

Multidrug Resistance (MDR1) bij honden (Overgevoeligheid voor geneesmiddelen bij Collies)

Wat is MDR1?

Bij de normale gezonde hond worden het hersenweefsel en het centrale zenuwstelsel beschermd tegen de hoge concentraties van giftige stoffen (zoals geneesmiddelen) die in de bloedbaan circuleren. Het "Multidrug Resistance gen 1" (het **MDR1** gen) heeft een belangrijke functie in de barrière tussen de bloedvaten en het hersenweefsel. Het codeert het eiwit P-glycoproteïne dat een onderdeel is van het membraan in de bloed-hersen-barrière. P-glycoproteïne zorgt ervoor dat allerlei giftige stoffen (onder andere geneesmiddelen zoals Ivermectine) vanuit de hersencellen worden teruggevoerd in het bloed.



Het verschijnsel "Ivermectine-overgevoeligheid bij Collies en Collie-achtigen" werd voor het eerst beschreven in 1983. Ivermectine (een middel tegen parasieten) veroorzaakt vergiftigingsverschijnselen in de hersenen bij een deel van de Collies. Dat gebeurt al bij doseringen die één-tweehonderste deel zijn van de doseringen die bij andere honden tot schade leiden. De dieren die het treft gaan vaak overmatig speekselen, ze gaan braken, krijgen epileptiforme aanvallen, ze krijgen spijsverterings- en ademhalingsstoornissen en kunnen in coma raken en zelfs overlijden.

Honden die aan overgevoeligheid voor Ivermectine lijden, blijken overgevoelig te zijn voor een reeks van geneesmiddelen.

Een DNA test voor MDR1.

Dr. Katrina Mealey en haar collega's van het Department of Veterinary Clinical Sciences van Washington State University ontdekten dat overgevoeligheid voor Ivermectine wordt veroorzaakt door een deletie (een verliesmutatie) in het gen voor **MDR1**. De afwijking vererft autosomaal recessief, het mutante allel wordt met "**mdr1-1Δ**" aangeduid. De dominantie van het "normale" allel **MDR1** over het mutante allel is niet volledig, er zijn voorbeelden van heterozygote dieren (dragers) die gevoelig blijken te zijn voor hoge doseringen van de stoffen die fataal kunnen worden voor de dieren die homozygoot zijn voor het afwijkende allel ("lijders").



In het mutante allel **mdr1-1Δ** zijn er zodanige fouten in de codering voor P-glycoproteïne ontstaan dat dit resulteert in een eiwit dat zijn functie volledig is kwijtgeraakt. Momenteel zijn er tenminste twintig geneesmiddelen bekend waarvan het bewezen is, dat de hersencellen ertegen worden beschermd dankzij de werking van P-glycoproteïne. Van een deel van die stoffen is bekend dat ze ook schade kunnen veroorzaken bij heterozygote dieren (dragers), dieren die maar één **mdr1-1Δ** allel hebben.

De MDR1 DNA-test geeft drie mogelijke resultaten:

Uw hond is "**vrij**" (en heeft twee "gezonde" allelen: **MDR1/MDR1**). De hond zal bij gebruik van risico-geneesmiddelen geen overgevoeligheidsreacties krijgen en, minstens zo belangrijk, kan de afwijking niet doorgeven aan de volgende generatie.

Uw hond is "**drager**" (en heeft één "gezond" allel en een "defect" allel: **MDR1/mdr1-1Δ**). De hond zal het mutante allel aan de helft van zijn nakomelingen doorgeven. Draggers kunnen vergiftigingsverschijnselen krijgen bij toediening van een normale dosis loperamide (Imodium[®]), en van een aantal geneesmiddelen tegen kanker of bij toediening van een hoge dosis Ivermectin (meer dan 50 microgram per kilogram).

Uw hond is "**lijder**" (en heeft dus twee defecte allelen: **mdr1-1Δ/mdr1-1Δ**). Lijders geven het afwijkende allel door aan al hun nakomelingen in de volgende generatie en krijgen vergiftigingsverschijnselen bij toediening van risico-geneesmiddelen. Het zijn de dieren die de overgevoeligheidsreacties in hevige mate vertonen.

"Risico-geneesmiddelen" voor overgevoelige honden.

In de literatuur wordt een aantal geneesmiddelen gemeld die overgevoeligheidsreacties veroorzaken bij honden (met name bij Collies en Collie-achtige honden). Zodra een dier dat aan overgevoeligheid lijdt medicatie nodig heeft, is het verstandig om de meest recente versie van de lijst met "Risico-geneesmiddelen" te raadplegen. Het is te verwachten dat deze lijst wordt uitgebreid naarmate er meer onderzoek wordt gedaan. Uit biochemisch onderzoek blijkt dat het gen **MDR1** een rol speelt bij tenminste vijftig verschillende geneesmiddelen.

Het Veterinary Clinical Pharmacology Laboratory (VCPL) van het College of Veterinary Medicine van Washington State University publiceert op haar webpagina de meest recente ontwikkelingen in het farmacologisch onderzoek op het gebied van "Multidrug Resistance". Voordat u geneesmiddelen toedient, **kijk altijd eerst op deze webpagina van VCPL**, zodat u op de hoogte bent van de meest recente gegevens:

<http://www.vetmed.wsu.edu/depts-VCPL/#Drugs>

De lijst van 1 december 2005 omvat de "**Problem Drugs**", de geneesmiddelen waarvan is aangetoond dat ze problemen veroorzaakten bij honden met de **MDR1** mutatie:

- | | |
|---------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> Acepromazine | (verdovingsmiddel) |
| <input type="checkbox"/> Butorphanol | (pijnstiller) |
| <input type="checkbox"/> Cyclosporine | (ter onderdrukking van de werking van het immuunsysteem) |
| <input type="checkbox"/> Digoxin | (ter versterking van de hartfunctie) |
| <input type="checkbox"/> Doxorubicin | (celgroeiremmers, ter bestrijding van tumoren) |
| <input type="checkbox"/> Ivermectin | (tegen parasieten zoals luizen, mijten en wormen) |
| <input type="checkbox"/> Loperamide | (ter bestrijding van diaree) |
| <input type="checkbox"/> Vinblastine | (celgroeiremmers, ter bestrijding van tumoren) |
| <input type="checkbox"/> Vincristine | (celgroeiremmers, ter bestrijding van tumoren) |

en de "**Potential Problem Drugs**", de geneesmiddelen die er ernstig van worden verdacht dat ze problemen zouden kunnen veroorzaken bij honden die de **MDR1** mutatie hebben:

☒ Domperidone	(tegen misselijkheid en maagklachten)
☒ Etoposide	(celgroeiremmer, ter bestrijding van tumoren)
☒ Mitoxantrone	(celgroeiremmer, ter bestrijding van tumoren)
☒ Morphine	(verdoovingsmiddel, vooral pijnstillers)
☒ Ondansetron	(ter bestrijding van misselijkheid en braken)
☒ Paclitaxel	(celgroeiremmer, ter bestrijding van tumoren)
☒ Quinidine	(tegen hartritme stoornissen)
☒ Rifampicine	(antibioticum)

in de Europese literatuur wordt nog een aantal geneesmiddelen aan de lijst van "**Problem Drugs**" toegevoegd:

☒ Chinidine	(ter bestrijding van hartritme stoornissen)
☒ Dexamethason	(remt ontstekingen en onderdrukt allergische reacties)
☒ Ebastine	(ter onderdrukking van allergische reacties)
☒ Grepafloxacin, Sparfloxacin	(antibiotica, ter bestrijding van infecties)

Rassen die risico's lopen.

Overgevoeligheid voor bepaalde geneesmiddelen werd voor het eerst vastgesteld en beschreven bij Collies (Schotse Herdershonden). Oorspronkelijk werd de afwijking aangeduid als "Ivermectine overgevoeligheid". Uit het onderzoek van de laatste jaren is gebleken dat Ivermectine "slechts één van de geneesmiddelen" is die tot schade kunnen leiden. Bovendien bleek dat deze erfelijke afwijking niet alleen bij de Collie voorkomt, maar verder bij een hele reeks Collie-rassen.

Dr. Mark Neff en zijn collega's hebben aangetoond dat het mutante allel **mdr1-1Δ** moet zijn ontstaan bij een hond die hoorde tot de vroegste Engelse schapendrijversrassen (de "working sheepdogs"), vóór de oprichting van de stamboeken rond 1873. Vanuit die basispopulaties werd het defecte allel ingebracht in de meeste moderne Collie-rassen en ook in een aantal andere rassen.

Recent onderzoek toont aan dat driekwart van de Collies in Amerika het allel **mdr1-1Δ** heeft (in homozygote of in heterozygote vorm). Ongeveer dezelfde frequenties worden in Frankrijk en in Australië gevonden. We moeten aannemen dat dit voor de Collies wereldwijd geldt.

Behalve bij de Collie en verwante rassen zoals de Shetland Sheepdog (Sheltie), de Border Collie, de Australian Shepherd, de Australian Cattle dog en de Old English Sheepdog, werd het **mdr1-1Δ** allel ook aangetoond bij Duitse Herders, Zwitserse Witte Herders, Langharige Whippets, Silken Windhounds en



bij een reeks van bastaarden met "collie-bloed".

In het verleden, toen de rassen ontstonden, werden er vaak dieren uit andere rassen gebruikt om bepaalde kenmerken in het ras te verbeteren. In dat proces waarbij "gewenste genen" werden ingebracht, was het natuurlijk onvermijdelijk dat allerlei ongewenste genen mee over gingen van het ene naar het andere ras. We moeten er dan ook rekening mee houden dat we het defecte allel voor "Multidrug Resistance" (**mdr1-1Δ**) ook bij andere, geheel onverwachte rassen kunnen vinden.

Indien we overgevoeligheid voor geneesmiddelen aantreffen bij een ras dat in het verleden "familiebanden" had met de oude Engelse "working sheepdogs" of misschien met een of meer van de moderne Collie-rassen, is het verstandig om met de DNA-test te laten controleren of de erfelijke variant van het **MDR1** gen is het spel is. Mocht dat zo zijn, dan hebt u in ieder geval een mogelijkheid om effectief tegen de afwijking te selecteren en die daarmee uit uw lijn, en misschien wel uit het hele ras, kwijt te raken. Wat minstens zo belangrijk is, indien het defecte allel in uw ras aanwezig blijkt te zijn, kunnen eigenaren van huishonden voorkomen dat hun hond het slachtoffer wordt van geneesmiddelen die rampzalig kunnen zijn voor dieren die het afwijkende allel hebben.

Fokkerijbeleid.

Bij rassen die met een zo ernstige erfelijke afwijking te maken hebben, is het van belang te voorkomen dat de erfelijke ziekte zich verder verspreidt in volgende generaties. Dat betekent dat de fokkers samen, en elk afzonderlijk, een beleid moeten inzetten dat erop gericht is om de verspreiding binnen het ras en binnen de lijnen tegen te gaan.

Zodra het duidelijk is dat binnen een ras een erfelijke afwijking voorkomt, willen sommigen niets liever dan zo snel mogelijk alle dieren uitsluiten die de "foute" erfelijke aanleg hebben.

Dat is niet altijd verstandig. In het verleden hebben we te vaak gezien dat er van een ras zoveel dieren (en hele lijnen) werden uitgesloten, dat er daarna problemen ontstonden met inteelt en met andere erfelijke afwijkingen. Zeker wanneer een afwijking veelvuldig voorkomt is het van het grootste belang om als rasvereniging (als samenwerkende fokkers) een beleid uit te stippelen waarbij het probleem in een aantal generaties wordt teruggedrongen om het uiteindelijk helemaal kwijt te raken. Daarmee wordt zoveel mogelijk van de erfelijke variatie van het ras behouden.



Met de beschikbaarheid van DNA-testen zoals de **MDR1**-test kan dat. Elk dier met de defecte erfelijke aanleg heeft daarnaast natuurlijk ook goede en belangrijke genen waarvan het de moeite waard is die te behouden voor het ras. Bij de nakomelingen van een belangrijk fokdier dat over het defecte gen **mdr1-1Δ** beschikt, kunnen we op zoek gaan naar waardige opvolgers waarin de positieve eigenschappen van dat dier behouden blijven voor het ras. We zullen dan, tijdelijk gebruik makend van dragers, de nakomelingen in volgende generaties moeten testen om de vrije dieren op te sporen.

Door dragers alleen maar te gebruiken in combinatie met vrije honden wordt vermeden dat er dieren worden geboren die aan de ernstigste vorm van overgevoeligheid lijden. Daarbij

moeten we natuurlijk wèl in gedachten houden dat ook de dragers (**MDR1/mdr1-1Δ**) niet helemaal vrij zijn van problemen. Er kunnen situaties ontstaan waarbij geneesmiddelen moeten worden toegediend, die voor deze dieren gevaarlijk (kunnen) zijn. Het is dan ook van belang, wanneer deze dieren geneesmiddelen nodig hebben, om de lijst met "Risico-geneesmiddelen" te raadplegen.

Hoe kan ik mijn hond laten testen?.

**Dr. Van Haeringen
Laboratorium BV**

Postbus 408
6700 AK Wageningen

www.vhlgenetics.com

of **Laboklin GmbH &
CoKG**

Postfach 1810
Bad Kissingen
Deutschland

www.laboklin.de

bron: www.gencouns.nl/mdr1-1.php