR1 (-/-) Defekt. Antiparasitika werden beim Pferd häufig in Form von Pasten eingesetzt, welche eine extrem hohe Konzentration des Wirkstoffs enthalten (die Substanz wird pro kg Gewicht bemessen). Hier kann bereits ein kleinster Spritzer oder Klecker bei der Applikation (Verabreichung der Wurmkur) für einen betroffenen Hund tödlich sein, wenn er diese "interessante Köstlichkeit" aufnimmt. Pferdeäpfel bergen ebenfalls ein erhebliches Risiko, da sie noch recht lange nach der Behandlung des Pferdes erhebliche Mengen des Antiparasitikums enthalten können. Eine genaue Angabe "wie viel müsste der Hund davon fressen" kann ich derzeit leider nicht geben. Ein Hund mit homozygoten MDR1-Defekt (-/-) lebt auf einem Pferdehof aber sicher gefährlich!

**Collie Revue:**

Man kann nicht alle Risiken und Wirkstoffgaben bei Erkrankungen der Hunde vermeiden. Einerseits braucht man die Wirkung - aber welche Rolle spielen Dosierungen?

**Dr. Geyer:**

Da wir über die Sicherheit der meisten kritischen Arzneistoffe noch sehr wenig wissen, empfehlen wir ein bestimmtes Medikament bei der wirklichen Notwendigkeit der medizinischen Maßnahme (z.B. Antibiotika, Narkose, etc.) auf jeden Fall einzusetzen. Ausnahmen bilden selbstverständlich diejenigen Medikamente, welche tödlich wirken können (s.o.). Generell sollte das Gewicht des Hundes aber genau bestimmt werden und "vorsichtig" dosiert werden. Das kann konkret heißen (I) den unteren Bereich einer im Beipackzettel angegebenen Dosierung wählen, (II) gegen das Motto "viel hilft viel" handeln, (III) ggf. mit einer niedrigen Dosierung beginnen und bei ungenügender Wirksamkeit die Dosis langsam steigern (z.B. Digoxin, nicht bei Antibiotika!) und (IV) die Reaktion des Hundes genau beobachten.

**Collie Revue:**

Die Resonanz durch die Teilnehmer der Info-Veranstaltung in Düsseldorf hat Ihnen doch sicher Ideen beschert? Können Ihnen Collies von Züchtern und "nur-Haltern" bei Ihren künftigen Arbeiten behilflich sein?

**Dr. Geyer:**

Der Kontakt zu Züchtern und Hundebesitzern ist uns sehr wichtig. Hier erfahren wir über die Probleme "an der Front", Wichtig sind für uns vor allem Rückmeldungen über Therapieunverträglichkeiten und Therapiezwischenfälle, allerdings nur in Verbindung mit dem MDR1-Genotyp. In diesem Zusammenhang arbeiten wir an einem Fragebogen, welcher in einer der nächsten Ausgaben der Collie Revue erscheinen wird. Hier hoffen wir auf regen Rücklauf. Erst aus einer großen Anzahl von Hinweisen auf bestimmte Unverträglichkeiten oder Auffälligkeiten bekommen wir statistisch aussagekräftige Daten, welche wir dann in klinischen Studien überprüfen können.

**Collie Revue:**

Wie erkenne ich, ob mein Hund ein unverträgliches Medikament bekommen hat und was kann man dann für ihn tun?

**Dr. Geyer:**

Wir kennen bereits genau die klinischen Zeichen eines Hundes, welcher fälschlicherweise (trotz Defekt im MDR1-Gen) mit einem Wirkstoff wie Ivermectin behandelt wurde. Hierbei kommt es zu Bewegungs- und Koordinationsstörungen, Zittern, Benommenheit, Erbrechen, Desorientiertheit, Pupillenerweiterung und vermehrtem Speichelfluss. Der Zustand

verschlimmert sich dann, je nach applizierter Dosis; es kommt zum Koma und schließlich zum Tod des Tieres. Ein "Gegenmittel" gibt es in diesem Fall leider nicht und eine intensivmedizinische Betreuung ist nicht in jedem Falle vielversprechend. Hier hilft also nur der Leitsatz "erst überlegen, dann handeln ", heißt in diesem Falle „erst den Genotyp des Hundes bestimmen und dann therapieren". Für eine große Vielzahl weiterer Medikamente kennen wir die Reaktion betroffener Hunde leider noch nicht genau. Hier merkt der Besitzer oft am besten, dass mit dem Hund etwas nicht stimmt: "ihm geht es heute nicht so gut". Auch hinter einer solchen Beobachtung kann eine unerwünschte Nebenwirkung bei der Therapie eines betroffenen Hundes stecken.

**Collie Revue:**

Herzlichen Dank für das Interview. Wir sind sicher, dass Ihnen von Seiten unserer Leser bestmögliche Unterstützung angeboten werden wird.

Quelle: Collie Revue Dezember 2005