

## Overgevoeligheid voor geneesmiddelen bij Collie-achtigen

ir. Ed.J.Gubbels,  
instituut Genetic Counselling Services,  
december 2005.

Ruim twintig jaar geleden kwam Ivermectine op de markt. Een zogenaamd breed-spectrum middel ter bestrijding van parasieten dat grote voordelen bleek te hebben ten opzichte van de middelen die voordien beschikbaar waren. Het werkte uitstekend tegen de vaak hardnekkige wormbesmettingen en het werd op grote schaal toegepast, niet alleen bij honden, vooral ook bij landbouwhuisdieren en paarden.

Al snel na de introductie van Ivermectine werd duidelijk dat het middel bij sommige honden problemen kon veroorzaken. Dat werd voor het eerst beschreven voor de Schotse Herdershond (de Collie). Men sprak al heel snel over de "Collieovergevoeligheid" en over "Ivermectine overgevoeligheid". Spoedig bleek echter dat die namen niet helemaal terecht waren. Het gaat om een overgevoeligheid die bij veel (collie)rassen voorkomt en die voor veel meer (genees)middelen geldt dan alleen voor Ivermectine.

### "Multidrug Resistance"

Gezonde honden beschikken over systemen die ervoor zorgen dat de hersencellen en het centrale zenuwstelsel worden beschermd tegen giftige stoffen. Wanneer we geneesmiddelen toedienen komen daarvan hoge concentraties in de bloedbaan terecht. Een van de systemen die de hersencellen beschermen tegen een groep van giftige stoffen is het zogenaamde "Multidrug Resistance" systeem. In de celwanden van de haarvaten van de hersenen werkt een eiwit (het P-glycoproteïne), dat ervoor zorgt dat het teveel aan giftige stoffen wordt "teruggepompt" vanuit de hersencellen naar de bloedbaan, waardoor er geen hoge concentraties in de hersenen ontstaan. Wanneer er in dat systeem een defect ontstaat, lopen die concentraties te hoog op en ontstaan er neurotoxische ziekteverschijnselen die voor sommige honden fataal kunnen aflopen. De honden die het treft krijgen epilepsie-achtige verschijnselen, ze worden misselijk, gaan overmatig speeksel, gaan braken, krijgen spijsverterings- en ademhalingsstoornissen en kunnen zelfs in coma raken en overlijden.

Nadat aanvankelijk werd gedacht dat het om een probleem van Ivermectine zou gaan, bleek uit onderzoek dat het op de eerste plaats om een probleem van honden gaat. De dieren met de Ivermectine-overgevoeligheid reageren vergelijkbaar op een hele reeks van medicamenten. Tot die reeks behoren pijnstillers, verdovingsmiddelen, geneesmiddelen die bij hartstoornissen worden gebruikt, celgroeiremmers die bij tumoren worden ingezet en geneesmiddelen die de werking van het immuunsysteem moeten beïnvloeden. Op grond van wat nu bekend is over de werking van P-glycoproteïne moeten we aannemen dat er tenminste vijftig "gevaarlijke" geneesmiddelen zijn voor deze honden. Voor de schadelijke invloed van de meeste daarvan moet het wetenschappelijke bewijs nog worden geleverd. Maar met het voortschrijden van het onderzoek groeit de lijst.

### Een DNA-test voor het MDR1-defect

Uit onderzoek van dr. Katrina Mealey en haar groep van Washington State University bleek dat de honden die aan deze ziekteverschijnselen lijden een defect hebben in het **MDR1** gen, het gen dat de bouwtekening is voor P-glycoproteïne. Het defecte allel wordt aangeduid met de code **mdr1-1Δ**. Honden die over twee defecte allelen beschikken (de homozygoot afwijkende dieren) kunnen geen normaal-functionerend P-glycoproteïne maken. Daardoor kunnen ze de concentraties van toxische stoffen (waaronder een aantal geneesmiddelen) in de hersencellen niet laag houden. De gevolgen hiervan zijn al genoemd.

Recent bleek dat het gezonde allel (**MDR1**) niet volledig dominant is over het defecte allel (**mdr1-1Δ**). Draggers (heterozygote dieren, **MDR1/mdr1-1Δ**) kunnen bij hoge doseringen van de “gevaarlijke” geneesmiddelen toch in problemen komen.

Dankzij het onderzoek van Mealey c.s. beschikken we nu over een DNA-test waarmee we al bij een heel jonge hond kunnen ontdekken of hij aan de afwijking lijdt (**mdr1-1Δ/mdr1-1Δ**), of hij drager is (**MDR1/mdr1-1Δ**) of dat hij vrij is van het probleem (**MDR1/MDR1**). Daarmee kan, mocht de hond een geneeskundige behandeling nodig hebben, de dierenarts de nodige voorzorgen in acht nemen bij de geneesmiddelen die hij voorschrijft.

Een hond die het “foute” allel bij zich draagt (en dus gevoelig is voor deze medicijnen) functioneert net als elke andere hond. Hij heeft onder normale omstandigheden nergens last van. Alleen bij het toedienen van de genoemde “gevaarlijke” medicijnen komt hij in de problemen. Zolang de eigenaar en zijn dierenarts daar rekening mee houden is er niets aan de hand. Wel blijft er natuurlijk nog het risico dat de hond in een onbewaakt ogenblik ergens van de verkeerde “lekkernijen” snoept (zoals paardenmest waarin nog de resten van wormbestrijdingsmiddelen kunnen zitten) en alsnog ziekteverschijnselen krijgt. De eigenaar zal daar aandacht voor moeten blijven hebben.

### Rassen met het defecte gen

Nadat duidelijk was dat het niet uitsluitend om een probleem van de Schotse Herdershond gaat, is er door dr. Mark Neff en zijn groep een onderzoek gestart naar de verspreiding en de herkomst van het allel **mdr1-1Δ**. De resultaten van dit onderzoek zijn verrassend. Het blijkt dat het mutante allel al vóór 1870 moet zijn ontstaan bij de Engelse “herding sheepdogs”, de voorlopers van onze moderne Collie-rassen. Vanuit die oorspronkelijke populatie is het defecte allel in (vrijwel) alle Collie-rassen terecht gekomen. Het allel **mdr1-1Δ** is inmiddels aangetoond bij de kort- en langhaar Collie, de Shetland Sheepdog (Sheltie), de Border Collie, de Bearded Collie, de Australian Shepherd, de Australian Cattle Dog en de Old English Sheepdog. Verder is het gevonden bij rassen waarvan we wisten of waarvan nu blijkt dat ze verwantschap hebben met de moderne Collie-rassen of met de voorlopers daarvan. Neff ontdekte het defecte gen bij enkele langharige windhondenrassen, inmiddels is het gen ook aangetoond bij de Duitse Herder en bij de Witte Herder. Het lijkt logisch te veronderstellen dat het defect vroeg of laat nog in een aantal andere rassen wordt gevonden, met name in rassen met van Engelse oorsprong of met Engelse voorouders in hun ontstaangeschiedenis.

Boeiend is de vraag waarom het meer dan honderd jaar duurde voordat deze toch wel ernstige erfelijke afwijking werd gevonden. Het antwoord daarop is vrij eenvoudig. Toen Ivermectine op de markt kwam werden voor het eerst grote groepen honden op dezelfde wijze met medicamenten behandeld. Dat maakte het mogelijk de structuur in de reactiepatronen te zien. Vooral ook omdat er, naar later bleek, in de Collie-populaties dertig procent of meer lijders (**mdr1-1Δ/mdr1-1Δ**) voorkwamen.

Vóór die tijd werden slechts incidenteel honden van allerlei rassen met een “gevaarlijk” geneesmiddel behandeld, vanwege een tumor, vanwege een hartprobleem of vanwege een andere afwijking. Wanneer het dier na behandeling complicaties kreeg, lag het voor de hand om te denken aan complicaties van de ziekte of de afwijking. Een rechtstreeks verband met het toegediende geneesmiddel was er niet, of althans, dat werd niet gezien.

### Wijs fokbeleid

Dankzij de DNA-test voor **MDR1** is het mogelijk om al vroeg in het leven van de hond vast te stellen of een hond risico's loopt bij behandeling met bepaalde geneesmiddelen. Daarmee wordt het ook mogelijk om zonder verlies van erfelijke variatie te selecteren tegen de afwijking.

Elke hond draagt een stukje van het erfgoed van het ras bij zich. Elke hond, ook als het om een “lijder” gaat, kan zijn belangrijke of waardevolle eigenschappen doorgeven aan de volgende generatie. Het is daarbij wèl aan te bevelen om te vermijden dat er in de volgende generatie opnieuw lijders worden geboren. Dat kan, door lijders en dragers uitsluitend te gebruiken in combinaties met vrije honden.

Voor de fokker is dat erg belangrijk. De voortzetting van zijn lijn loopt geen enkel gevaar. Hij hoeft zijn waardevolle fokhond niet meer uit te sluiten van de fokkerij omdat het dier per ongeluk drager is voor een vervelende afwijking zoals het **MDR1** defect. Zodra hij wil fokken krijgt hij alleen nog te maken met beperkingen in de partnerkeuze. Elke fokker kan zijn fokdieren en zijn lijn behouden, hij kan zijn lijn op termijn van een aantal generaties vrij maken van de afwijking

En natuurlijk, er zijn een paar zaken waar de eigenaren van dragers (en lijders) rekening mee moeten houden. Zij zullen zodra dat aan de orde is, in overleg met hun dierenarts moeten zoeken naar geneesmiddelen die onschadelijk zijn voor hun hond. Ze kunnen daartoe, voordat een behandeling wordt ingezet, de actuele lijst met “Risico-geneesmiddelen” raadplegen (<http://www.gencouns.nl/mdr1-3.html>). Het is van belang die lijst regelmatig te bekijken omdat het onderzoek nog volop in beweging is en er nog steeds “nieuwe” geneesmiddelen worden gevonden die schadelijk kunnen zijn voor lijders en dragers.

### **DNA-testen duur?**

Het onderzoek naar nieuwe DNA-testen en, zoals bij het MDR1 defect, naar de “gevaarlijke” geneesmiddelen, kost handen vol geld. De onderzoeksinstituten die deze testen ontwikkelen kiezen er dan ook vaak voor om hun testen te patenteren zodat zij via een bijdrage van iedereen die de test gebruikt, de financiële middelen krijgen om het onderzoek voort te zetten en nieuwe testen te ontwikkelen. Dat is niet alleen voor de wetenschap belangrijk maar vooral voor de hondenbezitter. Niemand wil zijn hond verliezen, als dat te vermijden is. Niemand wil de dramatische ziektebeelden voor zijn hond en de eigen onzekerheid (in combinatie met hoge kosten) terwijl hij dit had kunnen voorkomen door een ander geneesmiddel te gebruiken.

Willen we in de toekomst blijven beschikken over DNA-testen zoals die voor het MDR1-defect, dan kan dat alleen als de fokkers en eigenaren bereid zijn hun deel van de bijdrage aan de ontwikkelingskosten af te dragen aan de onderzoeksinstituten die daarin hebben geïnvesteerd. Dat maakt een DNA-test relatief duur. Aan de andere kant, zo’ n test is slechts éénmalig en kan bovendien al op jonge leeftijd worden gedaan. Hierdoor zijn de eventuele risico’ s al in een vroeg stadium in te schatten en kan zowel de hond als de eigenaar een hoop ellende (ook in financiële zin) bespaard blijven.

Voor verdere details over het MDR1-defect kunt u terecht op [www.gencouns.nl](http://www.gencouns.nl).

Bron : De Hondenwereld, Jrg. 61 (2), februari 2006.