

Der Praktische Tierarzt

10/2021

Oktober, S. 1051 ff.
102. Jahrgang
ISSN 0032-681X
www.vetline.de



bpt

Offizielles Organ des Bundesverbandes Praktizierender Tierärzte e. V.

schlütersche

Berücksichtigung des MDR1-Defekts beim Hund für die Anwendung von Anästhetika

Eva Saskia Müller, Joachim Geyer

Sonderdruck

Mit freundlichen Grüßen überreicht durch das TransMIT-Zentrum für Pharmakogenetische Diagnostik (PGvet)



© Schlütersche Fachmedien GmbH

Der Inhalt ist urheberrechtlich geschützt. Alle Rechte liegen beim Verlag. Der Inhalt darf nicht kopiert oder ausgedruckt und in Umlauf gebracht werden. Jede Verwertung außerhalb der gesetzlich geregelten Fälle ist ohne schriftliche Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt auch für jede Reproduktion von Teilen der Publikation.

Zu widerhandlungen werden strafrechtlich verfolgt.



1

ATF-ANERKANNTE
INTERAKTIVE
FORTBILDUNG

DOI 10.2376/0032-681X-2145

Klinikum Veterinärmedizin, Klinik für Kleintierchirurgie, Veterinärmedizinische Fakultät, Justus-Liebig-Universität Gießen¹
Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Biomedizinisches Forschungszentrum Seltersberg (BFS), Veterinärmedizinische Fakultät,
Justus-Liebig-Universität Gießen²

Peer-reviewed | Eingegangen: 26.04.2021 | Angenommen: 22.07.2021

Berücksichtigung des MDR1-Defekts beim Hund für die Anwendung von Anästhetika

Eva Saskia Müller¹, Joachim Geyer²

Korrespondenzadresse: joachim.m.geyer@vetmed.uni-giessen.de

Zusammenfassung Bei Hunden mit sog. MDR1-Defekt kommt es genetisch bedingt zu einem Ausfall des wichtigen Arzneistoff-Efflux-transporters MDR1 (syn. ABCB1, P-Glycoprotein) in der Blut-Hirn-Schranke und anderen Geweben. Dadurch ist die Gehirngängigkeit vieler Arzneistoffe erhöht und deren Ausscheidung ist verlangsamt. In Folge kann es zu unerwartet starken Arzneimittelwirkungen bei üblicher Dosierung und zu einer Zunahme von unerwünschten Arzneimittelwirkungen kommen. Während dieses Problem für die Anwendung bestimmter Antiparasitika und Zytostatika weithin bekannt ist und entsprechend Beachtung findet, bestehen im Bereich der Anästhesie häufig Unsicherheiten im Umgang mit MDR1-defekten Hunden. Diese Übersichtsarbeit fasst die wichtigsten Daten für die in der Anästhesie verwendeten Arzneistoffe für Hunde mit MDR1-Defekt zusammen und gibt Hinweise für eine sichere Anwendung trotz MDR1-Defekt. So wird bei Arzneistoffen aus der Gruppe der Neuroleptika (wie z. B. Acepromazin) eine Dosisreduktion empfohlen, da die Arzneimittelwirkung bei MDR1-defekten Hunden stärker ausfällt. Entsprechendes gilt für Opioid-Analgetika, welche bei Fehlen von MDR1 eine insgesamt stärkere Wirkung zeigen, auch eine Verstärkung der unerwünschten Atemdepression. Inhalationsnarkotika, kurz wirksame Injektionsnarkotika wie Propofol oder Alfaxalon, α_2 -Agonisten und Benzodiazepine sind nach derzeitigem Wissensstand von diesem Problem nicht betroffen. Insgesamt sollte Hunden mit MDR1-Defekt im Rahmen der Anästhesie eine besondere Aufmerksamkeit zuteilwerden, besonders bei der Anwendung von Sedativa und Opioid-Analgetika, um eine effektive und sichere Arzneimittelanwendung zu gewährleisten.

Schlüsselwörter P-Glycoprotein, MDR1, ABCB1, Opiode, Hund, Anästhesie, Arzneimittelunverträglichkeit

Consideration of the MDR1 mutation in dogs for application of anesthetics

Summary MDR1 mutant dogs are deficient for the important drug efflux transporter MDR1 (syn. ABCB1, P-glycoprotein) that is normally expressed at the blood-brain barrier and some other tissues. As consequence, brain penetration of many drugs is increased and their excretion is reduced. This results in unexpectedly strong drug reactions and adverse drug reactions are more likely to occur at normal dosage. While this problem is widely known for the use of certain antiparasitic and cytostatic drugs and is being considered accordingly, there are often some uncertainties in the proper handling of MDR1 mutant dogs in the field of anesthesia. The present article summarizes the most important MDR1-related data for drugs used during anesthesia and provides recommendations for their safe use in MDR1 mutant dogs. Among them, a dose reduction is recommended for neuroleptics (e. g. acepromazine), which show greater and more prolonged sedation in MDR1 mutant dogs. The same applies to opioid analgesics, which have stronger drug effects when MDR1 is defective at the blood-brain barrier, but also show increased risk for undesirable respiratory depression. Drug effects of inhalation narcotics, short-acting injection narcotics such as propofol or alfaxalone, α_2 -agonists and benzodiazepines are according to current knowledge not changed in MDR1 mutant dogs. Overall, dogs with MDR1 mutation should be clinically handled with special care when using sedatives and opioid analgesics to ensure effective and safe drug treatment.

Keywords P-Glycoprotein, MDR1, ABCB1, opioids, dog, anesthesia, drug intolerance

MDR1-Defekt beim Hund

Der Arzneistofftransporter MDR1 (syn. ABCB1, P-Glycoprotein) gehört zur Familie der sog. ATP-binding cassette transporter (ABC-Transporter) und wird von dem sog. *multidrug resistance*

(MDR1) Gen codiert (Juliano und Ling 1976, Dean und Annilo 2005). MDR1 transportiert unter ATP-Verbrauch eine Vielzahl von Arzneistoffen und toxischen Naturstoffen über die Plasmamembran, und zwar sowohl in einzelnen Zellen (z. B. Tumorzellen) als ►

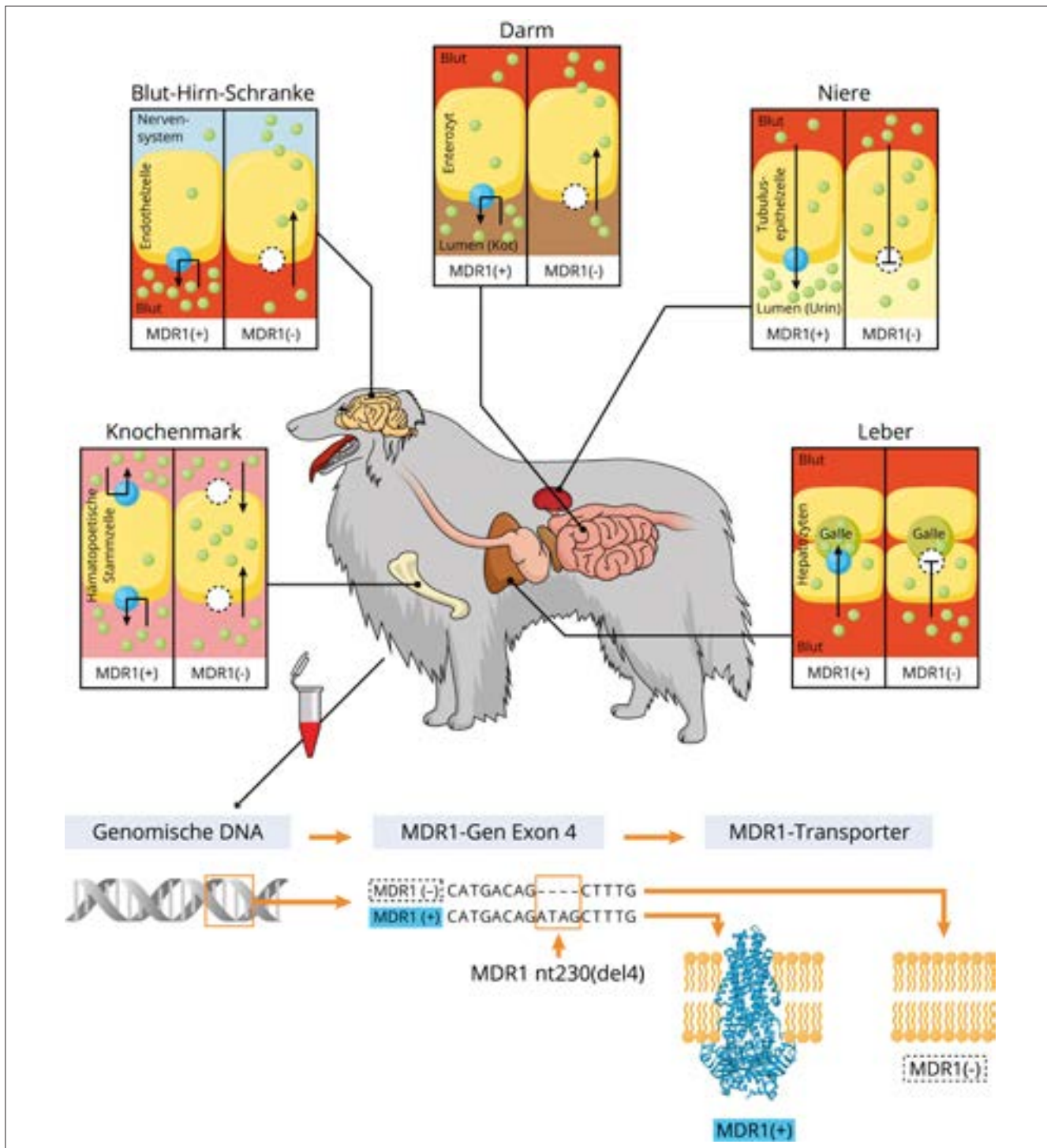


Abb. 1: Vorkommen des MDR1-Transporters. Arzneistoffe und Fremdstoffe (grüne Kugeln) werden durch einen MDR1-Effluxtransport daran gehindert, die Zellmembran zu überwinden. Dadurch bildet MDR1 eine Barriere (dargestellt durch einen U-förmigen Pfeil) für den Arzneistoffübertritt im Darmepithel, in der Blut-Hirn-Schranke und in hämatopoetischen Stammzellen. Dagegen spielt MDR1 in Leber und Niere vor allem für die Ausscheidung (dargestellt als gerader Pfeil) von Arzneistoffen aus dem Blut in Galle und Urin eine Rolle. Bei einem Gendefekt im MDR1-Gen (MDR1(-)) kommt es zu einer vermehrten Aufnahme von Arzneistoffen aus dem Darm bei gleichzeitiger verminderter Ausscheidung über Leber und Niere. Dadurch können grundsätzlich orale Bioverfügbarkeit und Arzneistoffkonzentrationen im Blut erhöht sein, bei gleichzeitig verlängerter Halbwertszeit. Zusätzlich ist der Übertritt in das Gehirn und in hämatopoetische Stammzellen erhöht. Insgesamt können dadurch vermehrt neurotoxische, nephrotoxische, hepatotoxische und myelosuppressive Effekte bei der Pharmakotherapie auftreten. Der MDR1-Genstatus eines Hundes kann aus einer Blutprobe bestimmt werden. Aus dieser wird genomische DNA isoliert und dann mit einem PCR-basierten Verfahren die Mutationsstelle in Exon 4 des MDR1-Gens gezielt untersucht. Bei Hunden mit MDR1-Defekt fehlen hier vier Erbbausteine an Position 230 des proteinkodierenden Leserahmens, daher die Bezeichnung MDR1 nt230(del4). Durch diese Deletion entsteht ein vorzeitiges Stopcodon, sodass kein funktionsfähiges MDR1-Transportprotein mehr gebildet werden kann. Hier dargestellt sind die Verhältnisse bezogen auf ein einziges MDR1-Gen. Hunde haben aber insgesamt zwei MDR1-Gene in ihrem Genom, welche jeweils von väterlicher und mütterlicher Seite vererbt werden. Die drei möglichen Genotypen eines Hundes sind daher: MDR1(+/+), homozygot intakt; MDR1(+/-), heterozygot defekt und MDR1(-/-), homozygot defekt.



auch in komplexen Organen (Gehirn, Leber, Niere, Darm) (Pastan und Gottesman 1991). Im Einzelnen wird der MDR1-Transporter in der Blut-Hirn-Schranke exprimiert und verhindert hier das Eindringen von toxischen Substanzen und Arzneistoffen in das zentrale Nervensystem (ZNS). Bereits im Darm wird durch MDR1 deren Eindringen in den Organismus vermindert. In Leber und Niere ist der MDR1-Transporter an der aktiven Arzneistoffausscheidung beteiligt und durch die Expression in Hoden, Plazenta und den hämatopoetischen Stammzellen werden diese Organ- bzw. Zellsysteme besonders vor der Wirkung von toxischen Substanzen und Arzneistoffen geschützt (Chaudhary und Roninson 1991, Schinkel 1997, Fromm 2000) (► Abb. 1).

Jedoch ist bei zahlreichen Hunderassen ein genetischer Defekt im MDR1-Gen weitverbreitet, welcher als MDR1 nt230(del4) (syn. ABCB1-1Δ) bezeichnet wird (Mealey et al. 2001, Geyer et al. 2005a). Dieser Gendefekt kann in homozygoter (MDR1 (-/-), Mutation von beiden Elternteilen vererbt) oder heterozygoter (MDR1 (+/-), Mutation nur von einem Elternteil vererbt) Ausprägung vorliegen. Hunde mit zwei intakten MDR1-Genen werden entsprechend als MDR1 (+/+) beschrieben. Bei MDR1 (-/-) Hunden kommt es zu einem vollständigen Funktionsverlust des Transporters in allen oben genannten Organen, was zu gravierenden Veränderungen in der Aufnahme, Ausscheidung und Gewebeverteilung von Arzneistoffen führen kann. Die Aufnahme von Arzneistoffen aus dem Darm ist erhöht, die Ausscheidung über Leber und Niere dagegen eingeschränkt. Dies führt insgesamt dazu, dass MDR1 (-/-) Hunde bei einer verordneten Standarddosis unbewusst eine Überdosis erhalten. Darüber hinaus fehlt die wichtige Barrierefunktion von MDR1 in der Blut-Hirn-Schranke und den hämatopoetischen Stammzellen (► Abb. 1). Daher muss bei MDR1 (-/-) Hunden unter der Therapie mit bestimmten Arzneistoffen mit einem vermehrten Auftreten toxischer Wirkungen auf Gehirn, Leber, Niere und das blutbildende System gerechnet werden (Martinez et al. 2008, Geyer und Janko 2012). Das macht den Umgang mit dem MDR1-Gendefekt in der tierärztlichen Praxis häufig schwierig. Erschwerend kommt hinzu, dass klinisch kontrollierte Studien über die therapeutische Sicherheit von MDR1-Arzneistoffen bei MDR1 (-/-) Hunden nur in sehr begrenztem Umfang vorliegen.

Betroffene Hunderassen

Am stärksten betroffen vom MDR1-Defekt sind die Rassen Collie (Langhaar und Kurzhaar), Longhaired Whippet, Australian Shepherd (auch Mini) und Shetland Sheepdog (► Tab. 1). Darüber hinaus kommt der MDR1-Defekt auch bei Silken Windhound, McNab, Wäller, Weißer Schäferhund, Old English Sheepdog, English Shepherd, Deutscher Schäferhund und Border Collie vor. Neben reinrassigen Hunden findet man auch bei Mischlingshunden vereinzelt einen MDR1-Gendefekt, selbst wenn rein äußerlich keinerlei Verwandtschaft zu einer der oben genannten Rassen mehr erkennbar ist (Neff et al. 2004, Geyer et al. 2005b, 2007, Mealey und Meurs 2008, Gramer et al. 2011).

Kritische Arzneistoffe

Derzeit sind mehr als 100 verschiedene Arzneistoffe bekannt, welche durch MDR1 transportiert werden (► Tab. 2). Daher wird bei MDR1 auch von einem „multidrug“ Transporter gesprochen. Obwohl der

Tab. 1: Rasseverteilung des MDR1-Defekts weltweit (Daten aus Gramer et al. 2011, Geyer und Janko 2012)

Rasse	Allelfrequenz MDR1 nt230(del4) in %
Collie, Kurzhaar	68
Collie, Langhaar	55-57
Longhaired Whippet	42-65
Australian Shepherd, Mini	20-50
Shetland Sheepdog	7-35
Silken Windhound	18-30
Australian Shepherd	17-46
McNab	17-30
Wäller	17-19
Weißer Schäferhund	14
Old English Sheepdog	1-11
English Shepherd	7-15
Deutscher Schäferhund	6-10
Border Collie	1-2
Hütehund Mischling	6-7
Mischling (unspezifiziert)	2-7

Name einen klaren Zusammenhang mit Arzneistoffen impliziert, transportiert MDR1 aber auch eine Vielzahl endogener Stoffe, wie z. B. Steroidhormone wie Cortisol. Besonders kritisch in der Anwendung bei Hunden mit MDR1-Defekt sind Antiparasitika mit den Wirkstoffen Ivermectin und Doramectin, da diese eine lebensbedrohliche Intoxikation auslösen können. Auch Antiparasitika mit den Wirkstoffen Moxidectin, Milbemycinoxim und Emodepsid können neurologische Symptome auslösen, wenn die entsprechend für den Hund zugelassenen Präparate nicht streng nach Dosierungs- und Anwendungsvorschriften der Hersteller verwendet werden (Geyer und Janko 2012, Elmshäuser et al. 2014). Vermehrt toxisch wirken bei Hunden mit MDR1-Defekt auch die Zytostatika Vincristin, Vinblastin, Doxorubicin und Paclitaxel (Mealey 2016).

Merke: Bei MDR1-Defekt kann es zu einer verstärkten Wirkung von MDR1-Arzneistoffen und einem vermehrten Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen kommen.

Auf welcher Grundlage kann die Arzneimittelsicherheit von Hunden mit MDR1-Defekt bewertet werden?

Aus der bekannten Organverteilung von MDR1 (► Abb. 1) kann man ableiten, inwieweit sich die Pharmakokinetik von MDR1-Arzneistoffen bei Hunden mit MDR1-Defekt im Vergleich zu MDR1-intakten Hunden verändern könnte. Das Ausmaß dieser Veränderung ist jedoch stark von den physikochemischen und pharmakokinetischen Eigenschaften eines Arzneistoffs abhängig. So nimmt z. B. die Gehirngängigkeit von Arzneistoffen bei Fehlen von MDR1 nur geringfügig zu, wenn der entsprechende Arzneistoff per se gut ZNS-gängig ist (z. B. Morphin: Zunahme um Faktor 2). Im Gegensatz dazu kommt es bei Fehlen von MDR1 in der Blut-Hirn-Schranke zu einem dramatischen Anstieg in der Gehirnkonzentration, wenn der entspre-



Tab. 2: Ausgewählte MDR1-Arzneistoffe (modifiziert nach Henik et al. 2006, Geyer und Janko 2012, Mealey 2016)

Hunde mit MDR1-Defekt	MDR1-Arzneistoffe
Verstärkte bis toxische Wirkung gezeigt	<p>Antiparasitika: Ivermectin, Doramectin, Moxidectin (Überdosierung), Milbemocinixim (Überdosierung), Emodepsid</p> <p>Zytostatika: Vincristin, Vinblastin, Doxorubicin, Paclitaxel, Dactinomycin</p> <p>Antiemetika: Ondansetron</p> <p>Antibiotika: Erythromycin</p> <p>Herz-Kreislauf-Therapeutika: Digoxin</p> <p>Opiode: Loperamid, Butorphanol, Apomorphin</p> <p>Neuroleptika: Acepromazin</p> <p>Zytostatika: Etoposid, Mitoxantron</p> <p>Glucocorticoide: Dexamethason, Prednisolon</p> <p>Säuresekretionshemmer: Cimetidin, Famotidin</p> <p>Antiemetika: Domperidon, Metoclopramid</p> <p>Immunsuppressiva: Tacrolimus, Cyclosporin A</p> <p>Antibiotika: Doxycyclin, Levofloxacin, Rifampicin</p> <p>Antimykotika: Itraconazol, Ketoconazol</p> <p>Herz-Kreislauf-Therapeutika: Digoxin, Amiodaron, Diltiazem, Verapamil</p> <p>Antiepileptika: Phenobarbital, Phenytoin, Levetiracetam</p> <p>Opiode: Morphin, (Levo-)Methadon, (Nor-)Buprenorphin, Fentanyl, Alfentanil, Pentazocin, Pethidin</p>
Keine Studien, aber ggf. verstärkte bis toxische Wirkung	
Studien ohne toxische Effekte bei therapeutischer Dosierung	<p>Antiparasitika: Moxidectin (Spot-on), Selamectin, Milbemocinixim, Emodepsid (Nüchternapplikation), Spinosad, Fluralaner, Afoxolaner, Sarolaner</p>

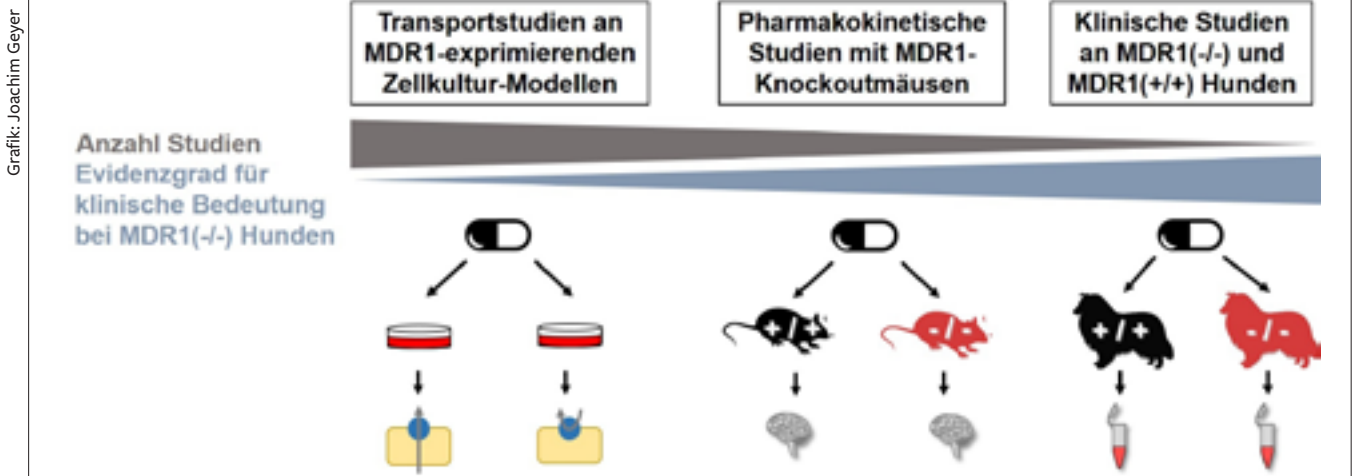
Eine Interaktion mit MDR1 wurde in der Zellkultur oder im Mausmodell bestätigt (Abb. 2). Für einige dieser Arzneistoffe wurde für Hunde mit MDR1-Defekt eine verstärkte bis toxische Wirkung gezeigt. Einige Weitere können bei strenger Beachtung der Anwendungs- und Dosierungsvorschriften der Hersteller bei Hunden mit MDR1-Defekt sicher angewendet werden. Für viele MDR1-Arzneistoffe gibt es jedoch keinerlei Studien für die sichere Anwendung bei Hunden mit MDR1-Defekt. Ggf. kann es bei deren Anwendung zu einer verstärkten Wirkung und einem vermehrten Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) kommen.

chende Arzneistoff sonst schlecht ZNS-gängig ist, etwa durch eine sehr starke Interaktion mit dem MDR1-Transporter (z. B. Ivermectin: Zunahme Faktor 60–90; Loperamid: Zunahme Faktor 15–20) (Geyer und Janko 2012). Darüber hinaus hat die therapeutische Breite einen großen Einfluss darauf, ob bei Veränderungen in der Pharmakokinetik durch MDR1-Defekt vermehrt unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) auftreten oder nicht. Je größer die therapeutische Breite eines Arzneistoffs ist, desto unwahrscheinlicher ist es, dass durch die unbewusste Überdosierung bei MDR1-Defekt klinisch relevante UAWs auftreten. Schließlich muss noch erwähnt werden, dass nicht für jeden der in ► Tabelle 2 aufgelisteten Arzneistoffe klinische Erfahrungen für Hunde mit MDR1-Defekt vorliegen, geschweige denn klinisch kontrollierte Studien bei MDR1 (-/-) Hunden im Vergleich zu MDR1 (+/+) Hunden. Entsprechende Daten sind tatsächlich nur für sehr wenige Arzneistoffe verfügbar. Häufig liegen jedoch Daten aus pharmakokinetischen Studien bei sog. MDR1-Knockoutmäusen vor. Bei diesen Mäusen wurde gezielt das MDR1-Gen ausgeschaltet, um die Bedeutung des MDR1-Transporters überhaupt unter Laborbedingungen untersuchen zu können (► Abb. 2). Für viele der in ► Tabelle 2 genannten Arzneistoffe wurde dabei eine signifikante Zunahme der Gehirnkonzentration bei MDR1-Knockoutmäusen im Vergleich zu MDR1-intakten Wildtypmäusen gemessen. Aufgrund seiner evolutionär hochkonservierten Funktion kann man davon ausgehen, dass der MDR1-Transporter des Hundes sehr ähnlich funk-

tioniert wie der MDR1-Transporter der Maus. Direkt vergleichende systematische Studien liegen dazu aber bisher nicht vor. Schließlich kann die MDR1-Interaktion eines Arzneistoffs auch in MDR1-exprimierenden Zellkultur-Modellen ermittelt werden. Hierbei kann entweder eine inhibierende Interaktion oder ein direkter Transport über MDR1 untersucht werden. Diese Methode hat den Vorteil ohne Tierexperimente auszukommen, jedoch ist der Evidenzgrad für die klinische Relevanz beim Hund auch verhältnismäßig gering (► Abb. 2). Neben MDR1 existieren noch weitere Effluxtransporter für Arzneistoffe, wie z. B. BCRP (breast cancer resistance protein, ABCG2) und MRP1 (multidrug resistance-associated protein 1, ABCC1), welche ein teilweise überlappendes Substratspektrum mit MDR1 haben und daher für manche Arzneistoffe zumindest partiell den Ausfall von MDR1 kompensieren können. Jedoch sind die entsprechenden Proteine beim Hund bisher kaum untersucht, sodass hierzu keine konkreteren Angaben gemacht werden können.

Erniedrigte Cortisol-Spiegel und verminderte Stresstoleranz

Generell gilt die Empfehlung, Hunde nicht in gestresstem unruhigem Zustand in Narkose zu legen, da die Wirkung vieler Arzneistoffe, welche im Rahmen von Anästhesien angewendet werden, stark vom aktuellen Aktivitätszustand und Gemütszustand des Patienten abhängig ist. Bei Hunden mit MDR1-Defekt kommt eine weitere Kompo- ►



Grafik: Joachim Geyer

Abb. 2: Untersuchung von MDR1-Arzneistoffen in Zellkultur-Modellen, in MDR1-Knockoutmäusen oder direkt bei Hunden mit MDR1-Defekt. Die meisten Studien gibt es für die Zellkultur, während nur sehr wenige Arzneistoffe bisher in kontrollierten klinischen Studien bei Hunden mit MDR1-Defekt getestet wurden. Bei MDR1-Knockoutmäusen wird häufig untersucht, wie stark sich die Gehirngängigkeit eines Arzneistoffs bei Fehlen von MDR1 in der Blut-Hirnschranke verändert. Entsprechende Untersuchungen sind für den Hund nicht möglich.

Grafik: Joachim Geyer

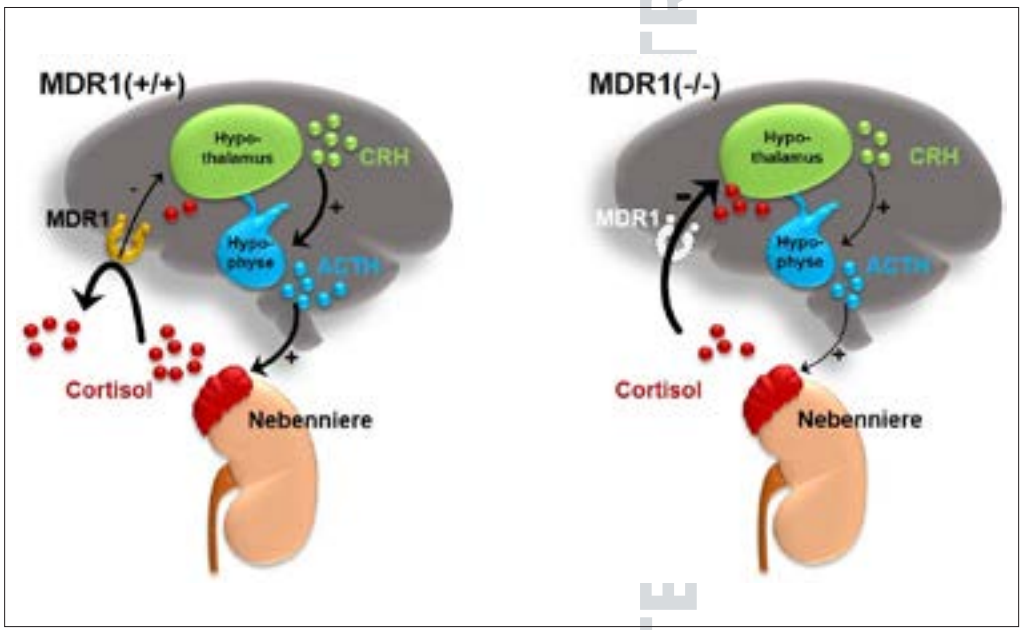


Abb. 3: Linkes Schema: Physiologische Regulation der Cortisol-Freisetzung aus der Nebenniere über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse bei MDR1-intakten Hunden (MDR1(+/+)). Die Feedbackhemmung von Cortisol ist dabei durch den MDR1-Transporter limitiert. Rechtes Schema: Bei Hunden mit MDR1-Defekt ist die Cortisol-vermittelte Feedbackhemmung dagegen erhöht und es kommt zu einer Down-Regulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse. Dadurch haben Hunde mit homozygotem MDR1-Defekt (MDR1(-/-)) signifikant niedrigere basale Cortisol-Spiegel im Blut.

nente hinzu, denn diese gelten als besonders empfindlich auf Stress. Zumindest zeigen Hunde mit MDR1-Defekt signifikant niedrigere Blutspiegel an endogenem Cortisol im Vergleich zu MDR1-intakten Hunden (Mealey et al. 2007). Die Bildung und Freisetzung von Cortisol wird physiologischerweise durch die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse reguliert, wobei im letzten Schritt ACTH aus der Hypophyse freigesetzt wird, welches dann die Bildung von Cortisol in der Nebenniere stimuliert. Cortisol hemmt das System dann durch ein negatives Feedback, wobei Plasma-Cortisol die Blut-Hirn-Schranke passieren muss, um zum Hypothalamus zu gelangen. Normalerweise limitiert der MDR1-Transporter diese Passage durch

einen Effluxtransport. Bei Fehlen von MDR1 in der Blut-Hirn-Schranke dringt Cortisol daher viel stärker in das Gehirn ein und die Feedbackhemmung wird verstärkt (Uhr et al. 2002). In der Folge werden weniger CRH (Corticotropin-releasing Hormon) aus dem Nucleus paraventricularis des Hypothalamus und auch weniger ACTH aus der Hypophyse freigesetzt, sodass auch die Cortisol-Freisetzung weniger stark stimuliert wird (Müller et al. 2003) (► Abb. 3).

Diese fehlgesteuerte Regulation ist dem Zustand einer relativen Nebenniereninsuffizienz ähnlich und setzt die Belastbarkeit von Hunden mit MDR1-Defekt bzw. deren Stresstoleranz herab (Mealey et al. 2007). Wesentlich zur Aufklärung dieses Mechanismus haben



MDR1-Knockoutmäuse beigetragen (Uhr et al. 2002, Müller et al. 2003). Wenngleich sich aus diesen Erkenntnissen keine generellen Therapieempfehlungen ableiten lassen, spielt die Stressvermeidung bei medizinischen Untersuchungen und vor einer Narkose bei Hunden mit MDR1-Defekt eine besonders wichtige Rolle. Eine differenziertere Vorgehensweise bei Hunden mit MDR1-Defekt, insbesondere bei kritisch kranken Hunden, könnte sein, mithilfe eines ACTH-Stimulationstests den Grad der relativen Nebenniereninsuffizienz zu bestimmen und ggf. mit niedrig dosierten Glucocorticoiden gegenzusteuern (Mealey et al. 2007).

Merke: MDR1 (-/-) Hunde haben signifikant niedrigere Cortisol-Spiegel, sowohl basal als auch nach ACTH-Stimulation. Das kann einen Einfluss auf die Konstitution und das Entzündungs-geschehen haben, besonders in Stresssituationen.

Dosisreduktion bei Neuroleptika

Acepromazin gehört in die Gruppe der Neuroleptika („Major Tranquilizer“) und wird aufgrund seiner psychosedativen Wirkung häufig auch im Rahmen von Narkosen (Narkoseprämedikation und Neuroleptanalgesie) eingesetzt. Dabei steht pharmakologisch die antidopaminerge Wirkung am zentralen Dopamin-D2-Rezeptor im Vordergrund. Hunde mit MDR1-Defekt reagieren empfindlicher auf Acepromazin. So wurde in einer klinischen Studie an Collies unterschiedlicher MDR1-Genotypen in der MDR1 (-/-) Gruppe bei der i. v. Verabreichung von 0,04 mg/kg Acepromazin eine stärkere und verlängerte Sedation ermittelt. Bei den MDR1 (+/-) Hunden war dies weniger stark und nicht statistisch signifikant ausgeprägt (Deshpande et al. 2016). Daraus kann abgeleitet werden, dass die Dosierung von Acepromazin dem MDR1-Genotyp angepasst werden sollte. Als Richtwerte können hier angegeben werden: 30–50 % Dosisreduktion bei MDR1 (-/-) Hunden und 25 % Dosisreduktion bei MDR1 (+/-) Hunden bezogen auf eine erwartete Wirkung bei MDR1 (+/+) Hunden (Mealey 2016). Zusätzlich sollten Hunde, egal ob mit oder ohne MDR1-Defekt, nach der Verabreichung von Acepromazin überwacht werden.

Atemdepression und Sedationsgrad von Opioid-Analgetika beachten

Opioide sind starke Analgetika, welche über sog. μ - und κ -Opioid-Rezeptoren im Zentralnervensystem wirken. Diese Gruppe beinhaltet Morphin, Buprenorphin, Butorphanol, Methadon, Levomethadon, Tramadol, Fentanyl und einige weitere Verbindungen. Sowohl in vitro als auch in Studien an Mäusen oder Ratten sowie dem Menschen wurde die Interaktion verschiedener Opioiden mit dem MDR1-Transporter untersucht. Als MDR1-Substrate wurden dabei Morphin, (Nor-)Buprenorphin, Methadon, Fentanyl, Alfentanil und Pentazocin identifiziert (Chaves et al. 2017). Für das häufig beim Hund verwendete Butorphanol ist noch nicht eindeutig gezeigt, dass dieser Arzneistoff über MDR1 transportiert wird (Wen et al. 2015). Klinische Befunde deuten aber klar darauf hin (s. u.). Tramadol scheint im Gegensatz zu den anderen genannten Opioiden nicht mit dem MDR1-Transporter in der Blut-Hirn-Schranke zu interagieren (Kanaan et al. 2009, Sheikholeslami et al. 2012). Allerdings ist der Evidenzgrad für die klinische Bedeutung bei Hunden mit MDR1-Defekt für die einzelnen Opioid-Analgetika unterschiedlich zu bewerten und die Zunahme der Wirkstärke unterschiedlich stark ausgeprägt. Insgesamt kann aber mit einer stärkeren Gehirn-

gängigkeit dieser Arzneistoffe und damit verbunden mit einer stärkeren Wirkung gerechnet werden (Thompson et al. 2000). Dies ist bei den Wirkqualitäten Analgesie und Sedation weniger kritisch zu bewerten, sollte jedoch in Bezug auf eine mögliche Zunahme der atemdepressiven und herzkreislaufdepressiven Wirkung beachtet werden. Dies gilt insbesondere bei Anwendung in Kombination mit weiteren atemdepressiv und Herz-Kreislauf-depressiv wirkenden Arzneistoffen im Rahmen der Anästhesie.

Am besten untersucht ist Morphin als die Leitsubstanz dieser Gruppe. Morphin dringt bei Fehlen oder Blockade von MDR1 im Maus- oder Rattenmodell etwa zweimal mehr in das Gehirn ein und steigert und verlängert dadurch signifikant die antinozizeptive Wirkung von Morphin (Schinkel et al. 1995, Letrent et al. 1998, Xie et al. 1999, Thompson et al. 2000). Gleichzeitig treten aber auch UAWs vermehrt auf, z. B. eine Hyperlokomotion im Mausmodell (Seleman et al. 2014). Ähnliches gilt auch für das Opioid Methadon, für welches im Rattenmodell bei vollständiger Blockade von MDR1 eine Zunahme der Wirkpotenz um den Faktor 3 gemessen wurde (Bouër et al. 1999, Rodriguez et al. 2004). Bei MDR1-Knockoutmäusen wurde bestätigt, dass bei Fehlen von MDR1 die antinozizeptive Wirkung von Methadon zunimmt und tatsächlich beide Enantiomere (Levomethadon/L-Methadon und Dextromethadon/D-Methadon) signifikant mehr in das Gehirn der MDR1-Knockoutmäuse eindringen (Wang et al. 2004, Hassan et al. 2009). Diesbezüglich macht es also keinen Unterschied, ob Levomethadon oder das Methadon-Racemat verabreicht werden. Bei Fentanyl war die Zunahme der Wirkpotenz bei MDR1-Knockoutmäusen weniger stark ausgeprägt als bei Morphin und Methadon, jedoch auch signifikant messbar (Thompson et al. 2000). Buprenorphin wird in der Leber in den noch aktiven Hauptmetaboliten Norbuprenorphin umgewandelt. Für diesen Metaboliten war bei MDR1-Knockoutmäusen, im Gegensatz zur Muttersubstanz Buprenorphin, die Gehirngängigkeit sehr stark erhöht, sodass bei Fehlen von MDR1 auch hier mit einer stärkeren Wirkung gerechnet werden muss (Hassan et al. 2009, Liao et al. 2017). Tatsächlich war in diesem Mausmodell auch die atemdepressive Wirkung (Abnahme von Atemfrequenz und Atemzeitvolumen) nach Verabreichung von Buprenorphin und Norbuprenorphin signifikant erhöht (Alhaddad et al. 2012). Auch bei Butorphanol kann die sedative Wirkung bei Hunden mit MDR1-Defekt stärker ausfallen und länger anhalten (Plumb 2015, Mealey 2016).

Zur Berücksichtigung der veränderten Organverteilung und Wirkpotenz bei Fehlen von MDR1 sollten Opioid-Analgetika bei Hunden mit MDR1-Defekt vorsorglich im unteren Bereich der empfohlenen Dosisspanne verwendet werden, gegebenenfalls sogar deutlich darunter. Diese liegt bei 2–4 mg/kg für Tramadol, bei 0,005–0,01 mg/kg für Fentanyl, bei 0,1–0,4 mg/kg für Butorphanol, bei 0,01–0,02 mg/kg für Buprenorphin, bei 0,5–1,0 mg/kg für Methadon und bei 0,25–1,0 mg/kg für Levomethadon (Angaben entsprechend den Produktinformationen). Aufgrund klinischer Erfahrungen bewirkt Butorphanol bei Hunden mit MDR1-Defekt eine stärkere und länger andauernde Sedation. Daraus kann abgeleitet werden, dass die Dosierung von Butorphanol dem MDR1-Genotyp angepasst werden sollte. Als Richtwerte können hier angegeben werden: 30–50 % Dosisreduktion bei MDR1 (-/-) Hunden und 25 % Dosisreduktion bei MDR1 (+/-) Hunden bezogen auf eine erwartete Wirkung bei MDR1 (+/+) Hunden (Mealey 2016). ▶



Dies sollte unter Berücksichtigung zusätzlicher interindividueller Faktoren und unter Beachtung einer ausreichenden analgetischen Versorgung erfolgen.

Merke: Neuroleptika wie Acepromazin und Opioid-Analgetika wie Morphin, Methadon, Fentanyl oder Butorphanol haben bei MDR1-Defekt in der Blut-Hirn-Schranke eine stärkere ZNS-Wirkung.

Keine Anwendung von Loperamid

Das synthetische Opioid Loperamid (Imodium®) bedarf einer besonderen Beachtung bei Hunden mit MDR1-Defekt. Dieses Opioid kann durch seine starke Interaktion mit MDR1 die Blut-Hirn-Schranke normalerweise nicht überwinden. Daher wird Loperamid nur wegen seiner im Darm vermittelten konstipatorischen und antisekretorischen Wirkungen bei akuter und chronischer Diarrhö eingesetzt. Wie bei MDR1-Knockoutmäusen aber gezeigt wurde, steigt die Gehirngängigkeit von Loperamid bei Fehlen von MDR1 in der Blut-Hirn-Schranke um den Faktor 15–20 an und vermittelt dadurch zusätzliche zentrale Opioid-Effekte. Die kritisch toxische (letale) Dosis bei MDR1-Knockoutmäusen ist mit 10–20 mg/kg daher auch sehr viel niedriger als die bei MDR1-intakten Wildtypmäusen (80 mg/kg). Bei der Maus äußern sich diese toxischen zentralen Opioid-Effekte vor allem durch Verhaltensänderungen wie Im-Kreis-Laufen und Phasen der Immobilität (Schinkel et al. 1996). Bei Hunden mit MDR1-Defekt kommt es bereits bei üblicher Standarddosierung von 0,14 mg/kg zu einer zentralen Depression mit Haltungsschwäche, Desorientiertheit und Ataxie (Sartor et al. 2004, Mealey 2016). Diese zentralen Opioid-Effekte können mit Naloxon antagonisiert werden, wobei die vergleichsweise kurze Halbwertszeit dieses Opioid-Antagonisten zu beachten ist. Naloxon gilt übrigens nicht als MDR1-Substrat.

Nichtsteroidale Antiphlogistika und Lokalanästhetika

Zur Vervollständigung einer multimodalen Schmerztherapie können nichtsteroidale Antiphlogistika, Metamizol und auch Lokalanästhetika Bestandteil einer Allgemeinanästhesie sein. Hinsichtlich der Interaktion mit dem MDR1-Transporter gibt es derzeit keine Studien für den Hund. Aufgrund klinischer Erfahrungswerte müssen bei diesen Substanzen bei MDR1-defekten Hunden jedoch keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden. Die Dosierung sollte genau gewichtsbezogen erfolgen und eine Überdosierung sollte vermieden werden.

Keine Dosisreduktion bei Benzodiazepinen

Benzodiazepine („Minor Tranquilizer“) werden aufgrund ihrer ataraktischen und zentral dämpfenden Wirkung häufig in der Narkoseprämedikation und aufgrund ihrer antikonvulsiven Wirkung als Antiepileptika eingesetzt. Zielstrukturen der Benzodiazepine sind die GABA_A-Rezeptoren des zentralen Nervensystems. Durch In-vitro-Zellkulturstudien konnte gezeigt werden, dass die Benzodiazepine Diazepam und Midazolam die Aktivität von MDR1 stimulieren, was darauf hindeutet, dass beide Substanzen durch MDR1 transportiert werden (Tolle-Sander et al. 2003, Lima et al. 2008). Allerdings ist die Membranpermeabilität beider Substanzen so hoch, dass dieser Effekt praktisch kaum eine Rolle zu spielen scheint. Hunde mit MDR1-Defekt können daher übliche Standarddosierungen erhalten. Eine Überdosierung sollte jedoch vermieden werden.

Zurückhaltende Dosierung von Ketamin

Ketamin ist ein kompetitiver Antagonist am glutamatergen N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor und induziert einen Zustand sog. dissoziativer Anästhesie, welcher durch Analgesie, oberflächlichen Schlaf und Katalepsie gekennzeichnet ist. In Überdosierung löst Ketamin zwar nicht wie andere Anästhetika eine Asphyxie aus, dafür treten mit zunehmender Dosierung verstärkt Katalepsie und Krampfanfälle auf. Auch vasopressorische, positiv inotrope und positiv chronotrope Wirkungen kommen dann vermehrt zum Tragen. Im Mausmodell wurde gezeigt, dass MDR1 für die Pharmakokinetik von Ketamin eine große Rolle spielt. Nach oraler Gabe hatte Ketamin bei MDR1-Knockoutmäusen eine deutlich höhere Bioverfügbarkeit und nach intraperitonealer Injektion verzögerte sich signifikant der Aufrichtreflex, den Mäuse normalerweise spontan zeigen, wenn sie in Rückenlage gebracht werden (Ganguly et al. 2018). Auf Grundlage dieser Studie müsste nun untersucht werden, ob Hunde mit MDR1-Defekt bei Standarddosierungen von Ketamin ggf. eine unerwartet starke Katalepsie oder Blutdruckerhöhung zeigen. Bis entsprechende Daten für den Hund vorliegen, sollte Ketamin bei Hunden mit MDR1-Defekt je nach Co-Medikation jeweils im unteren Bereich der empfohlenen Dosisspanne verwendet werden.

Down-Regulation von MDR1 durch Dexmedetomidin

Arzneistoffe aus der Gruppe der α_2 -Agonisten wie Dexmedetomidin, Medetomidin oder Xylazin haben eine sedative, hypnotische sowie dosisabhängig auch eine analgetische und muskelrelaxierende Wirkung. Im Herz-Kreislauf-System kommt es nach einem kurzen initialen Anstieg des Blutdrucks mit sekundärer Bradykardie zu einer länger andauernden Hypotonie. Weiterhin kann es zu Atemdepression und Hypothermie kommen, was im Rahmen von Allgemeinanästhesien zu beachten ist. Bisher wurde der Transport von α_2 -Agonisten über MDR1 nicht experimentell untersucht. Lediglich eine Studie zeigt eine Down-Regulation von MDR1 nach Dexmedetomidin-Behandlung in der Zellkultur (He et al. 2018), was ggf. bei längerer Anwendung auch im Tier von Bedeutung ist. Bis weitere Studiendaten vorliegen, können α_2 -Agonisten ohne Einschränkung bei Hunden mit MDR1-Defekt verwendet werden. Eine Überdosierung ist aber in jedem Fall zu vermeiden und mögliche UAWs auf das Herz-Kreislauf-System müssen beachtet werden.

Antiepileptika als MDR1-Substrate

Barbiturate spielen heute als Injektionsnarkotika beim Hund fast keine Rolle mehr. Jedoch ist das Barbiturat Phenobarbital als Antiepileptikum beim Hund im Einsatz. Mit Zellkulturexperimenten konnte gezeigt werden, dass Phenobarbital ein Substrat des humanen MDR1-Transporters ist. Dies gilt auch für Phenytoin und Levetiracetam, die ebenfalls als Antiepileptika verwendet werden (Luna-Tortós et al. 2008). Bei Fehlen von MDR1 in der Blut-Hirn-Schranke könnte die ZNS-Wirkung dieser Substanzen daher stärker ausfallen, was bei der Dosierung zu beachten wäre. Entsprechende Studien bei Hunden mit MDR1-Defekt gibt es aber bisher nicht. Dennoch sollte die Doseinstellung mit Phenobarbital bei Hunden mit MDR1-Defekt besonders vorsichtig erfolgen.



Kurz wirksame Injektionsnarkotika

Zu den kurz wirksamen Injektionsnarkotika Propofol oder Alfaxalon sind keine Studien zur Interaktion mit dem MDR1-Transporter verfügbar. Aufgrund klinischer Erfahrungswerte müssen bei MDR1-defekten Hunden keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden. Die Dosierung sollte genau gewichtsbezogen erfolgen und eine Überdosierung muss vermieden werden.

Inhalationsanästhetika

Da das An- und Abfluten von Inhalationsanästhetika wie Isofluran oder Sevofluran maßgeblich über den Partialdruck im Inspirationsgemisch und nicht über eine Interaktion mit Arzneistofftransportern wie MDR1 gesteuert wird, können Inhalationsanästhetika ohne Einschränkung auch bei Hunden mit MDR1-Defekt angewendet werden. Aufgrund dieser Tatsache und der besseren Steuerbarkeit bietet die Inhalationsnarkose gegenüber einer Injektionsnarkose sogar gewisse Vorteile bei Hunden mit MDR1-Defekt.

Magenschutz und Antiemetika

Magensäuresekretionshemmer können in der Nachbehandlung von operativen Eingriffen eingesetzt werden. Antiemetika finden aber auch ergänzend zu einer Anästhesie, in der Aufwachphase oder der Nachbehandlung Verwendung. Auch Prokinetika können im Rahmen von operativen Eingriffen zum Einsatz kommen. In allen genannten Gruppen zählen einige Arzneistoffe zu den MDR1-Substraten. Darunter die Histamin- H_2 -Rezeptorantagonisten Cimetidin und Famotidin, die Antiemetika Domperidon und Ondansetron sowie das Prokinetikum Metoclopramid (Collett et al. 1999). So ist bei MDR1-Knockoutmäusen die Gehirngängigkeit von Ondansetron um den Faktor 4 erhöht, bei Metoclopramid sogar um den Faktor 8 (Schinkel et al. 1996, Doran et al. 2005). Auch Beobachtungen von Hunden mit MDR1-Defekt nach Gabe von Ondansetron deuten auf eine Unverträglichkeit hin (Mealey 2016). Bei Hunden mit MDR1-Defekt wäre daher ratsam, auf alternative Arzneistoffe auszuweichen, wie z. B. Omeprazol/Pantoprazol aus der Gruppe der Protonenpumpeninhibitoren sowie Maropitant als Antiemetikum. Metoclopramid sollte nach gründlicher Nutzen-Risiko-Abwägung vorsorglich im unteren Bereich der empfohlenen Dosisspanne (0,5–1,0 mg/kg/d, Angabe entsprechend der Produktinformation) verwendet werden.

MDR1-Genotypisierung zur Vermeidung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) und Intoxikationen

Wie aus den bisherigen Ausführungen klar wird, kann es bei Fehlen des MDR1-Effluxtransporters zu einer Anreicherung von Arzneistoffen in bestimmten Organen und einer verlangsamten Ausscheidung kommen. Bei Arzneistoffen, welche im Rahmen der Anästhesie verwendet werden, stehen dabei UAWs im ZNS klar im Vordergrund. Die wichtigste Maßnahme zur Vermeidung solcher UAWs ist daher eine vorbeugende MDR1-Diagnostik bei Hunden aus prädisponierten Rassen. Bei Hunden mit bestätigtem MDR1-Defekt sollten dann, wie oben ausgeführt, besondere Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden, Dosierungen dem MDR1-Genotyp angepasst werden oder entsprechende Alternativen verwendet werden. Auch wenn es für viele der geschilderten Veränderungen noch keine klinisch

kontrollierten Studien beim Hund gibt und daher viele Daten aus Zellkulturexperimenten oder Studien an MDR1-Knockoutmäusen abgeleitet werden müssen, sollten dennoch alle Möglichkeiten zur Vermeidung von UAWs genutzt werden. Gerade vor elektiven Eingriffen wird für Hunde aus den prädisponierten Rassen (► Tab. 1) eine MDR1-Genotypisierung empfohlen.

Merke: Eine MDR1-Genotypisierung kann helfen, arzneistoff-sensitive Hunde frühzeitig zu identifizieren und UAWs diagnostisch abzuklären.

Vorgehen beim Auftreten von UAWs in Zusammenhang mit einem MDR1-Defekt

Problematisch kann es werden, wenn erst im Nachhinein erkannt wird, dass eine für Hunde mit MDR1-Defekt falsche oder zu hoch dosierte Arzneimittelgabe erfolgt ist und bereits UAWs aufgetreten sind. In manchen Fällen, z. B. nach der Applikation von Ivermectin, können solche Fälle dann tödlich verlaufen und es gibt nur sehr begrenzte Therapiemöglichkeiten. Wenn der MDR1-Transporter nämlich in der Blut-Hirn-Schranke fehlt, ist nicht nur der Übertritt von Arzneistoffen in das ZNS erhöht, sondern auch deren Ausscheidung aus dem Nervengewebe verlangsamt. Daher können sich entsprechende Intoxikationen mitunter als sehr langwierig darstellen (Geyer und Janko 2012). Eine erste Maßnahme ist dann die Suche nach einem Antidot. Ein solches steht jedoch nur bei Intoxikation nach Anwendung von Opioiden zur Verfügung. Hierbei kann zur Antagonisierung der Opioid-Wirkung Naloxon (0,003–0,05 mg/kg i. v., i. m.) verwendet werden. Dabei sollte zur Antagonisierung von atemdepressiven Effekten zunächst mit einer niedrigen Dosierung begonnen werden, um die analgetische Wirkung möglichst wenig zu beeinträchtigen. Bei Bedarf kann die Dosis dann weiter gesteigert werden. Die kurze Wirkdauer von 15–45 Minuten ist dabei zu beachten. Auch wenn es für Hunde mit MDR1-Defekt keine spezifische Evidenz dafür gibt, können α_2 -Agonisten mit Atipamezol und Benzodiazepine mit Flumazenil in den empfohlenen Dosierungen antagonisiert werden. Für alle anderen aufgeführten kritischen Arzneistoffe gibt es kein entsprechendes Antidot. Daher bleibt nur die Möglichkeit einer symptombezogenen Therapie, bis der ZNS-Spiegel für den kritischen Arzneistoff unter die toxische Schwelle abgesunken ist. Eine Möglichkeit, unspezifisch die Ausscheidung von lipophilen Arzneistoffen aus dem ZNS zu beschleunigen, stellt die intravenöse Verabreichung von Lipid-Emulsionen dar. Besonders können Lipid-Infusionen bei Arzneistoffintoxikationen eingesetzt werden, um den neurologischen Status zu verbessern (Crandell und Weinberg 2009) oder den Klinikaufenthalt zu verkürzen (Clarke et al. 2011). Jedoch ist die Wirkung begrenzt und diese Maßnahme ist nicht für jeden Arzneistoff geeignet. Fernandez et al. (2011) empfehlen die Verabreichung eines Bolus im Bereich zwischen 1,5–4 ml/kg (0,3–0,8 g/kg, i. v., über 1 min), gefolgt von einer Dauertropfinfusion von 0,25 ml/kg/min (0,05 g/kg/min, i. v., über 30–60 min) als allgemein konservatives Protokoll bei Hunden. Sollten die Tiere darauf nicht ansprechen, können weitere Boli mit bis zu 7 ml/kg (1,4 g/kg, i. v.) langsam verabreicht werden. Intermittierende Bolusgaben von 1,5 ml/kg alle 4–6 Stunden für die ersten 24 Stunden sind laut den Autoren mit anekdotischem Erfolg beschrieben. Nachfolgende Dauertropf-Dosen können mit 0,05 ml/kg/h fortgesetzt werden, bis sich die klinischen Symptome verbessern, jedoch nicht länger als 24 Stunden.



den (Fernandez et al. 2011). Auch bei Ivermectin-Intoxikationen bei Hunden mit MDR1-Defekt hat sich die Lipid-Therapie bereits bewährt (Held et al. 2012). Eine weitere Möglichkeit bei Ivermectin-Intoxikationen kann die Single-Pass-Lipid-Dialyse (SPLD) sein, welche jedoch bisher lediglich an zwei Hunden mit homozygotem MDR1-Defekt beschrieben wurde (Londoño et al. 2017). Der experimentelle Charakter, die Umwidmung und die damit zusammenhängenden möglichen Risiken und Nebenwirkungen sowie die hohen Kosten müssen im Falle einer Anwendung dem Besitzer jedoch kritisch erläutert werden.

Ethische Anerkennung

Die Autoren versichern, während der Entstehung der vorliegenden Arbeit die allgemeingültigen Regeln Guter Wissenschaftlicher Praxis befolgt zu haben.

Conflict of Interest

Prof. Dr. Joachim Geyer ist Leiter des Zentrums für Pharmakogenetische Diagnostik PGvet der TransMIT Gesellschaft für Technologietransfer GmbH am Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Justus-Liebig-Universität Gießen. Dr. Eva Saskia Müller ist Mitarbeiterin des Zentrums. Dieses Zentrum bietet eine kommerzielle Testung auf nt230 (del4) MDR1-Defekt an und berät Tierärztinnen und Tierärzte zu Fragen rund um die Pharmakotherapie von Hunden mit MDR1-Defekt.

Funding

Diese Arbeit wurde nicht finanziell unterstützt.

Autorenbeitrag

Konzeption und Design der Arbeit, Literaturrecherche, Datenanalyse und -interpretation: ESM, JG.

Manuskripterstellung und Abbildungen: ESM, JG.

Kritische Revision des Artikels: JG.

Endgültige Zustimmung der für die Veröffentlichung vorgesehenen

Version: ESM, JG. ■

Literatur

Alhaddad H, Cisternino S, Declèves X, Tournier N, Schlatter J, Chiadmi F, Risède P, Smirnova M, Besengez C, Scherrmann J-M, Baud FJ, Mégarbane B (2012): Respiratory toxicity of buprenorphine results from the blockage of P-glycoprotein-mediated efflux of norbuprenorphine at the blood-brain barrier in mice. *Crit Care Med* 40: 3215–3223.

Bouër R, Barthe L, Philibert C, Tournaire C, Woodley J, Houin G (1999): The roles of P-glycoprotein and intracellular metabolism in the intestinal absorption of methadone: in vitro studies using the rat everted intestinal sac. *Fundam Clin Pharmacol* 13: 494–500.

Chaudhary PM, Roninson IB (1991): Expression and activity of P-glycoprotein, a multidrug efflux pump, in human hematopoietic stem cells. *Cell* 66: 85–94.

Chaves C, Remiao F, Cisternino S, Declèves X (2017): Opioids and the Blood-Brain Barrier: A Dynamic Interaction with Consequences on Drug Disposition in Brain. *Curr Neuropharmacol* 15: 1156–1173.

Clarke DL, Lee JA, Murphy LA, Reineke EL (2011): Use of intravenous lipid emulsion to treat ivermectin toxicosis in a Border Collie. *J Am Vet Med Assoc* 239: 1328–1333.

Collett A, Higgs NB, Sims E, Rowland M, Warhurst G (1999): Modulation of the permeability of H₂ receptor antagonists cimetidine and ranitidine by P-glycoprotein in rat intestine and the human colonic cell line Caco-2. *J Pharmacol Exp Ther* 288: 171–178.

Crandell DE, Weinberg GL (2009): Moxidectin toxicosis in a puppy successfully treated with intravenous lipids. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 19: 181–186.

Dean M, Annilo T (2005): Evolution of the ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily in vertebrates. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 6: 123–142.

Deshpande D, Hill KE, Mealey KL, Chambers JP, Gieseg MA (2016): The Effect of the Canine ABCB1-1Δ Mutation on Sedation after Intravenous Administration of Acepromazine. *J Vet Intern Med* 30: 636–641.

Doran A, Obach RS, Smith BJ, Hosea NA, Becker S, Callegari E, Chen C, Chen X, Choo E, Cianfrogna J, Cox LM, Gibbs JP, Gibbs MA, Hatch H, Hop CECA, Kasman IN, Laperle J, Liu J, Liu X, Logman M, Maclin D, Nedza FM, Nelson F, Olson E, Rahematpura S, Raunig D, Rogers S, Schmidt K, Spracklin DK, Szewc M, Troutman M, Tseng E, Tu M, van Deussen JW, Venkatakrishnan K, Walens G, Wang EQ, Wong D, Yasgar AS, Zhang C (2005): The impact of P-glycoprotein on the disposition of drugs targeted for indications of the central nervous system: evaluation using the MDR1A1B knockout mouse model. *Drug Metab Dispos* 33: 165–174.

Elmshäuser S, Wilke A, Geyer J (2014): Drug intolerance after administration of emodepside/praziquantel (Profender®) in MDR1-mutant dogs. *Kleintierprax* 59(11): 597–605.

Fernandez AL, Lee JA, Rahilly L, Hovda L, Brutlag AG, Engebretsen K (2011): The use of intravenous lipid emulsion as an antidote in veterinary toxicology. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 21: 309–320.

Fromm MF (2000): P-glycoprotein: a defense mechanism limiting oral bioavailability and CNS accumulation of drugs. *Int J Clin Pharmacol Ther* 38: 69–74.

Ganguly S, Panetta JC, Roberts JK, Schuetz EG (2018): Ketamine Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Are Altered by P-Glycoprotein and Breast Cancer Resistance Protein Efflux Transporters in Mice. *Drug Metab Dispos* 46: 1014–1022.

Geyer J, Janko C (2012): Treatment of MDR1 mutant dogs with macrocyclic lactones. *Curr Pharm Biotechnol* 13: 969–986.

Geyer J, Döring B, Godoy JR, Moritz A, Petzinger E (2005a): Development of a PCR-based diagnostic test detecting a nt230(del4) MDR1 mutation in dogs: verification in a moxidectin-sensitive Australian Shepherd. *J Vet Pharmacol Ther* 28: 95–99.

Geyer J, Döring B, Godoy JR, Leidolf R, Moritz A, Petzinger E (2005b): Frequency of the nt230(del4) MDR1 mutation in Collies and related dog breeds in Germany. *J Vet Pharmacol Ther* 28: 545–551.

Geyer J, Klintzsch S, Meerkamp K, Wöhlke A, Distl O, Moritz A, Petzinger E (2007): Detection of the nt230(del4) MDR1 mutation in White Swiss Shepherd dogs: case reports of doramectin toxicosis, breed predisposition, and microsatellite analysis. *J Vet Pharmacol Ther* 30: 482–485.

Gramer I, Leidolf R, Döring B, Klintzsch S, Krämer E-M, Yalcin E, Petzinger E, Geyer J (2011): Breed distribution of the nt230(del4) MDR1 mutation in dogs. *Vet J* 189: 67–71.

Hassan HE, Myers AL, Coop A, Eddington ND (2009): Differential involvement of P-glycoprotein (ABCB1) in permeability, tissue distribution, and antinociceptive activity of methadone, buprenorphine, and diprenorphine: in vitro and in vivo evaluation. *J Pharm Sci* 98: 4928–4940.



- He GR, Lin XK, Wang YB, Chen CD (2018): Dexmedetomidine impairs P-glycoprotein-mediated efflux function in Lo2 cells via the adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase/nuclear factor-KB pathway. *Mol Med Rep* 17: 5049–5056.
- Held S, Gramer I, Hassdenteufel E, Neiger R, Geyer J (2012): Lipid-infusion therapy of avermectin-induced neurotoxicosis in two dogs with homozygous nt230(del4) MDR1 mutation. *Kleintierprax* 57(6): 313–319.
- Henik RA, Kellum HB, Bentjen SA, Mealey KL (2006): Digoxin and mexiletine sensitivity in a Collie with the MDR1 mutation. *J Vet Intern Med* 20: 415–417.
- Juliano RL, Ling V (1976): A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. *Biochim Biophys Acta* 455: 152–162.
- Kanaan M, Daali Y, Dayer P, Desmeules J (2009): Uptake/efflux transport of tramadol enantiomers and O-desmethyl-tramadol: focus on P-glycoprotein. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 105: 199–206.
- Letrent SP, Pollack GM, Brouwer KR, Brouwer KL (1998): Effect of GF120918, a potent P-glycoprotein inhibitor, on morphine pharmacokinetics and pharmacodynamics in the rat. *Pharm Res* 15: 599–605.
- Liao MZ, Gao C, Shireman LM, Phillips B, Risler LJ, Neradugomma NK, Choudhari P, Prasad B, Shen DD, Mao Q (2017): P-gp/ABCB1 exerts differential impacts on brain and fetal exposure to norbuprenorphine. *Pharmacol Res* 119: 61–71.
- Lima SAC, Tavares J, Gameiro P, Castro B de, Cordeiro-da-Silva A (2008): Flurazepam inhibits the P-glycoprotein transport function: an insight to revert multidrug-resistance phenotype. *Eur J Pharmacol* 581: 30–36.
- Londoño LA, Buckley GJ, Bolfer L, Bandt C (2017): Clearance of plasma ivermectin with single pass lipid dialysis in 2 dogs. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 27: 232–237.
- Luna-Tortós C, Fedrowitz M, Löscher W (2008): Several major antiepileptic drugs are substrates for human P-glycoprotein. *Neuropharmacology* 55: 1364–1375.
- Martinez M, Modric S, Sharkey M, Troutman L, Walker L, Mealey KL (2008): The pharmacogenomics of P-glycoprotein and its role in veterinary medicine. *J Vet Pharmacol Ther* 31: 285–300.
- Mealey KL (2016): How Should I Treat Dogs & Cats with MDR1 Mutation? *Plumb's Therapeutics Brief*: 12–15.
- Mealey KL, Meurs KM (2008): Breed distribution of the ABCB1-1Delta (multidrug sensitivity) polymorphism among dogs undergoing ABCB1 genotyping. *J Am Vet Med Assoc* 233: 921–924.
- Mealey KL, Bentjen SA, Gay JM, Cantor GH (2001): Ivermectin sensitivity in collies is associated with a deletion mutation of the mdr1 gene. *Pharmacogenetics* 11: 727–733.
- Mealey KL, Gay JM, Martin L, Waiting D (2007): Comparison of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in MDR1-1Δ and MDR1 wildtype dogs: Original Study. *J Vet Emerg Crit Care* 17(1): 61–66.
- Müller MB, Keck ME, Binder EB, Kresse AE, Hagemeyer TP, Landgraf R, Holsboer F, Uhr M (2003): ABCB1 (MDR1)-type P-glycoproteins at the blood-brain barrier modulate the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system: implications for affective disorder. *Neuropsychopharmacology* 28: 1991–1999.
- Neff MW, Robertson KR, Wong AK, Safra N, Broman KW, Slatkin M, Mealey KL, Pedersen NC (2004): Breed distribution and history of canine mdr1-1Delta, a pharmacogenetic mutation that marks the emergence of breeds from the collie lineage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101: 11725–11730.
- Pastan I, Gottesman MM (1991): Multidrug resistance. *Annu Rev Med* 42: 277–286.

Fazit für die Praxis

- Der MDR1-Defekt ist keine Kontraindikation für ein zugelassenes Tierarzneimittel; ggf. kann eine Dosisanpassung helfen, UAWs zu vermeiden. Grundsätzlich sollte korrekt gewichtsbezogen dosiert werden. Über zusätzliche Blutbildkontrollen kann eine mögliche Organschädigung durch Arzneistoffakkumulation frühzeitig erkannt werden.
- Inhalationsnarkosen sind aufgrund der besseren Steuerbarkeit und des geringen Risikos für Arzneistoffakkumulation zu bevorzugen.
- Propofol, Alfaxalon, α_2 -Agonisten und Benzodiazepine können bei Hunden mit MDR1-Defekt sicher angewendet werden.
- Bei Hunden mit MDR1-Defekt sollten Opioid-Analgetika im unteren Bereich der empfohlenen Dosisspanne angewendet werden, dies aber unter Beachtung einer ausreichenden analgetischen Versorgung. Für Butorphanol werden konkret 30–50 % Dosisreduktion bei MDR1 (–/–) Hunden und 25 % Dosisreduktion bei MDR1 (+/–) empfohlen. Besonders zu überwachen sind der Sedationsgrad und die möglicherweise erhöhte atemdepressive und Herz-Kreislauf-depressive Wirkung. Als Antagonist steht bei schwerwiegenden UAWs Naloxon zur Verfügung.
- Auch die Dosierung von Acepromazin sollte dem MDR1-Genotyp angepasst werden. Als Richtwerte gelten: 30–50 % Dosisreduktion bei MDR1 (–/–) und 25 % Dosisreduktion bei MDR1 (+/–).
- Loperamid kann bei Fehlen von MDR1 die Blut-Hirn-Schranke überwinden und löst dann zentrale Opioid-Effekte aus. Bei Hunden mit MDR1-Defekt äußert sich dies vor allem durch eine zentrale Depression. Loperamid (Imodium®) sollte daher bei MDR1 (–/–) Hunden nicht angewendet werden. UAWs sind mit Naloxon antagonisierbar.
- Ketamin sollte bei MDR1 (–/–) vorsichtshalber zurückhaltend dosiert werden, aber bei Beachtung einer ausreichenden analgetischen Versorgung.
- Weitere Empfehlung bei MDR1 (–/–) Hunden: Stressvermeidung und bei kritisch kranken Hunden ggf. niedrig dosierte Glucocorticoide nach ACTH-Stimulationstest zur Abschätzung der relativen Nebenniereninsuffizienz.

Plumb DC (2015): *Plumb's Veterinary Drug Handbook*. 7th ed. Wiley-Blackwell, Ames (USA).

Rodriguez M, Ortega I, Soengas I, Suarez E, Lukas JC, Calvo R (2004): Effect of P-glycoprotein inhibition on methadone analgesia and brain distribution in the rat. *J Pharm Pharmacol* 56: 367–374.

Sartor LL, Bentjen SA, Trepanier L, Mealey KL (2004): Loperamide toxicity in a collie with the MDR1 mutation associated with ivermectin sensitivity. *J Vet Intern Med* 18: 117–118.

Schinkel AH (1997): The physiological function of drug-transporting P-glycoproteins. *Semin Cancer Biol* 8: 161–170.



- Schinkel AH, Wagenaar E, van Deemter L, Mol CA, Borst P (1995): Absence of the *mdr1a* P-Glycoprotein in mice affects tissue distribution and pharmacokinetics of dexamethasone, digoxin, and cyclosporin A. *J Clin Invest* 96: 1698–1705
- Schinkel AH, Wagenaar E, Mol CA, van Deemter L (1996): P-glycoprotein in the blood-brain barrier of mice influences the brain penetration and pharmacological activity of many drugs. *J Clin Invest* 97: 2517–2524.
- Seleman M, Chapy H, Cisternino S, Courtin C, Smirnova M, Schlatter J, Chiadmi F, Scherrmann J-M, Noble F, Marie-Claire C (2014): Impact of P-glycoprotein at the blood-brain barrier on the uptake of heroin and its main metabolites: behavioral effects and consequences on the transcriptional responses and reinforcing properties. *Psychopharmacology (Berl)* 231: 3139–3149.
- Sheikholeslami B, Hamidi M, Lavasani H, Sharifzadeh M, Rouini MR (2012): Lack of evidence for involvement of P-glycoprotein in brain uptake of the centrally acting analgesic, tramadol in the rat. *J Pharm Pharm Sci* 15: 606–615.
- Thompson SJ, Koszdin K, Bernards CM (2000): Opiate-induced analgesia is increased and prolonged in mice lacking P-glycoprotein. *Anesthesiology* 92: 1392–1399.
- Tolle-Sander S, Rautio J, Wring S, Polli JW, Polli JE (2003): Midazolam exhibits characteristics of a highly permeable P-glycoprotein substrate. *Pharm Res* 20: 757–764.
- Uhr M, Holsboer F, Müller MB (2002): Penetration of endogenous steroid hormones corticosterone, cortisol, aldosterone and progesterone into the brain is enhanced in mice deficient for both *mdr1a* and *mdr1b* P-glycoproteins. *J Neuroendocrinol* 14: 753–759.
- Wang JS, Ruan Y, Taylor RM, Donovan JL, Markowitz JS, DeVane CL (2004): Brain penetration of methadone (R)- and (S)-enantiomers is greatly increased by P-glycoprotein deficiency in the blood-brain barrier of *Abcb1a* gene knockout mice. *Psychopharmacology (Berl)* 173: 132–138.

Eva Saskia Müller

Studium der Veterinärmedizin 2012–2018 in Gießen und Wien, Promotion 2021 in Gießen, seit 2018 wissenschaftliche Mitarbeiterin in Weiterbildung zur Fachtierärztin für Anästhesiologie, perioperativer Intensivmedizin und Schmerztherapie im Klinikum Veterinärmedizin, Klinik für Kleintiere (Chirurgie) der Justus-Liebig-Universität Gießen, seit 2015 Mitarbeiterin der Arbeitsgruppe MDR1-Defekt im TransMIT-Zentrum PGvet am Institut für Pharmakologie und Toxikologie in Gießen.



Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Joachim Geyer, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Biomedizinisches Forschungszentrum Seltersberg (BFS), Schubertstr. 81, 35392 Gießen, joachim.m.geyer@vetmed.uni-giessen.de

- Wen J, Zhang T, Shan ZM, Qi MY, Xiu HH, Liu L, Wu SZ, Jia Z, Xu KQ (2015): Butorphanol, a synthetic opioid, sensitizes ABCB1-mediated multidrug resistance via inhibition of the efflux function of ABCB1 in leukemia cells. *Oncol Rep* 34: 755–762.
- Xie R, Hammarlund-Udenaes M, Boer AG de, Lange EC de (1999): The role of P-glycoprotein in blood-brain barrier transport of morphine: trans-cortical microdialysis studies in *mdr1a* (-/-) and *mdr1a* (+/+) mice. *Br J Pharmacol* 128: 563–568.

Foto: Eva Saskia Müller