

## Neues gkf-Projekt

# Gen-genaue Dosierung

*Der Wirkstoff Cyclosporin A kann in scheinbar hoffnungslosen Fällen der Darmerkrankung Chronische Enteropathie helfen. Bisher fehlt jedoch gesichertes Wissen über die Anwendung des Wirkstoffs bei dieser Krankheit. Darüber hinaus wirkt Cyclosporin A offenbar bei verschiedenen Hunden unterschiedlich. Das hat wahrscheinlich genetische Ursachen. An der Justus-Liebig-Universität untersuchen Silke Schmitz und Hannah Kreuzer die Wirkung von Cyclosporin A bei verschiedenen Patienten unter Berücksichtigung ihrer Erbanlagen. Ziel ist die Gen-genaue Dosierung des Medikaments.*

Die Chronische Enteropathie (CE) ist eine schwere Krankheit des Magen-Darm-Traktes bei Hunden. Die Krankheit geht mit Entzündungen der Darmschleimhaut einher und führt zu wiederkehrendem Erbrechen und Durchfall. Viele Patienten können ihre Nahrung nicht mehr richtig verwerten, mageren infolgedessen ab und leiden unter Mangelerscheinungen. Über die entzündete Darmschleimhaut können die Tiere zusätzlich wertvolle Proteine verlieren. Die Ursache für die CE ist nicht sicher bekannt. Man nimmt aber an, dass eine Überreaktion des Immunsystems auf an sich harmlose Futterbestandteile oder die körpereigene Darmflora die Entzündungen verursacht. Die CE ist nicht heilbar. Betroffene Tiere müssen in der Regel ihr Leben lang behan-

delt und tierärztlich betreut werden.

Derzeit gibt es keine wissenschaftlich erforschte Therapie der Erkrankung. In der Praxis versuchen Tierärzte die Krankheit mit einer strengen Diät in den Griff zu bekommen. Zusätzlich setzen sie von Fall zu Fall Antibiotika und/oder Medikamente aus der Familie der Glukokortikoide ein. Glukokortikoide sind Verwandte des körpereigenen Hormons Kortison. Sie unterdrücken die Immunabwehr und verhindern so die Entzündung der Darmschleimhaut.

Leider wirken die Glukokortikoide in vielen Fällen nur eine geraume Zeit. Darüber hinaus können diese Wirkstoffe bei langfristiger Anwendung Nebenwirkungen, wie beispielsweise viel trinken, viel pinkeln, Haut- und Fellveränderungen, Fettleibigkeit bei gleichzeitigem Muskelschwund, Magen-Darm-Probleme, Anfälligkeit für Infektionen und möglicherweise sogar die Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus), verursachen. Wenn die Therapie auf Dauer nicht erfolgreich ist, bleibt in einigen Fällen nur die Einschläferung des Hundes, um ihm weiteres Leid zu ersparen.

Seit einiger Zeit setzen viele Tierärzte jedoch einen weiteren Wirkstoff zur Behandlung der CE ein, der in vielen Fällen erfolgreich ist und Hunde vor der Einschläferung bewahrt haben soll. Bei dem Wirkstoff handelt es sich um Cyclosporin A. Cyclosporin A unterdrückt das Immunsys-

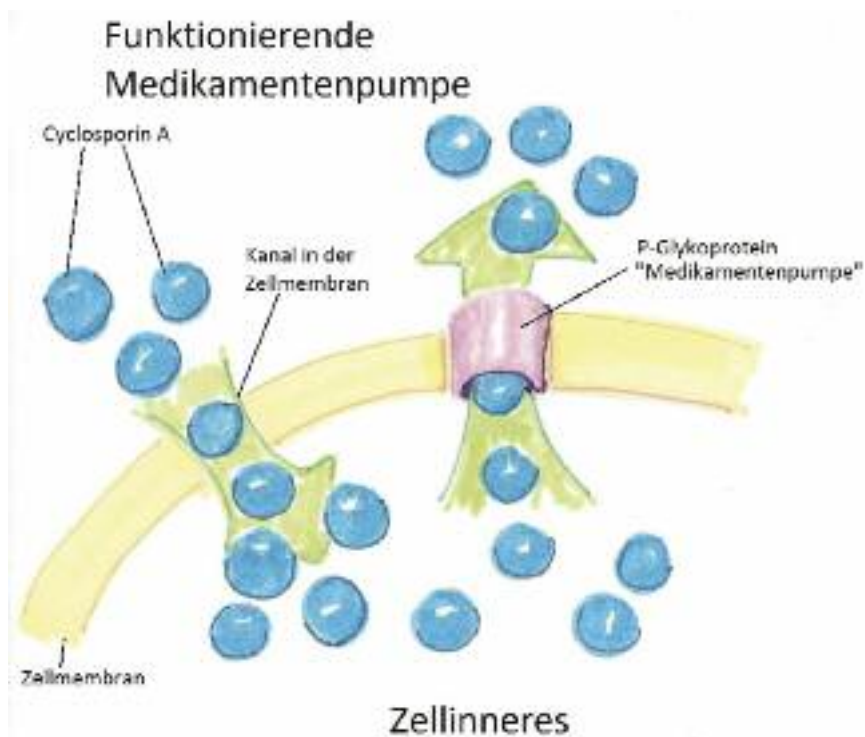
tem gezielt, indem es die Vermehrung bestimmter Abwehrzellen, der Lymphozyten, verhindert. Als Medikament ist es derzeit für die Behandlung allergischer Hautentzündungen bei Hund und Katze zugelassen und in diesem Anwendungsgebiet auch wissenschaftlich untersucht.

Schmitz und Kreutzer untersuchen nun gezielt die Anwendung von Cyclosporin A bei der CE. Sie möchte unter anderem herausfinden, ob die Aufnahme des Medikaments in das Blut durch die Entzündung der Darmschleimhaut gestört oder beschleunigt ist. Erschwert wird die Untersuchung durch den Fakt, dass der Wirkstoff Cyclosporin A im

Organismus von Hunden offensichtlich individuell unterschiedlich verarbeitet (verstoffwechselt) wird. Schmitz vermutet, dass das MDR1-Gen Einfluss auf die Verstoffwechslung des Wirkstoffs und damit auf seine Wirkweise, Wirkstärke und das Risiko von Nebenwirkungen hat.

## Nebenwirkungs-Gen

Viele Hundefreunde haben schon einmal etwas vom MDR1 Gendefekt gehört. Hunde mit diesem Defekt vertragen bestimmte Medikamente nicht. Aber was steckt hinter dieser Medikamentenunverträglichkeit?



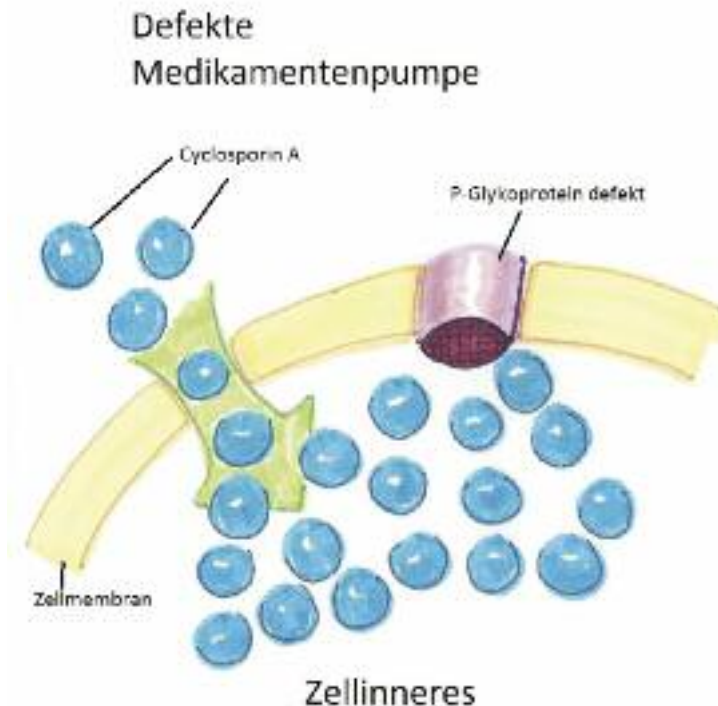
Bei einem gesunden P-Glykoprotein werden Medikamente aus der Zelle wieder herausgeschleust, wenn sie nicht gebraucht werden.

Das MDR1 Gen ist der Bauplan für ein bestimmtes Eiweiß, das P-Glykoprotein. Dieses Eiweiß sitzt in der Zellmembran (der Außenhaut der Zelle) und schleust Medikamente aus dem Zellinneren nach außen. Es wird deshalb auch Medikamentenpumpe genannt. Einerseits schützt die Medikamentenpumpe die Zelle auf diese Weise vor unerwünschten Nebenwirkungen, andererseits kann sie aber auch verhindern, dass das Medikament seine erwünschte Wirkung entfaltet.

Bei Hunden mit einem MDR1 Defekt funktioniert die Medikamentenpumpe aufgrund eines Fehlers im genetischen Bauplan nicht

oder nicht richtig. Medikamente, die bei genetisch gesunden Hunden sofort wieder aus der Zelle herausgepumpt werden, bleiben bei Hunden mit dem MDR1 Defekt in der Zelle und können ihr schaden.

Man unterscheidet zwei verschiedene Schweregrade des MDR1 Defekts, die man mithilfe eines Gentests feststellen kann. Da jeder Hund einen doppelten Satz an Erbanlagen in seinen Zellen trägt, gibt es auch immer zwei MDR1 Gene. Hunde, bei denen nur ein MDR1 Gen defekt ist, werden als sensitiv bezeichnet. Ihr Gentest-Ergebnis lautet MDR+/MDR-. Wobei MDR+ für das gesunde und MDR- für das defekte Gen steht.



Bei Hunden mit einem MDR1-Defekt ist das P-Glykoprotein defekt. Medikamente bleiben in der Zelle und können hier unerwünschte Nebenwirkungen bis hin zu schweren Vergiftungen verursachen.

Diese mischerbigen, sensitiven Hunde können auf bestimmte Medikamente mit Nebenwirkungen reagieren. Diese sind aber in der Regel weniger stark ausgeprägt als bei Hunden, bei denen beide MDR1 Gene defekt sind (MDR-/MDR-). Hunde, bei denen beide MDR1 Gene gesund sind, werden im Gentest mit MDR+/MDR+ gekennzeichnet.

## Ziele der Studie

Schmitz und ihre Mitarbeiter werden in ihrer Studie überprüfen, welchen Einfluss das MDR1 Gen auf die Wirkweise von Cyclosporin A bei der Therapie der CE hat. Allerdings dürfen nur Tiere teilnehmen, die entweder gengesund sind (MDR+/MDR+) oder nur ein Gen defekt ist (MDR-/MDR+). Bei reinerbigen (MDR-/MDR-) ist das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen zu hoch. Vorerst wird die Zahl der teilnehmenden Hunde auf 22 (11 (MDR+/MDR+) und 11 (MDR-/MDR+) festgelegt. Wenn die Ergebnisse bei dieser Teilnehmerzahl nicht eindeutig sind, kann sie bei Bedarf auf 23 Tiere in jeder Gruppe also auf insgesamt 46 Tiere erhöht werden.

Das Team wird folgenden Fragen im Einzelnen nachgehen:

- Wie verhält sich der Blutspiegel von Cyclosporin A bei Hunden mit MDR1 Defekt und Tieren mit gesunden Genen im Zeitverlauf: Von der Verabreichung über den Spitzenwert im Blut bis hin zum Abbau des Wirkstoffs?
- Welche Auswirkungen hat die Dosis auf den Therapieerfolg?
- Ist die Hemmung der Lymphozytenvermehrung abhängig vom Blutspiegel? Kontrolle der funktionellen Wirksamkeit

zu jeweils zwei Zeitpunkten nach Medikamentengabe (einmal bei hohem, einmal bei niedrigem Blutspiegel).

- Darüber hinaus überprüft das Team bei Tieren, die aufgrund ihrer chronischen Enteropathie auch eine Magendarmspiegelung mit Probenentnahme benötigen, wie sich der MDR1-Genstatus auf die Bildung des P-Glykoproteins (der Medikamentenpumpe) in der Darmwand auswirkt und welche Folgen dies für den Blutspiegel von Cyclosporin A hat.

Ein wichtiges Ziel der Studie ist es, die Cyclosporin A-Therapie von Hunden mit CE auf ein wissenschaftliches Fundament zu stellen und Tierärzten praktische Hilfe bei der Therapieentscheidung und der Dosisfindung zu geben.

*Barbara Welsch*

## Arbeitstitel der Studie

### Effektivität und Pharmakokinetik der Gabe von Cyclosporin A bei Hunden mit chronischer Enteropathie und Zusammenhang mit dem MDR (Multidrug-Resistance)-1-Genotyp

#### Kontakt

Dr. med. vet. Silke Schmitz  
Veterinärklinikum (Fachbereich 10)  
Justus-Liebig-Universität Gießen  
Frankfurter Str. 126  
35392 Gießen  
Silke.Schmitz@vetmed.uni-giessen.de