

## Bijwerkingen van geneesmiddelen bij Collies en aanverwante rassen

Ed.J.Gubbels en Peter Prins<sup>1</sup>

We weten al ruim twintig jaar dat er bij Collies en aanverwante rassen een overgevoeligheid voor bepaalde geneesmiddelen voorkomt. Deze overgevoeligheid werd voor het eerst beschreven voor de Collie bij de toepassing van "Ivermectine", een geneesmiddel dat wordt gebruikt ter bestrijding van wormen en andere parasieten. Een deel van die honden krijgt na toediening last van vergiftigingsverschijnselen, terwijl andere blijkbaar helemaal geen last hebben.

De overgevoelige dieren krijgen na de toediening van het geneesmiddel allerlei neurologische stoornissen die aan epilepsie doen denken. Ze krijgen spierkrampen en pupilverwijdingen, ze kunnen bewusteloos en zelfs in coma raken. Een deel van deze honden krijgt een vertraagde hartslag gevolgd door zuurstofgebrek en daling van de lichaamstemperatuur. De dieren kunnen overmatig gaan speekselen, braken en last krijgen van constipatie. In het ergste geval kunnen de dieren tengevolge van deze vergiftigingsverschijnselen komen te overlijden.

Inmiddels is uit onderzoek bekend dat diezelfde overgevoeligheid ook voor een groot aantal andere geneesmiddelen geldt. Mealey (4) geeft een overzicht van de geneesmiddelen die tot dezelfde of vergelijkbare ziekteverschijnselen bij Collies en Collie-achtigen kunnen leiden (**Tabel 1.**). We moeten aannemen dat de lijst nog niet volledig is en dat er in de loop van de tijd nog nieuwe stoffen (geneesmiddelen) aan zullen worden toegevoegd. Er zijn tenminste vijftig stoffen bekend die, gezien hun verwerking op celfysiologisch niveau, in aanmerking komen.

---

**Tabel 1. :** Geneesmiddelen waarvan mag worden verwacht dat ze bij honden met defecte **MDR1**-genen tot verhoogde concentraties werkzame stof in de hersencellen kunnen leiden en die daardoor tot ernstige neurologische ziektebeelden aanleiding kunnen geven (4).

---

Acepromazine	verdovingsmiddel
Butorphanol	pijnstiller
Cyclosporine	ter onderdrukking van de werking van het immuunsysteem
Digoxin	ter versterking van de hartfunctie
Domperidone	tegen misselijkheid en maagklachten
Doxorubicin	celgroeiremmer
Etoposide	celgroeiremmer
Ivermectin	tegen parasieten zoals luizen, mijten en wormen
Loperamide	ter bestrijding van diarree
Mitoxantrone	celgroeiremmer
Morphine	verdovingsmiddel, vooral pijnstillers
Ondansetron	ter bestrijding van misselijkheid en braken
Paclitaxel	celgroeiremmer
Quinidine	tegen hartritme stoornissen
Rifampicine	antibioticum
Vinblastine	celgroeiremmer
Vincristine	celgroeiremmer

---

<sup>1</sup> ir. Ed.J.Gubbels en drs. Peter Prins, Instituut Genetic Counselling Services, maart 2006.

## Het MDR1-gen

Het probleem wordt veroorzaakt door een defect in het DNA op het zogenaamde **MDR1**-locus (in het "MultiDrug Resistance gen 1"). Het **MDR1**-gen is de "bouwtekening" voor een stof (P-Glycoproteïne) die ervoor moet zorgen dat allerlei toxische stoffen slechts in geringe concentraties in de hersencellen voorkomen. Dat gebeurt door de overmaat van de binnendringende stof "terug te pompen" in de bloedbaan (1). Het P-Glycoproteïne doet zijn werk in de endotheelcellen van de haarvaten, in de cellen die de binnenbekleding van de bloedvaten vormen.

Uit onderzoek van Mealey e.a. (6) is gebleken dat de overgevoelige honden helemaal geen P-Glycoproteïne kunnen maken omdat ze een defect in hun **MDR1**-gen hebben. Het defecte allel (**mdr1-1Δ**) is ontstaan door een verliesmutatie en wordt van generatie op generatie, van ouders naar kinderen, doorgegeven. Het defecte gen is niet meer in staat om P-Glycoproteïne te maken.

Omdat het om een autosomaal locus gaat, beschikt elke hond over twee **MDR1**-allelen. Een hond die over één volwaardig allel en één defect allel beschikt (**MDR1/mdr1-1Δ**), kan dus nog steeds P-Glycoproteïne maken en zal minder risico lopen bij behandeling met de genoemde geneesmiddelen. Er zijn echter meldingen dat deze honden bij hoge doseringen van bepaalde geneesmiddelen toch in problemen komen.

Honden zijn echt kwetsbaar wanneer ze over twee defecte **MDR1**-allelen beschikken (**mdr1-1Δ/mdr1-1Δ**). Ze kunnen dan helemaal geen P-Glycoproteïne maken en zullen vrijwel zeker bij behandeling met de genoemde geneesmiddelen de neurotoxische verschijnselen gaan vertonen.

We moeten hier nog een opmerking aan toevoegen om het beeld compleet te maken en vooral ook ter geruststelling van de eigenaren. Honden die lijden aan de hier genoemde overgevoeligheid (de **mdr1-1Δ/mdr1-1Δ** honden) zijn, voor zover nu bekend, volledig normaal functionerende honden onder voorwaarde dat ze niet met de stoffen in aanraking komen die door P-Glycoproteïne uit de hersencellen moeten worden geweerd. Gebeurt dit wél, dan gaat het mis. De stoffen waar het om gaat zijn op de eerste plaats geneesmiddelen, ze komen slechts zelden (nooit van nature) in het voer voor. Voor deze honden moeten wanneer dat aan de orde is vervangende geneesmiddelen worden ingezet zodat problemen worden voorkomen.

## Een DNA-marker voor MDR1

Er is sinds kort een DNA-test beschikbaar waarmee we bij honden het genotype voor het **MDR1**-locus kunnen vaststellen (6). Dat betekent dat we op voorhand kunnen vaststellen welke honden bij het gebruik van bepaalde geneesmiddelen in de problemen kunnen komen. Het onderzoek met behulp van de genmarker kan drie uitkomsten opleveren:

- de hond is vrij (en beschikt dus over twee volwaardige allelen, **MDR1/MDR1**),
- de hond is drager (met één volwaardig en één defect allel, **MDR1/mdr1-1Δ**) of
- de hond is lijder (en heeft dus twee defecte allelen, **mdr1-1Δ/mdr1-1Δ**).

De laatste groep zal overgevoeligheidsproblemen krijgen, voor de groep "dragers" is voorzichtigheid geboden wanneer medicamenten moeten worden toegediend.

Het is belangrijk voor eigenaren om te weten wat de **MDR1**-status van de hond is omdat zij daarmee hun dierenarts tijdig kunnen waarschuwen in het geval dat hun hond een behandeling moet ondergaan. Dat is minstens zo belangrijk voor fokkers, zij willen zoveel mogelijk informatie aan hun puppykopers meegeven over de wijze waarop ze met hun pups moeten omgaan, over wat ze wél en niet moeten doen om hun hond een lang en gezond leven te bezorgen. Ze willen bovendien, als dat mogelijk is, geen honden fokken die aan de afwijking lijden. Door honden van rassen die tot de risicogroep behoren tijdig te laten testen kan zowel voor de honden als voor hun fokkers en eigenaren veel ellende worden voorkomen.

## Rassen die risico' s lopen

De overgevoeligheid voor Ivermectine en andere geneesmiddelen werd in aanvang ontdekt en beschreven als “ een Collieprobleem” . Inmiddels weten we wat meer over de verspreiding van het defecte **MDR1**-allel. Het blijkt in de Verenigde Staten, behalve bij Collierassen, ook bij een paar (recent ontstane) langharige windhondenrassen voor te komen.

In een grootschalig onderzoek hebben Neff e.a. (7) nagegaan waar het defecte **MDR1**-gen vandaan komt. Zij vermoeden dat het mutante allel vóór de oprichting van de stamboeken (in de periode vóór 1873) in Engeland is ontstaan in een van de lokale populaties herdershonden die voor het hoeden van schaapskudden werden gebruikt. De honden uit deze min of meer “ open” populaties vormden de basis voor de huidige herderrassen van Engelse oorsprong. De in **tabel 2**. opgesomde rassen komen niet allemaal voor in West-Europa.

**Tabel 2. :** Overzicht van hondenrassen, de onderzochte aantallen per ras en de percentages lijders, dragers en vrije honden per ras (7)

Ras	aantal honden onderzocht	% lijders <b>mdr1-1Δ/mdr1-1Δ</b>	% dragers <b>MDR1/mdr1-1Δ</b>	% vrije honden <b>MDR1/MDR1</b>
Australian Shepherd	178	1,7	29,8	68,5
Australian Shepherd, miniature	56	3,6	44,6	51,8
Schotse Herdershond (Collie)	263	31,2	46,8	22,0
English Shepherd	91	0,0	14,3	85,7
McNab dog	35	2,8	28,6	68,6
Old English Sheepdog	151	0,0	7,3	92,7
Shetland Sheepdog	190	1,1	14,7	84,2
Longhaired Whippet	89	15,7	51,7	32,6
Silken Windhound	84	1,2	33,3	65,5

In de literatuur wordt verder nog melding gemaakt van gevallen van overgevoeligheid voor Ivermectine bij de Border Collie, de Bearded Collie en de Australian Cattle dog. Neff e.a. (7) konden het **mdr1-1Δ** allel niet aantonen in hun steekproeven van deze rassen. Het is mogelijk dat dit allel bij de Amerikaanse subpopulaties van deze rassen niet voorkomt, wellicht werd het niet gevonden omdat de aantallen onderzochte honden per ras (te) klein waren.

Het lijkt redelijk, gezien de ontstaansgeschiedenis van deze rassen, om te veronderstellen dat het **mdr1-1Δ** allel in deze rassen wél voorkomt, maar dat de frequentie daarvan in de Amerikaanse subpopulaties niet erg hoog is.

Mealey e.a. (5) vonden vergelijkbare percentages in een steekproef van 40 Collies uit het noordwestelijke gebied van de Verenigde Staten. Zij vonden 35 procent lijders, 42 procent dragers en 22 procent vrije honden.

Bij deze gegevens moeten we bedenken dat het hier gaat om steekproeven uit Amerikaanse subpopulaties van de genoemde rassen. Dat betekent niet dat de percentages in de Nederlandse en in de overige West-Europese subpopulaties persé in dezelfde orde van grootte moeten zijn. Indien subpopulaties gescheiden naast elkaar bestaan, indien er nauwelijks of geen uitwisseling van fokdieren plaatsvindt, kunnen heel verschillende frequenties van het defecte gen worden aangetroffen.

Op de websites van Duitse rasverenigingen wordt gemeld dat het **mdr1-1Δ** allel werd gevonden bij de rassen Collie (zowel korthaar als langhaar), Shetland Sheepdog, Australian Shepherd en

Border Collie. Op grond van de genfrequenties die worden genoemd moeten we in deze (Duitse) subpopulaties rekening houden met percentages lijders (**mdr1-1Δ/mdr1-1Δ**) van meer dan vijftig voor de Collie, meer dan dertig bij de Shetland Sheepdog, ongeveer tien bij de Australian Shepherd en circa één bij de Border Collie. Het is niet geheel duidelijk hoe de steekproeven tot stand kwamen.

Ook in Frankrijk werd het mutante allel bij de Collie aangetoond. Hugnet e.a. (3) maken melding van 20 procent lijders (**mdr1-1Δ/mdr1-1Δ**) en 48 procent dragers (**MDR1/mdr1-1Δ**) in een steekproef van 25 dieren. Gezien de beperkte steekproefomvang is dit hooguit een indicatie voor de frequenties in de Franse subpopulatie.

Hoe de situatie in Nederland is weten we nog niet precies. Dat hangt af van wat er in Engeland is gebeurd met de verspreiding van het mutante gen, in hoeverre het defecte allel inmiddels verankerd is in de Engelse subpopulaties van de betreffende rassen. Dat hangt ook af van de herkomsten (de lijnen) waaruit onze subpopulaties zijn opgebouwd, in welke mate het defecte allel bij die honden voorkwam. Gezien de internationale verwantschap tussen de subpopulaties van de rassen moeten we ervan uit gaan dat ook onze Nederlandse subpopulaties niet vrij zijn van het **mdr1-1Δ** allel. Dat geldt in ieder geval voor alle rassen die hierboven worden genoemd.

Het is aan te bevelen om alle Collie-achtige honden te testen op de aanwezigheid van het defecte gen, temeer omdat ook in Nederland en België al gevallen van overgevoeligheid zijn gemeld. Bovendien, indien we bij andere rassen vergelijkbare overgevoeligheidsproblemen waarnemen (zeker wanneer het gaat om rassen die verwantschap met de Collie-achtigen hebben) kunnen we met behulp van de DNA-marker nagaan of daarbij hetzelfde mutante allel in het spel is. Als dat zo is, hebben we de eerste stap gezet op weg naar een oplossing. We krijgen dan de mogelijkheid om de dragers en lijders op te sporen en die, als dat op grond van andere overwegingen toelaatbaar is, uit te sluiten.

Er is inmiddels vastgesteld dat het defecte **MDR1** gen óók voorkomt bij de Witte Herder en de Duitse Herder. Naar verwachting komen daar nog rassen bij, met name rassen waarin in het verleden honden uit Collie-achtige rassen zijn gebruikt om allerlei raskenmerken te verbeteren.

## Fokkerijbeleid

Bij het streven naar het behoud van rassen is het eerste doel, het behoud van de genetische variatie van die rassen. Het bij voorbaat uitsluiten van alle dieren die het ongewenste gen bij zich dragen is meestal geen optie. Nemen we als voorbeeld de Schotse Herdershond in **tabel 2**. Het zal duidelijk zijn dat het schadelijk voor het ras is, wanneer we alle dieren die het allel **mdr1-1Δ** bij zich dragen onmiddellijk willen uitsluiten. Dat zou tot overselectie leiden waardoor te veel van de beschikbare erfelijke variatie (van de genenpool) van het ras verloren zou gaan.

Indien we tegen **mdr1-1Δ** (of een willekeurig ander ongewenst kenmerk) willen selecteren zullen we een plan moeten maken dat recht doet aan onze behoudsdoelstelling voor het ras. Dat kan betekenen dat we een aantal generaties doorgaan met het inzetten van dragers (en soms zelfs van lijders) om daarmee de toekomstkansen voor het ras veilig te stellen. In het geval van **mdr1-1Δ** beschikken we over een DNA-marker die ons in de gelegenheid stelt om te voorkomen dat er lijders worden geboren. Wanneer we geen combinaties maken waarin beide ouders het ongewenste allel bij zich dragen, worden nog uitsluitend fenotypisch gezonde honden geboren. Een deel daarvan zijn dragers die, behalve het ongewenste allel, ook hun aandeel van het genenbezit van het ras naar de volgende generatie brengen. We kunnen in de opeenvolgende generaties het aantal dragers verminderen en stap voor stap het ongewenste allel kwijt raken, zonder dat we daarbij lijnen (genetische herkomsten) verliezen.

Door alleen maar oudercombinaties toe te passen waarin tenminste één vrije hond voorkomt, 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 actuele lijst met “ Risico geneesmiddelen” (2,4) te raadplegen.

## Referenties

1. Edwards, Geoffrey (2003) Ivermectin: does P-glycoprotein play a role in neurotoxicity? *Filaria Journal* 2003, 2 (Suppl. I): 58.
2. Genetic Counselling Services (2006): Risico-geneesmiddelen, <http://www.gencouns.nl/mdr1-3.html> .
3. Hugnet, C.; Bentjen, S.A.; Mealy, K.L. (2004): Frequency of the mutant MDR1 allele associated with multidrug sensitivity in a sample of collies from France. *J. Vet. Pharm. & Therap.* 27(4): 227.
4. Mealey, Katrina L.: Website Veterinary Clinical Pharmacology Laboratory (VCPL), College of Veterinary Medicine, Washington State University, December 2005, <http://www.vetmed.wsu.edu/depts-VCPL/#Drugs>.
5. Mealy, K.L.; Bentjen, S.A.; Waiting, D.K. (2002): Frequency of the MDR1 allele associated with ivermectine sensitivity in a sample population of collies from the northwestern United States. *Am. J. Vet. Res.* 2002 Apr, 63(4): 479-481.
6. Mealey, Katrina L.; Bentjen, Steve A.; Gay, John M.; Cantor, Glenn H. (2001): Ivermectin sensitivity in collies is associated with a deletion mutation of the *mdr1* gene. *Pharmacogenetics* vol. 11: 727-733.
7. Neff, Mark W.; Robertson, Kathryn R.; Wong, Aaron K.; Safra, Noa; Broman, Karl W.; Slatkin, Montgomery; Mealey, Katrina L.; Pedersen, Niels C. (2004) Breed distribution and history of canine **mdr1-1Δ**, a pharmacogenetics mutation that marks the emerge of breeds from the collie lineage. *Proc. of the Nat. Acad. of Science*, August 10, 2004, vol 32, 11725-11730.

*Bron : Tijdschrift voor Diergeneeskunde, 2006, aflevering 131-10, pag. 365-367.*