

## Multidrug Resistance (MDR1)

Vererving: autosomaal recessief

### 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 bloedhersen-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" werd voor het eerst beschreven in 1983. Ivermectine (een middel tegen parasieten) veroorzaakt vergiftigingsverschijnselen in de hersenen bij een deel van honden. 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 speeksel, 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:

- Vrij:** de hond heeft twee "gezonde" allelen: MDR1/MDR1.  
 Ook wel gezien als **MDR1 N/N** of **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.*
- Drager:** de hond heeft één "gezond" allel en een "defect" allel: MDR1/mdr1-1Δ.  
 Ook wel gezien als **MDR1 N/n** of **MDR1 +/-**.  
*Elke nakomeling heeft 50% kans om het defecte allel over te erven. Dragers 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).*
- Lijder:** de hond heeft twee defecte allelen: mdr1-1Δ/mdr1-1Δ).  
 Ook wel gezien als **MDR1 n/n** of **MDR1 -/-**.  
*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.*

|                   |          | Parent 2 Genotype        |                                          |                             |
|-------------------|----------|--------------------------|------------------------------------------|-----------------------------|
|                   |          | Clear                    | Carrier                                  | Affected                    |
| Parent 1 Genotype | Clear    | 100% Clear               | 50% Clear<br>50% Carrier                 | 100% Carrier                |
|                   | Carrier  | 50% Clear<br>50% Carrier | 25% Clear<br>50% Carrier<br>25% Affected | 50% Carrier<br>50% Affected |
|                   | Affected | 100% Carrier             | 50% Carrier<br>50% Affected              | 100% Affected               |

## Risico-geneesmiddelen" voor overgevoelige honden.

In de literatuur wordt een aantal geneesmiddelen gemeld die overgevoeligheidsreacties veroorzaken bij 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:

- Acepromazine (verdovingsmiddel)
- Butorphanol (pijnstiller)
- Cyclosporine (ter onderdrukking van de werking van het immuunsysteem)
- Digoxin (ter versterking van de hartfunctie)
- Doxorubicin (celgroeiremmers, ter bestrijding van tumoren)
- Ivermectin (tegen parasieten zoals luizen, mijten en wormen)
- Loperamide (ter bestrijding van diarree)
- Vinblastine (celgroeiremmers, ter bestrijding van tumoren)
- 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 (celgroeiremmers, ter bestrijding van tumoren)
- Mitoxantrone (celgroeiremmers, ter bestrijding van tumoren)
- Morphine (verdovingsmiddel, vooral pijnstillers)
- Ondansetron (ter bestrijding van misselijkheid en braken)
- Paclitaxel (celgroeiremmers, ter bestrijding van tumoren)
- Quinidine (tegen hartritmestoornissen)
- Rifampicine (antibioticum)

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

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