

# Pharmakogenetik: Relevante Aspekte für den praktizierenden Tierarzt

R. S. Jud Schefer, C. Paine Kuhn, D. C. Demuth

Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der Universität Zürich

## Zusammenfassung

Die Pharmakogenetik beschreibt den Zusammenhang zwischen der Reaktion auf ein Medikament und der genetischen Variabilität und untersucht, wie genetische Unterschiede dazu führen, dass Metabolismus sowie Wirksamkeit und Verträglichkeit von Arzneimitteln individuell verschieden sind. In der Veterinärmedizin relevante Gendefekte sind einerseits der bei Collie-artigen Hunderassen beschriebene MDR1-Defekt, der zu einem funktionell beeinträchtigten P-Glykoprotein führt. Andererseits sind verschiedene Mutationen in den Gensequenzen der Enzyme (Cytochrom P450-Enzyme, Thiopurin S-Methyltransferase, N-Acetyltransferase, UDP-Glucuronyltransferase, Plasmaesterase oder Sulfotransferase), welche für den Metabolismus von Arzneimitteln verantwortlich sind, bekannt. Eine reduzierte Aktivität dieser Enzyme führt meistens zu einer erhöhten Konzentration des Wirkstoffes und zu einer relativen Überdosierung.

Schlüsselwörter: Pharmakogenetik, Gendefekt, MDR1-Defekt, Cytochrom P-450, Metabolismus

## Pharmacogenetics: Relevant aspects for the practicing veterinarian

Pharmacogenetics is the study of genetic determinants of different responses to drug therapy and deals with differences in metabolic pathways and therapeutic effects as well as adverse reactions. A common genetic defect found in veterinary medicine is the MDR1 mutation occurring in Collies and related breeds that leads to an altered P-glycoprotein. Genetic mutations of enzymes (cytochrome P450, thiopurine s-methyltransferase, n-acetyltransferase, UDP-glucuronyltransferase, plasma esterase or sulfotransferase), which are responsible for the metabolism of drugs, are found as well. A decreased functional level of these enzymes can lead to an increased plasma concentration of the drug with a consequent relative overdose.

Keywords: pharmacogenetic, gene depletion, MDR1 gene defect, cytochrome P-450, metabolism

## Einleitung

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Arzneimitteln ist sowohl bei Mensch als auch beim Tier individuell verschieden. Die Wirkung eines Arzneimittels wird einerseits durch das Alter, den aktuellen Gesundheitszustand, andere gleichzeitig verabreichte Medikamente, andererseits aber auch durch das Genom des Individuums bestimmt. Der Begriff der Pharmakogenetik bezeichnet den Zusammenhang zwischen den Unterschieden in der Reaktion auf Arzneimittel und der genetischen Variabilität des Genoms. Die Pharmakogenetik untersucht, wie genetische Unterschiede dazu führen, dass Medikamente unterschiedlich metabolisiert werden und warum die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Arzneimitteln

individuell verschieden ist. Die Pharmakogenetik umfasst einerseits das Gebiet der Pharmakokinetik, bei der genetische Varianten von im Wirkstoffmetabolismus involvierten Enzymen (z.B. Cytochrom P-450) zu Unterschieden bei Absorption, Distribution, Metabolismus und Elimination und damit zu unterschiedlichen Konzentrationen des Wirkstoffes und dessen Metaboliten im Blut und den Geweben führen. Andererseits hat die Pharmakogenetik auch auf die Pharmakodynamik einen Einfluss. Die Variabilität in den Genen der Zielstrukturen (Rezeptoren oder Moleküle der Signaltransduktion) kann zu einer unterschiedlichen Wirkung und Verträglichkeit von Arzneimitteln führen (Mealey, 2006). Eine Ursache für abweichende Arzneimittelreaktionen sind genetische Variationen, sogenannte Polymorphismen.

## 522 Originalarbeiten/Original contributions

Die pharmakokinetischen und -dynamischen Polymorphismen können von Aktivitätseinschränkungen über einen totalen Wirkungsverlust (Therapieversagen) bis hin zu unerwünschten Wirkungen und toxischen Effekten führen. Mittels labordiagnostischen Tests können einige dieser Gendefekte nachgewiesen werden.

### Pharmakogenetik in der Veterinärmedizin

In dieser Übersichtsarbeit werden Gendefekte beschrieben, die in der Veterinärmedizin bis jetzt bekannt sind und für den praktizierenden Tierarzt von Bedeutung sein können. Die nachfolgenden Daten und weitergehende Informationen bezüglich Mechanismus und betroffener Arzneimittel sind auf der Pharmakogenetik-Webseite des Clinipharm-Projektes des Instituts für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der Universität Zürich ([www.vetpharm.uzh.ch/wir/varia/pgmain.htm](http://www.vetpharm.uzh.ch/wir/varia/pgmain.htm)) abrufbar.

### MDR1-Defekt

Ursprünglich war dieser Gendefekt vor allem bei Hundrassen der Collie-Familie bekannt. Eine Deletion des Multi-Drug-Resistance-Genes 1 (MDR1-Gen, ABCB1-Gen) führt zu einer verminderten oder fehlenden Produktion des MDR1-Proteins, einem P-Glykoprotein. Dieses wird als ATP-abhängiger Membrantransporter im Darmepithel, den Gallenkanälchen, den Tubulusepithelzellen der Nieren, der Plazenta und den Endothelzellen des Gehirns (als Bestandteil der Blut-Hirn-Schranke) exprimiert (Ginn, 1996). Die Funktion des in den Endothelzellen der Gehirnkapillaren lokalisierten P-Glykoproteins besteht darin, einen aus dem Blut in die Endothelzelle übergetretenen Fremdstoff (z. B. Ivermectin) durch die Endothelzellmembran zurück ins Blut zu transportieren. Zudem beeinflusst das P-Glykoprotein die Absorption im Darm und die hepatische und renale Exkretion von Arzneimitteln (Breu und Müller, 2011). Der Polymorphismus des MDR1-Gens ergibt sich aus einer Deletion von 4 Basenpaaren, was zu einer Verschiebung des Leserahmens und dadurch nach 10% der Proteinsynthese zu einem Abbruch derselben führt (Mealey et al., 2001; Geyer et al., 2005). Bei Hunden, die den MDR1-Defekt homozygot aufweisen (MDR1 -/-), fehlt ein funktionsfähiges P-Glykoprotein-Transportsystem vollständig in allen Geweben. Dies führt einerseits zu einer verstärkten Absorption und einer verzögerten Sekretion von Xenobiotika durch die Leber und Nieren und andererseits durch den fehlenden Auswärtstransport im Gehirn zu einer bis zu 100-fachen Anreicherung, was zu schwerwiegenden Überempfindlichkeitssymptomen führen kann (Klitzsch et al., 2008). Heterozygote Hunde (MDR1 +/-) zeigen selten Überempfindlichkeitssymptome; sie können die Mutation jedoch ihren Nachkommen autosomal rezessiv vererben (Mealey, 2006). Hunde mit einem funk-

tionellen P-Glykoprotein (MDR1 +/+), tolerieren die vorgegebenen Dosen der beschriebenen Wirkstoffe gut. Beim Hund kann mittels eines Gentests (Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Gießen) der MDR1-Defekt nachgewiesen werden (Geyer et al., 2005).

Früher war dieser Defekt vor allem bei Collies bekannt, heute sind es mehr als 10 Hunderassen, die davon betroffen sein können (Tab. 1). Im Jahr 2005 wurden in Deutschland 1500 Hunde untersucht und dabei waren 33% der Collies homozygote Träger der MDR1 Mutation (Genotyp MDR1 -/-). Weitere häufig betroffene Rassen waren der Australian Shepherd (6,9%) und der Shetland Sheepdog (5,7%) (Geyer et al., 2005). MDR1(-/-) Tiere zeigen nicht nur gegenüber dem Antiparasitikum Ivermectin, sondern auch gegen weitere Medikamente eine Überempfindlichkeit (Klitzsch et al., 2008). Die betroffenen Therapeutika können in drei Kategorien eingeteilt werden (Geyer, 2011). Die Kategorie 1 beinhaltet alle Wirkstoffe, bei denen Intoxikationen wissenschaftlich belegt sind (Ivermectin, Doramectin, Selamectin, Moxidectin, Milbemycinoxim (ausgenommen Präparate der Kategorie 3) und Loperamid). Bei der Anwendung von Wirkstoffen der Kategorie 2 (Cimetidin, Ranitidin, Erythromycin, Ondansetron, Acepromazin, Butorphanol, Morphin und andere Wirkstoffe: siehe Clinipharm Pharmakogenetik Webseiten) kann es bei Hunden mit dem MDR1-Defekt zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen; daher sollten die Dosierungsangaben genauestens eingehalten werden. Die Kategorie 3 umfasst Präparate (welche zum Teil problematische Wirkstoffe der Kategorie 1 enthalten), bei denen die Therapiesicherheit auch bei Hunden mit homozygotem MDR-Genotyp (-/-) bestätigt ist (Neff et al., 2004; Geyer et al., 2005); dazu gehören die Anthelminthika Milbemax® (Milbemycinoxim, Praziquantel), ProgramPlus® (Milbemycinoxim, Lufenuron), Advocate® (Moxidectin, Imidacloprid), Profender® (Emodepsid, Praziquantel) und Stronghold® (Selamectin). Obwohl Selamectin wie Ivermectin zu der Gruppe der Avermectine gehört, akkumuliert es im Gehirn von MDR1(-/-) Hunden zu einem viel geringeren Anteil als Ivermectin (Geyer et al., 2009), wodurch die Anwendung von Selamectin bei Ivermectin-sensitiven Collies möglich ist. Allerdings dürfen diese Präparate keinesfalls in anderer Applikationsform oder höherer Dosierung als vorgeschrieben angewendet werden (Geyer, 2011).

Die klinischen Symptome einer Ivermectinintoxikation beinhalten neurotoxische Symptome wie Ataxie, Hypermetrie, Hyperästhesie, Desorientiertheit, Tremor, Mydriasis, Blindheit sowie Vomit. Bei höheren Dosierungen kommt es zu komatösen Zuständen und Tod (Linek et al., 2007). Eine spezifische Therapie der Ivermectinintoxikation ist nicht bekannt: empfohlen werden symptomatische und unterstützende Massnahmen. Die meisten Hunde erholen sich innerhalb von 7–10 Tagen, komatöse Patienten benötigen jedoch meist wesentlich längere Erholungszeiten (Tranquilli et al., 1987). Eine neue Therapiemöglichkeit bei Intoxikationen durch fettlösliche Substanzen, wie Ivermectin oder Moxidectin, stellt die intravenöse Verab-

**Tabelle 1:** Betroffene Hunderassen mit einem MDR1-Defekt (Neff et al., 2004; Geyer et al., 2005; Geyer et al., 2007; Gramer et al., 2011).

Rasse	Allel (%) MDR1 (-): homozygot (-/-) oder heterozygot (+/-)
Kurzhaarcollie	68%
Langhaarcollie	55–57%
Langhaar Whippet	42–65%
Australian Shepherd	17–46%
Australian Shepherd, miniature	20–50%
Shetland Shepdog (Sheltie)	7–35%
Silken Windhound	18–30%
McNab	17–30%
Wäller	17–19%; meist heterozygot
Weisser Schweizer Schäferhund	14%
Old English Sheepdog (Bobtail)	1–11%; meist heterozygot
Englischer Schäferhund	7–15%; meist heterozygot
Deutscher Schäferhund	6–10%
Border Collie	1–2%
Hütehund-Mischlinge	6–7%
Unspezifizierte Mischlinge	2–7%

reichung von Lipiden dar. Der exakte Wirkmechanismus der Lipidlösung konnte noch nicht vollständig geklärt werden. Vermutet wird entweder eine Reaktivierung der Enzyme oder eine Umverteilung der toxisch wirkenden Substanzen aus dem ZNS in die Lipidphase im Plasma. Initial wird ein Bolus von 1.5 ml/kg einer 20%-igen Fett-emulsionslösung (Intralipid-Emulsion®) verabreicht, gefolgt von einer Infusion von 0.25 ml/kg/min während 30–60 Minuten (Crandell und Weinberg, 2009).

## CYP1A2-Defizienz

Cytochrom P450 Enzyme (CYP) sind Hämoproteine, welche in der Membran des endoplasmatischen Retikulums verankert sind. CYP-Enzyme kommen in den meisten Organen vor, wobei die höchsten Konzentrationen in der Leber und in den Magen- und Darmepithelien nachgewiesen wurden. Sie gehören zu den physiologisch wichtigen Monooxygenasen, die in der erste Phase der Biotransformation von endogenen und exogenen Wirkstoffen Oxidationen und Reduktionen katalysieren. Damit werden Arzneimittel inaktiviert oder aktiviert sowie in eine wasserlösliche Form gebracht, um eine renale respektive biliäre Exkretion zu ermöglichen. Bisher sind verschiedene CYP1A2-Polymorphismen bekannt. Die Aktivitätsunterschiede des CYP1A2-Enzyms lassen sich hauptsächlich durch verschiedene Einzelnukleotid-Polymorphismen erklären, die zu einem frühzeitigen Stop-Codon führen. Dadurch entsteht ein nicht funktionsfähiges CYP1A2-Protein, dessen Häm-bindende Region fehlt (Mise et al., 2004). Tiere, welche diesen Defekt homozygot aufweisen, gehören zu denen, die langsam metabolisieren. Dadurch

kommt es zu einer stark erhöhten Wirkstoffkonzentration im Blut und zu toxischen Reaktionen. Zu den Wirkstoffen, die Substrate des CYP1A2-Enzyms sind gehören: Clompiramin, Lidocain, Naproxen, Ondansetron, Propafenon, Propranolol und Verapamil (Gunes und Dahl, 2008). Bisher zeigten verschiedene Studien, dass etwa 10% der Beagle Hunde von einer CYP1A2-Defizienz betroffen sind (Mise et al., 2004). Weitere betroffene Rassen sind der Irische Wolfshund, der Whippet, der Dalmatiner und der Australian Shepherd (Aretz und Geyer, 2011).

## CYP2B11-Defizienz

CYP2B11-Enzyme gehören ebenfalls zu den Cytochrom P450 Enzymen, welche für die Biotransformation von endogenen und exogenen Wirkstoffen verantwortlich sind. Die Aktivitätsunterschiede der CYP2B11-Enzyme lassen sich durch verschiedene genetische Polymorphismen erklären, die genaue genetische Basis ist jedoch unklar. Vermutet wird einerseits eine genetische Deletion beim Greyhound, andererseits ein rassenabhängiger Unterschied in der extrinsischen Regulation der CYP2B11-Expression. Folgende Wirkstoffe können durch die verminderte Aktivität der CYP2B11-Enzyme bei Greyhounds zu einer verlängerten und erhöhten Verfügbarkeit des Wirkstoffes und damit zu Intoxikationserscheinungen führen: Propofol, Thiopental, Thiamylal, Ketokonazol und Phenazon (Court et al., 1999). Propofol wird in der Leber hauptsächlich durch CYP2B11-Enzyme über die aromatische Hydroxylation zu 4-Hydroxypropofol umgewandelt und danach über den Harn ausgeschieden (Mandsager et al., 1995). Bei der Anwendung von Propofol beim Grey-

## 524 Originalarbeiten/Original contributions

hound muss mit einer erhöhten Wirkstoffkonzentration und einer verlängerten Aufwachzeit nach der Narkose gerechnet werden (Zoran et al., 1993). Bei den Wirkstoffen Thiopental und Thiamylal, sowie bei Phenazon und Ketokonazol wurden bei Greyhounds, verglichen mit anderen Hunderassen, 3-fach erhöhte Wirkstoffkonzentrationen im Plasma gemessen. Auch bei der Anwendung von Thiobarbituraten kommt es zu einer verlängerten Aufwachphase. Schwerwiegende Intoxikationssymptome sind hingegen bei allen Wirkstoffen nicht bekannt (Sams et al., 1985).

### CYP2D15-Defizienz

CYP2D15-Enzyme kommen in der Leber, im Urogenitaltrakt, in der Milz, im ZNS sowie in den Nieren und Lungen vor und sind wichtige Monooxygenasen, welche für die Biotransformation von Wirkstoffen verantwortlich sind (Paulson et al., 1999). Aufgrund verschiedener genetischer Polymorphismen lassen sich bei Beagle Hunden Aktivitätsunterschiede des CYP2D15-Enzyms messen. Dadurch können die Tiere anhand der CYP2D15-Aktivität in zwei Gruppen eingeteilt werden: solche mit einer hohen Metabolisierungsrate und solche mit einer niedrigen Metabolisierungsrate, wobei diese besonders empfindlich auf gewisse Wirkstoffe reagieren. Die Aktivitätsunterschiede des CYP2D15-Enzyms lassen sich durch verschiedene genetische Polymorphismen erklären: bisher wurden drei Punktmutationen gefunden, deren pharmakologische Relevanz jedoch umstritten ist (Paulson et al., 1999). Folgende Wirkstoffe werden über das Enzym CYP2D15 metabolisiert: Celecoxib, Propranolol, Dextrometorphan und Imipramin. Bei Tieren mit einer niedrigen Metabolisierungsrate wird nach einer intravenösen Applikation von Celecoxib eine 3-fach verlängerte Halbwertszeit gemessen und bei einer oraler Applikation von Celecoxib sind die Plasmakonzentrationen um das 2–3-fache höher. Ob dies hingegen eine klinische Relevanz hat, ist unbekannt und es sind bis jetzt keine Intoxikationssymptome durch CYP2D15 katalysierte Wirkstoffe beschrieben (Paulson et al., 1999).

### Glukuronidierungs-Defizienz

Durch eine Gendeletion der UDP-Glucuronyltransferase weisen Katzen aller Rassen nur eine rudimentäre Glukuronidierungsfähigkeit auf. Dadurch kann es bei Xenobiotika, die über den Weg der Glukuronsäure-Konjugierung abgebaut werden, zu einer Akkumulation des Wirkstoffes und dadurch zu verschiedenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen kommen. Die fehlende Glukuronidierungskapazität wurde nicht nur bei Katzen, sondern auch bei phylogenetisch eng verwandten Karnivoren wie Löwen, Hyänen, Zibetkatzen und Ginsterkatzen festgestellt (French et al. 1974). Auch Nagetiere, speziell Mäuse und Hamster, gelten als empfindlich (Ioannides et al., 1983).

Durch eine Deletion des Uridindiphosphat-Glukuronosyltransferase 1A6-Gens (UGT1A6-Gen) und dem daraus folgenden Fehlen der UGT1A6 können die p-Aminophenolderivate nicht ausreichend durch die Glukuronidierung metabolisiert werden. Durch die verlangsamte Elimination kommt es einerseits zu einer Akkumulation des Wirkstoffes im Körper und einer verlängerten Wirkungszeit und andererseits zu einem vermehrten Abbau über den alternativen Weg via Cytochrom P450 zum Metaboliten N-acetyl-p-benzo-quinon-imin (NAPQI). Dieser wird anschliessend durch Glutathion detoxifiziert; durch den im Vergleich zu anderen Spezies geringeren Glutathiongehalt feliner Zellen sind die Glutathionreserven nach kurzer Zeit erschöpft und es kommt zu einer Akkumulation des schädlichen NAPQI-Metaboliten, welcher zu irreversiblen hepatischen Zellschädigungen und zur Methämoglobinbildung führt (Boothe 1991; Mayer, 1991). Sämtliche Phenole lösen bei allen Katzenarten die Vergiftungssymptomatik unterschiedlich stark aus und sind kontraindiziert. Zu den problematischen Wirkstoffen der p-Aminophenolderivate gehören Phenacetin, Paracetamol und Phenylbutazon. Weiter führen folgende Wirkstoffe, wenn unsachgemäss dosiert, zu den beschriebenen Symptomen: Acetylsalicylsäure, Carprofen, Chloramphenicol, Firocoxib, Morphin, Permethrin, Progesteron, Salicylsäure, Sulfonamide und Teebaumöl.

### Plasmaesterase-Defizienz

Die Plasmaesterase ist ein Enzym, welches die Hydrolyse von Procain im Plasma katalysiert. Durch diese Reaktion entstehen die beiden nicht toxischen Hauptmetaboliten Diethylaminoethanol und p-Aminobenzoesäure (PABA). Die mögliche genetische Basis, die der Plasmaesterase-Defizienz beim Pferd zugrunde liegen könnte, ist bislang unbekannt. Verschiedene Studien weisen darauf hin, dass Pferde, die eine unerwünschte Nebenwirkung auf Procainpenicillin zeigen, eine tiefe Aktivität der Plasmaesterase aufweisen. Die verlangsamte Metabolisierung des Procains führt wahrscheinlich zu einer Akkumulation im Plasma und über eine Inhibition spannungsabhängiger Natriumkanäle zu neuro- und kardiotoxischen Symptomen. Die ersten klinischen Anzeichen einer Intoxikation mit Procain sind Verhaltens- und Lokomotionsstörungen. Nach einer initialen Schockreaktion (Schwitzen, Straucheln, Tachykardie) folgen zentralnervöse Symptome (Taumeln, Konvulsionen, Kollaps). Anschliessend kann es in akuten Fällen zu Apnoe, Herzstillstand und schliesslich zum Tod des Tieres kommen (Olsen et al., 2007).

### Thiopurin S-Methyltransferase (TPMT)-Defizienz

Aufgrund genetischer Polymorphismen sind bei Hunden und Katzen grosse Aktivitätsunterschiede der Thiopurin

S-Methyltransferase (TPMT), dem Katalysator der Methylierung von Thiopurinen, vorhanden. Dadurch kann bei gleicher Dosierung bei Tieren mit einer geringen TPMT-Aktivität ein toxischer Wirkstoffspiegel auftreten und bei Tieren mit einer hohen TPMT-Aktivität ein Therapieversagen beobachtet werden. In einer Studie wurde eine generell erniedrigte Aktivität beim Riesenschnauzer (2.7-fach tiefer als der Mittelwert) und eine erhöhte Aktivität beim Alaskan Malamute (3.3-fach höher als der Mittelwert) festgestellt. Folgende Wirkstoffe der Klasse der Thiopurine sind betroffen: Azathioprin, 6-Mercaptopurin und 6-Thioguanin (Salavaggione et al., 2004).

## N-Acetyltransferase-Defizienz (NAT-Defizienz)

Hunde und Katzen können aufgrund eines fehlenden N-Acetyltransferase-Gens (NAT-Gen) keinerlei NAT-Enzyme bilden. Durch die absolute Defizienz dieses Stoffwechsellzyms können bei der Metabolisierung gewisse Xenobiotika akkumulieren (Sharer et al., 1995). Folgende Wirkstoffe sind betroffen: Dapson, Hydralazin, Isoniazid, Procainamid und Sulfonamide (Grant, 1993). Die Anzeichen einer Intoxikation sind Lethargie, Erbrechen, Oligurie, Anämie, Leukopenie und eine schleichende Hepatotoxizität. Des Weiteren werden kardiale Symptome wie Hypotension, eine Verbreiterung der QRS-Komplexe, Arrhythmien und Brady- oder Tachykardie beobachtet. Bei der Vergiftung mit Isoniazid werden zusätzlich tonisch-klonische Krämpfe, Stupor und periphere Neuropathie beobachtet. Eine Intoxikation mit Procainamid und Hydralazin kann zusätzlich zu den genannten Symptomen einen Lupus erythematodes auslösen (Plumb, 2008).

### Pharmacogénétique: Aspects importants pour le vétérinaire praticien

La pharmacogénétique décrit les rapports entre la réaction à un médicament et la variabilité génétique et étudie quelles différences génétiques conduisent à ce que le métabolisme ainsi que l'efficacité et la tolérance face à un médicament soient différents de façon individuelle. En médecine vétérinaire, des déficits génétiques significatifs sont décrits d'une part chez les chiens de type collie (déficience MDR1, qui conduit à une déficience de fonctionnement de la glycoprotéine-P); d'autre part on connaît diverses mutations dans la séquence génétique des enzymes responsables du métabolisme des médicaments (Cytochrome P450, Thiopurine, S-Méthyltransférase, N-Acétyletransférase, UDP-Glucuronyletransférase, Plasmaestérase ou Sulfotransférase). Une activité réduite de ces enzymes conduit la plupart du temps à une concentration plus élevée de la substance active et à un surdosage relatif.

## Sulfatkonjugations-Defizienz

Phenole werden nach oraler Absorption über den Weg der Sulfatierung zu Phenylsulfat oder über die Glukuronidierung zu Phenylglukuronid konjugiert und so in eine wasserlösliche Form gebracht. Die Sulfatierung der Phenole wird durch das Enzym Phenol-Sulfotransferase (PST) katalysiert. Der mögliche Gendefekt, welcher einer verminderten Aktivität der PST zugrunde liegen könnte, ist bisher unbekannt. Der Defekt wurde bisher nur beim Schwein untersucht, wobei keine Rassenunterschiede bekannt sind. Aufgrund der defizienten Sulfat-Konjugation metabolisiert das Schwein Phenole zu einem grossen Teil über die Glukuronidierung, wobei aber keine Intoxikationssymptome bekannt sind. Betroffene Substanzen sind: Phenol, 2-Naphtol und Phenacetin (Williams, 1978).

## Schlussfolgerung

Durch die Kenntnisse der Pharmakogenetik und der Möglichkeit, einzelne Gendefekte labordiagnostisch nachzuweisen, kann die Wirksamkeit und Verträglichkeit eines Arzneimittels bei einem bestimmten Patienten genauer vorausgesagt werden. Die Dosierung eines Medikamentes ist individuell besser anpassbar, wodurch Nebenwirkungen verhindert oder auf ein Minimum reduziert und gleichzeitig die Pharmakotherapie verbessert werden kann. Es wäre in Zukunft wünschenswert, dass der Genstatus (z.B. MDR1) beim Tier ermittelt und in einem offiziellen Dokument (z.B. Impfausweis, Ahnentafel) erfasst wird. Dies würde dem behandelnden Tierarzt eine individuell besser angepasste Pharmakotherapie ermöglichen.

### Farmacogenetica: Questioni rilevanti per i veterinari

La farmacogenetica descrive la relazione tra la reazione a un farmaco e la variabilità genetica e esamina come le differenze genetiche portano a reazioni individualmente diverse per il metabolismo, l'efficacia e la tollerabilità dei farmaci. In medicina veterinaria i difetti rilevanti dai geni sono da un lato descritti nelle razze simili al Collie come difetto-MDR1 che porta ad una funzione ridotta della P-glicoproteina. D'altra parte, diverse mutazioni nelle sequenze geniche degli enzimi (enzimi del citocromo P450, tiopurina S-metiltransferasi, N-acetiltransferasi, UDP-glucuroniltransferasi, plasma esterase o sulfotransferase) sono note come responsabili del metabolismo dei farmaci. Una ridotta attività di questi enzimi di solito porta ad una maggiore concentrazione del principio attivo e di un relativo sovradosaggio.

## 526 Originalarbeiten/Original contributions

## Literatur

- Aretz J. S., Geyer J.: Detection of the CYP1A2 polymorphism in 14 dog breeds. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2011, 34: 98–100.
- Boothe D. M.: Drug therapy in cats: Mechanisms and avoidance of adverse drug reactions. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1991, 196: 1297–1305.
- Breu D., Müller E.: MDR1-Defekt – die 10 häufigsten Fragen. *Veterinärspiegel* 2011, 1: 10–14.
- Court, M. H., Hay-Kraus, B. L., Hill D. W., Kind A. J., Greenblatt D. J.: Propofol hydroxylation by dog liver microsomes: assay development and dog breed differences. *Drug. Metab. Dispos.* 1999, 27: 293–299.
- Crandell, D. E., Weinberg G. L.: Moxidectin toxicosis in a puppy successfully treated with intravenous lipids. *J. Vet. Emerg. Crit. Care.* 2009, 19: 181–186.
- French, M. R., Bababunmi E. A., Golding R. R., Bassir O., Caldwell J., Smith R. L., Williams R. T.: The conjugation of phenol, benzoic acid, 1-naphthylacetic acid and sulphadimethoxine in the lion, civet and genet. *FEBS letters.* 1974, 46: 134–137.
- Geyer J, Döring B., Godoy J. R., Moritz A., Petzinger, E.: 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.* 2005, 28: 95–99.
- Geyer J., Döring B., Godoy J.: Frequency of the nt230 (del4) MDR1 mutation in Collies and related dog breeds in Germany. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2005, 28: 545–551.
- Geyer J., Klintzsch S., Meerkamp K., Wöhlke A., Distl O., Moritz A., Petzinger E.: 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.* 2007, 30: 482–485.
- Geyer J., Gavrilova O., Petzinger E.: Brain penetration of ivermectin and selamectin in *mdr1a,b* P-glycoprotein- and *bcrp*-deficient knockout mice. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2009, 32: 87–96.
- Geyer J.: Kritische Arzneistoffe bei MDR1-/- und MDR1+/- Hunden. <http://www.vetmed.uni-giessen.de/pharmtox/mdr1-defekt/arzneistoffe.php>. 2011.
- Ginn, P. E.: Immunohistochemical detection of P-glycoprotein in formalin-fixed and paraffin-embedded normal and neoplastic canine tissues. *Vet. Pathol.* 1996, 33: 533–541.
- Gramer I., Leidolf R., Döring B., Klintzsch S., Krämer E. M., Yalcin E., Petzinger E., Geyer J.: Breed distribution of the nt230(del4) MDR1 mutation in dogs. *Vet. J.* 2011, 189: 67–71.
- Grant D. M.: Molecular genetics of the N-acetyltransferases. *Pharmacogenetics* 1993, 3: 45–50.
- Gunes A., Dahl M. L.: Variation in CYP1A2 activity and its clinical implications: influence of environmental factors and genetic polymorphisms. *Pharmacogenomics* 2008, 9: 625–637.
- Ioannides C., Steele C. M., Parke D. V.: Species variation in the metabolic activation of paracetamol to toxic intermediates: role of cytochromes p-450 and p-448. *Toxicology letters* 1983, 16: 55–61.
- Klitzsch S., Petzinger E., Geyer J.: MDR1-Gendefekt: zu Risiken und Nebenwirkungen. *HundKatzePferd* 2008, 1: 61–64.
- Linek J., Spiess B., Dallmeyer C., Geyer J.: Ivermectin Intoxikation bei drei Hunden mit und ohne MDR1-Gen-Defekt durch ein für Pferde zugelassenes orales Antiparasitikum. *Tierarztl. Prax. Ausg. K.* 2007, 35: 272–276.
- Mandsager R. E., Clarke C. R., Shawley R. V., Hague C. M.: Effects of chloramphenicol on infusion pharmacokinetics of propofol in greyhounds. *Am. J. Vet. Res.* 1995, 56: 95–99.
- Mayer S.: Paracetamol. *In Pract.* 1991, 13: 37.
- Mealey K. L., Bentjen S. A., Gay J. M., Cantor G. H.: Ivermectin sensitivity in collies is associated with a deletion mutation of the *mdr1* gene. *Pharmacogenetics* 2001, 11: 727–733.
- Mealey K. L.: Pharmacogenetics. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* 2006, 36: 961–973.
- Mise M., Hashizume T., Matsumoto S., Terauchi Y., Fujii T.: Identification of non-functional allelic variant of CYP1A2 in dogs. *Pharmacogenetics* 2004, 14: 769–773.
- Neff, M. W., Robertson K. R., Wong A. K., Safra N., Broman K. W., Slatkin M., Mealey K. L., Pedersen N. C.: Breed distribution and history of canine *mdr1*-1Delta, a pharmacogenetic mutation that marks the emergence of breeds from the collie lineage. *Proc. National. Acad. Sci.* 2004, 101: 11725–11730.
- Olsén, L., Ingvast-Larsson, C., Broström, H., Larsson, P., Tjälve H.: Clinical signs and etiology of adverse reactions to procaine benzylpenicillin and sodium/potassium benzylpenicillin in horses. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2007, 30: 201–207.
- Paulson, S. K., Engel L., Reitz B., Bolten S., Burton E. G., Maziasz T. J., Yan B., Schoenhard G. L.: Evidence for polymorphism in the canine metabolism of the cyclooxygenase 2 inhibitor, celecoxib. *Drug. Metab. Dispos.* 1999, 27: 1133–1142.
- Plumb D. C.: *Veterinary Drug Handbook*, Sixth Edition. Hrsg. PharmaVet Publishing, White Bear Lake. USA, 2008.
- Salavaggione O. E., Yang C., Kidd L. B., Thomae B. A., Pankratz V. S., Trepanier L. A., Weinshilboum R. M.: Cat red blood cell thiopurine S-methyltransferase: companion animal pharmacogenetics. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2004, 308: 617–626.
- Sams R. A., Muir W. W., Detra R. L., Robinson E. P.: Comparative pharmacokinetics and anesthetic effects of methohexital, pentobarbital, thiamylal, and thiopental in Greyhound dogs and non-Greyhound, mixed-breed dogs. *Am. J. Vet. Res.* 1985, 46: 1677–1683.
- Schmitz A., Demmel S., Peters L. M., Leeb T., Mevissen M., Haase B.: Comparative human-horse sequence analysis of the CYP3A subfamily gene cluster. *Anim. Genet.* 2010, 41 Suppl: 72–79.
- Sharer J. E., Shipley L. A., Vandenbranden M. R., Binkley S. N., Wrighton S. A.: Comparisons of phase I and phase II in vitro hepatic enzyme activities of human, dog, rhesus monkey, and cynomolgus monkey. *Drug. Metab. Dispos.* 1995, 23: 1231–1241.

*Tranquilli W. J., Paul A. J., Seward R. L., Todd K. S., Dipietro J. A.:* Response to physostigmine administration in collie dogs exhibiting ivermectin toxicosis. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 1987, 10: 96–100.

*Williams R. T.:* Species variations in the pathways of drug metabolism. *Environ Health Perspect* 1978, 22: 133–138.

*Zoran D. L., Riedesel D. H., Dyer D. C.:* Pharmacokinetics of propofol in mixed-breed dogs and greyhounds. *Am. J. Vet. Res.* 1993, 54: 755–760.

### **Korrespondenz**

Rahel Jud Schefer  
Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie  
Vetuisse-Fakultät Universität Zürich  
Winterthurerstrasse 260  
CH-8057 Zürich  
Tel.: +41 (0)44 635 90 65  
Fax: +41 (0)44 635 89 10  
rjud@vetclinics.uzh.ch

*Manuskripteingang: 15. Februar 2012  
Angenommen: 30. März 2012*