

DOI 10.2377/0023-2076-61-529

Department of Small Animal Medicine and Clinical Biology, Faculty of Veterinary Medicine, Ghent University¹, Animal Health Trust, Kentford, Newmarket², Department of Clinical Sciences, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University³, Vet Extra Neurology, Broadleys Veterinary Hospital, Stirling⁴, Department of Small Animal Medicine and Surgery, University of Veterinary Medicine Hannover⁵, Department of Veterinary and Clinical Sciences, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen⁶, Fernside Veterinary Centre, Hertfordshire⁷, Clinical Veterinary Medicine, Ludwig-Maximilians-University, Munich⁸, University of Melbourne⁹, Department of Pharmacology, Toxicology and Pharmacy, University of Veterinary Medicine Hannover¹⁰, Department of Clinical Sciences of Companion Animals, Utrecht University¹¹, Section of Clinical & Comparative Neuropathology, Centre for Clinical Veterinary Medicine, Ludwig-Maximilians-University, Munich¹², Clinical Unit of Internal Medicine Small Animals, University of Veterinary Medicine, Vienna¹³, College of Veterinary Medicine, University of Minnesota, St. Paul¹⁴, College of Veterinary Medicine, University of Georgia, Athens¹⁵, Chicago Veterinary Neurology and Neurosurgery, Chicago¹⁶, Department of Pharmacology, Toxicology and Pharmacy, Ludwig-Maximilians-University, Munich¹⁷, Fitzpatrick Referrals, Eashing, Surrey¹⁸, School of Veterinary Medicine, Faculty of Health & Medical Sciences, University of Surrey¹⁹, Department of Clinical Science and Services, Royal Veterinary College, Hatfield, Hertfordshire²⁰

Epilepsie aktuell – Zusammenfassung der IVETF-Empfehlungen zum „Therapeutischen Management der kaninen Epilepsie in Europa“

Sofie F. M. Bhatti¹, Luisa De Riso², Karen Muñana³, Jacques Penderis⁴, Veronika M. Stein^{5*}, Andrea Tipold^{5*}, Mette Berendt⁶, Robyn G. Farquhar⁷, Andrea Fischer^{8*}, Sam Long⁹, Wolfgang Löscher^{10*}, Paul J. J. Mandigers¹¹, Kaspar Matiasek^{12*}, Akos Pakozdy¹³, Edward E. Patterson¹⁴, Simon Platt¹⁵, Michael Podell¹⁶, Heidrun Potschka^{17*}, Clare Rusbridge^{18,19}, Holger A. Volk^{20*}

* Autoren, die an der Erstellung der deutschen Publikationen beteiligt waren

Zusammenfassung

Das therapeutische Management der kaninen Epilepsie muss an die individuellen Bedürfnisse des Hundes und seines Besitzers angepasst werden. 2015 hat die International Veterinary Epilepsy Task Force (IVETF) die Konsensempfehlungen „Therapeutisches Management der kaninen Epilepsie in Europa“ veröffentlicht. In diesen Empfehlungen wird eine systematische therapeutische Vorgehensweise bei Hunden mit idiopathischer oder struktureller Epilepsie vorgeschlagen. Das Konsenspapier gibt außerdem einen Überblick über die in Europa zur Anwendung beim Hund zugelassenen Antiepileptika (AE) und empfiehlt Protokolle für die Arzneimitteltherapie. Der Konsensvorschlag basiert auf der aktuellen evidenzbasierten Literatur, berücksichtigt die aktuellen gesetzlichen Rahmenbedingungen in Europa und gibt die Erfahrungen der Autoren wieder. Im vorliegenden Artikel wird der Inhalt der Konsensempfehlungen in deutscher Sprache zusammengefasst.

Schlüsselwörter:

Hund, epileptischer Anfall, Epilepsie, Antiepileptika

Summary

Epilepsy today: Summary of the IVETF “Consensus Proposal: Medical treatment of canine epilepsy in Europe”

The management of canine epilepsy has to be adjusted to the individual needs of the dog and its owner. In 2015, the International Veterinary Epilepsy Task Force (IVETF) published the “Consensus Proposal: Medical treatment of canine epilepsy in Europe”, proposing a systematic therapeutic approach for dogs suffering from idiopathic epilepsy or structural epilepsy. It also gives an overview over antiepileptic drugs (AEDs) licensed for dogs and recommends drug treatment protocols. The consensus proposal is based on current published evidence-based literature, considers the current legal framework in Europe, and reflects the authors’ experience. In this article, the contents of the consensus proposal are summarized in German language.

Keywords:

dog, epileptic seizure, epilepsy, antiepileptic drugs

Wer ist die IVETF?

Die International Veterinary Epilepsy Task Force (IVETF) ist eine unabhängige Arbeitsgruppe von Veterinärneurologen, Humanneurologen, Neurowissenschaftlern, Neuropharmakologen, Neuropathologen und praktizierenden Tierärzten verschiedener Nationen.

Die IVETF wurde 2014 gegründet. Sie arbeitet an der Entwicklung eines wissenschaftlichen Grundgerüsts sowie einer einheitlichen Sprache zur Klassifikation und Beschreibung der Erscheinungsformen der Epilepsie. Das Grundgerüst und die einheitliche Sprache dienen einer besseren Kommunikation zwischen allen Beteiligten aus

Forschung und Praxis und damit dem Forschungsfortschritt sowie einem effizienteren Management der Epilepsie bei Hund und Katze.

Den aktuellen Stand des Wissens und die Ergebnisse ihrer Arbeit fasst die IVETF in Konsenspapieren mit Richtlinien (consensus statements) zusammen. Die Konsenspapiere stehen Wissenschaftlern, Tierärzten, Züchtern, Hunde- und Katzenbesitzern gleichermaßen zur Information zur Verfügung. An den aktuellen sieben Konsenspapieren beteiligten sich 26 Koautoren verschiedener Fachrichtungen und Spezialisierungen.

Einleitung

Die Behandlung von Epilepsien beruht vorwiegend auf der Anwendung von Antiepileptika (antiepileptic drugs/AE). Diese Bezeichnung ist jedoch irreführend, denn AEs unterdrücken epileptische Anfälle. Sie haben weder Einfluss auf die Epileptogenese noch auf die pathophysiologischen Mechanismen der Epilepsie. Die International League against Epilepsy (ILAE) propagiert daher die Änderung des Begriffs „antiepileptic drug“ zu „antiseizure drug“, um die Wirkweise dieser Medikamente zu verdeutlichen.

Die medikamentöse Unterdrückung von Anfällen kann jedoch einen Anstieg der Anfallsfrequenz verhindern, den man im Verlauf der Erkrankung bei Hunden ohne AE-Behandlung beobachtet hat.

In den letzten Jahren stieg die Anzahl der zugelassenen Medikamente zur Behandlung von Epilepsie beim Hund. Nichtsdestotrotz stellen sich im klinischen Alltag nach wie vor die gleichen Fragen:

- Wann soll man mit der Behandlung beginnen?
- Mit welchem Medikament sollte man beginnen?
- Welches Medikament kann das erste sinnvoll ergänzen, falls die Monotherapie keinen befriedigenden Erfolg zeigt?
- Wann sollte man einen Therapiewechsel in Betracht ziehen?

Die vorliegenden Konsensrichtlinien enthalten Vorschläge für das therapeutische Management der kaninen idiopathischen Epilepsie. Sie können auch auf das Management der strukturellen Epilepsie angewendet werden, falls zusätzlich zur ursächlichen Therapie eine Behandlung mit AEs nötig ist. Die Konsensrichtlinien basieren auf

der aktuellen evidenzbasierten Literatur, berücksichtigen die aktuellen gesetzlichen Rahmenbedingungen für die Anwendung und Verschreibung von Arzneimitteln für Tiere in Europa und geben die Erfahrungen der Autoren wieder.

Ziele der AE-Therapie

Eine Anfallsfreiheit bei hoher Lebensqualität des Hundes ist das ideale, wenn auch in manchen Fällen nicht das realistische Ziel der Therapie mit AEs. In diesen Fällen stellen die Verringerung der Anfallsfrequenz, der Anfallsdauer, der Anfallsschwere und der Anzahl der Anfälle in einer bestimmten Zeitspanne bei möglichst geringer Belastung des Tieres und seines Besitzers durch Nebenwirkungen realistischere Ziele dar.

Gemäß den IVETF-Konsensempfehlungen „Zur therapeutischen Intervention bei Epilepsie von Hund und Katze“ (2015) ist eine adäquate Anfallskontrolle bei folgenden Kriterien erreicht:

- Als vollständiger Erfolg gilt Anfallsfreiheit oder die Verdreifachung der längsten anfallsfreien Periode vor Behandlungsbeginn (Minimum 3 Monate; ideal > 1 Jahr).
- Als partieller Erfolg gelten eine 50%ige Reduktion der Anfallsfrequenz und -inzidenz, eine Reduktion der Schwere der Anfälle und eine Verringerung der Frequenz von Anfallsclustern und/oder Status epilepticus.

Der Therapieerfolg wird aber auch durch die Verträglichkeit der Behandlung bestimmt. Ein Therapieerfolg ist trotz adäquater Anfallskontrolle nicht gegeben, wenn das AE aufgrund schwerer Nebenwirkungen abgesetzt werden muss.

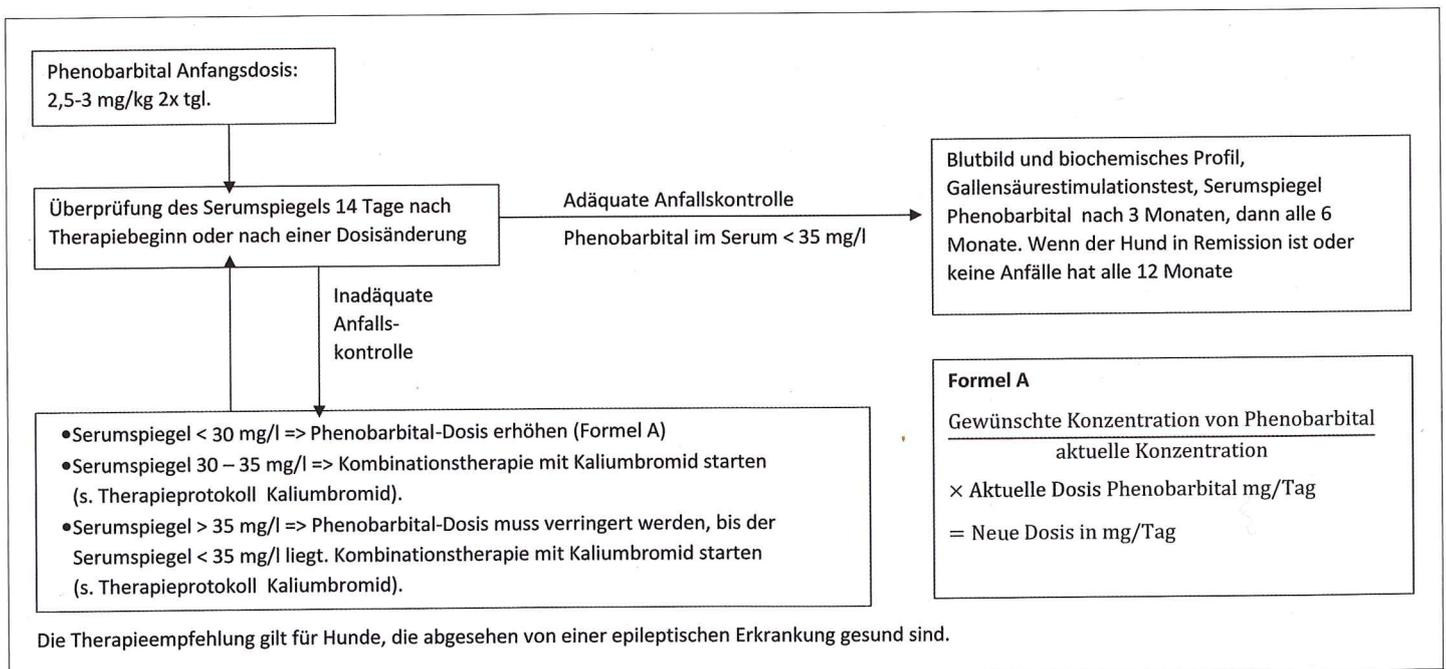


ABBILDUNG 1: Therapieprotokoll für Phenobarbital (übersetzt aus: International Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal [2015]: Medical treatment of canine epilepsy in Europe [Chaired by Drs. Sofie Bhatti and Luisa De Risio]).

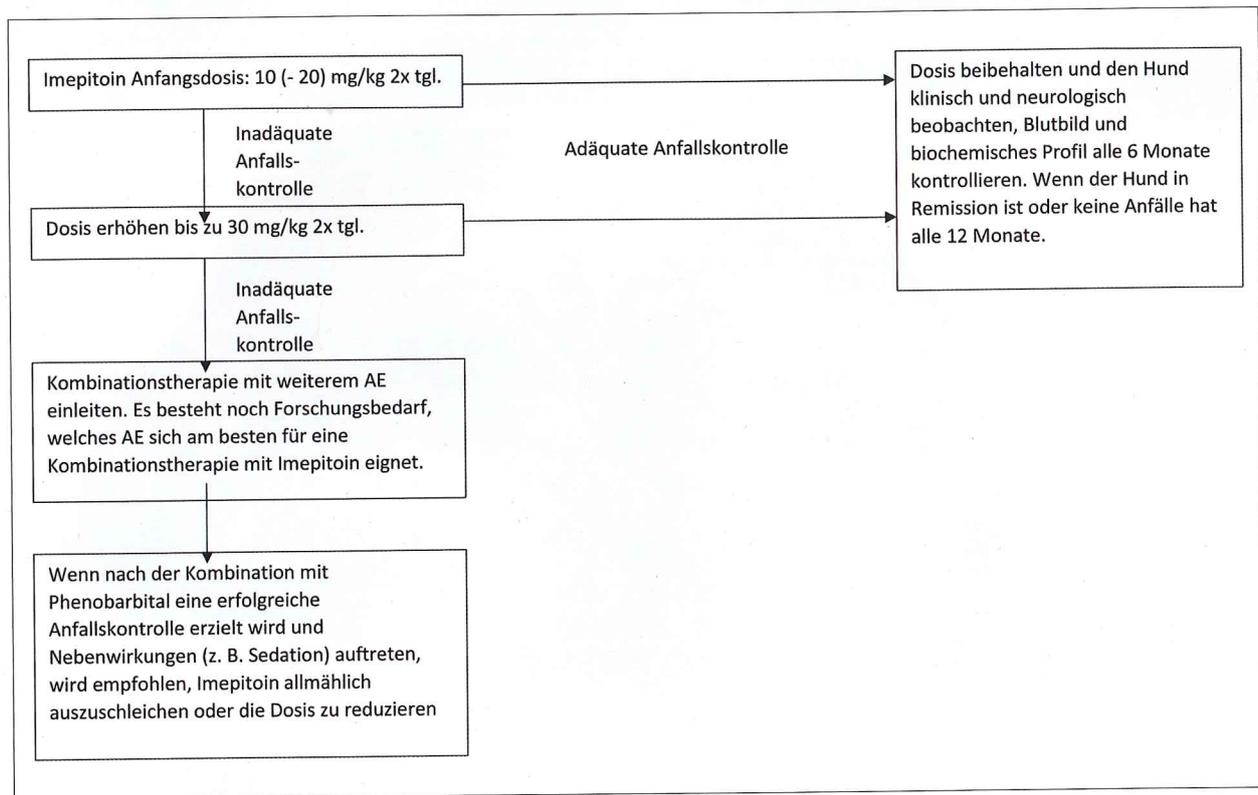


ABBILDUNG 2: Therapieprotokoll für Imepitoin (übersetzt aus: International Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal [2015]: Medical treatment of canine epilepsy in Europe [Chaired by Drs. Sofie Bhatti and Luisa De Risio]).

Für eine effektive Therapie der Epilepsie beim Hund haben sich folgende Faktoren als wichtig erwiesen:

- Die Entscheidung, wann die AE-Therapie begonnen wird.
- Auswahl des passenden AEs und seine Dosierung.
- Planung des Monitorings: Muss der Serumspiegel kontrolliert werden? Falls ja, wann und in welchen Abständen? Wie muss die Behandlung gegebenenfalls angepasst werden?
- In welchen Fällen sollte ein weiteres AE in Kombination eingesetzt oder das Medikament gewechselt werden sollte.
- Die Förderung der Compliance des Besitzers.

Wann sollte man mit einer AE-Behandlung beginnen?

Es gibt derzeit keine definitiven evidenzbasierten Daten, die für einen Therapiebeginn bei einer bestimmten Anfallsfrequenz oder einem bestimmten Anfallstyp sprechen.

Klinische Erfahrungen deuten darauf hin, dass das Langzeitmanagement der Epilepsie beim Hund die besten Ergebnisse erbringt, wenn möglichst früh im Krankheitsverlauf mit einer medikamentösen Behandlung begonnen wird. Das gilt vor allem bei Hunden mit hoher Anfallsdichte und bei Hunderassen mit Veranlagung für schwere Formen der Epilepsie, wie zum Beispiel Australian Shepherd, Border Collie, Spinone Italiano, Deutscher Schäferhund und Staffordshire Bullterrier. Einige Rassen weisen auch eine Prädisposition für therapieresistente Epilepsien auf.

Es besteht Evidenz, dass eine hohe Anfallsdichte mit dem Risiko für Anfallscluster verbunden ist. Darüber hinaus wird vermutet, dass anfallsbedingte Änderungen

die Pharmakodynamik und Pharmakokinetik von AEs beeinflussen.

In der Praxis muss die Entscheidung, ob mit der Therapie begonnen werden soll, nach den Gegebenheiten im Einzelfall getroffen werden. Dabei sind die allgemeine Gesundheit des Hundes und die finanziellen Möglichkeiten des Besitzers zu berücksichtigen. Die Compliance des Besitzers ist für den Therapieerfolg entscheidend. Sie hängt vor allem davon ab, ob und wie gut er das vorgeschlagene Therapieprotokoll mit seinem gewohnten Lebensstil vereinbaren kann und will.

Die Autoren der Konsensrichtlinien empfehlen, eine Langzeittherapie unter den folgenden Umständen zu beginnen:

- ≥ 2 Anfälle innerhalb von 6 Monaten
- Status epilepticus oder Clusteranfälle
- schwere postiktale Symptomatik (z. B. Aggressivität, Blindheit) oder postiktale Phase > 24 h
- die Anfallsfrequenz und/oder -dauer nehmen zu
- die Schwere der Anfälle nimmt über drei interiktale Perioden zu

Wahl des AEs

Es gibt derzeit keine evidenzbasierten Leitlinien für die Auswahl des AEs bei Hunden. Folgende Faktoren sollten bei der Auswahl des AEs beim Hund beachtet werden:

Spezifische Eigenschaften des AEs

- rechtliche Rahmenbedingungen (Zulassung/Verschreibungskaskade)
- Sicherheit

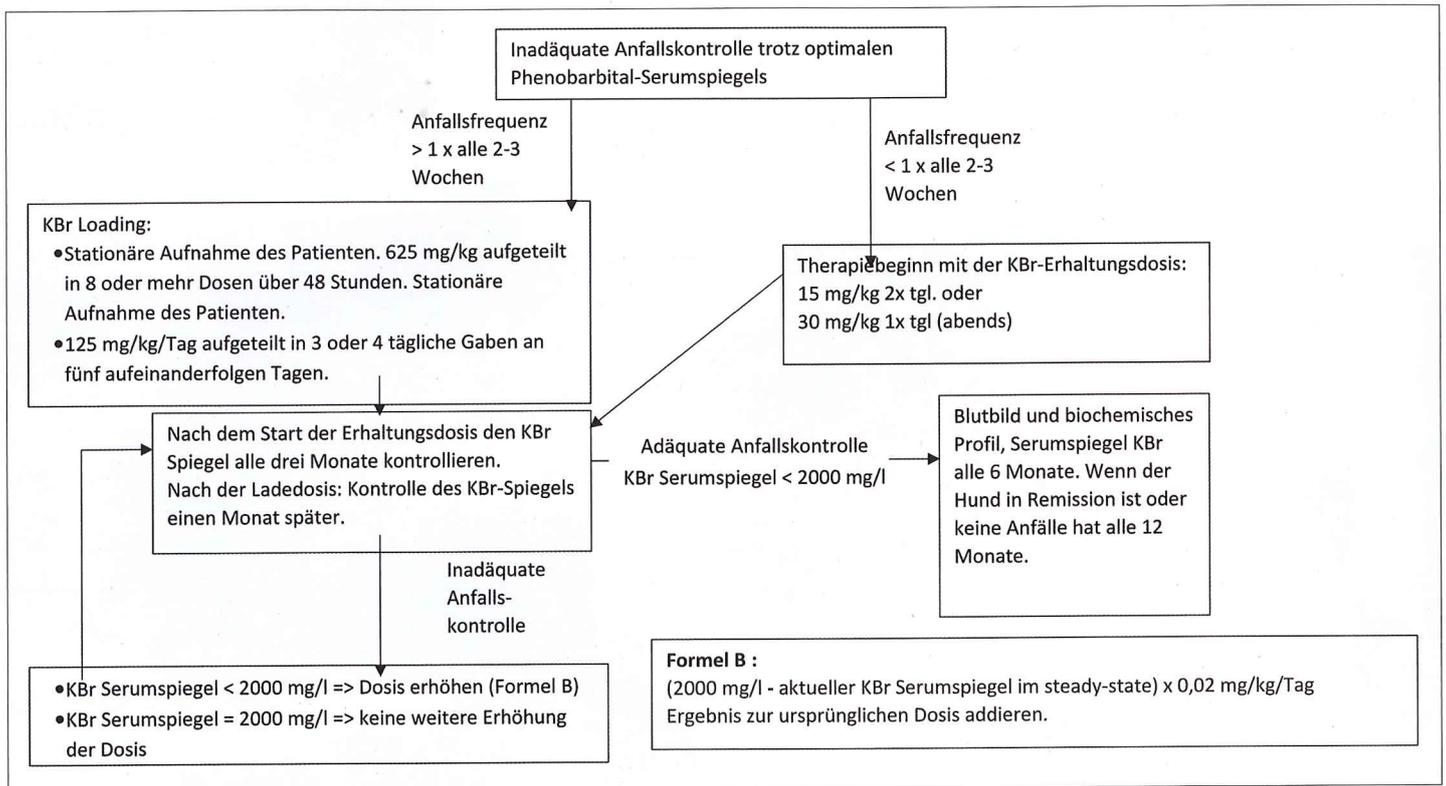


ABBILDUNG 3: Therapieprotokoll für Kaliumbromid (KBr) als Add-on zu Phenobarbital (übersetzt aus: *International Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal [2015]: Medical treatment of canine epilepsy in Europe [Chaired by Drs. Sofie Bhatti and Luisa De Risio]*).

- Verträglichkeit
- Nebenwirkungen
- Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten
- Frequenz der Verabreichung

Merkmale der Erkrankung

- Anfallstyp
- Häufigkeit der Anfälle
- zugrunde liegende Ätiologie
- Vorerkrankungen, die Auswirkungen auf die Arzneimittelwirksamkeit oder -verträglichkeit haben (Leber, gastrointestinale Probleme, Nieren)

Besitzerabhängige Faktoren

- Lebensstil des Besitzers
- finanzielle Verhältnisse

Zur Verfügung stehende AEs

Bis vor Kurzem hat sich die Therapie der Epilepsie beim Hund auf die Wirkstoffe Phenobarbital und Kaliumbromid konzentriert. Beide Wirkstoffe haben eine lange Anwendungsgeschichte, sind weitverbreitet und relativ preisgünstig. Seit 2013 ist Imepitoin für das Management von einzelnen wiederkehrenden, generalisierten epileptischen Anfällen in den meisten europäischen Ländern zugelassen.

Darüber hinaus werden auch immer häufiger Wirkstoffe aus der Humanmedizin für das Management der kani- nen idiopathischen Epilepsie, meist als Zusatztherapie, eingesetzt. Einige ältere humanmedizinische AEs eignen sich nicht für den Hund. Hierzu gehören Wirkstoffe wie Phenytoin, Carbamazepin, Valproinsäure und Ethosuximid,

die aufgrund einer kurzen Halbwertszeit sehr häufig verabreicht werden müssten und daher ein Complianceproblem darstellen. Andere Wirkstoffe erwiesen sich als toxisch für Hunde, darunter Lamotrigin, dessen beim Hund gebildeter Metabolit kardiotoxisch wirkt, und Vigabatrin, das neurotoxisch ist und hämolytische Anämien verursacht.

Seit den 1990er Jahren wurden neuere AEs mit einer verbesserten Verträglichkeit, weniger Nebenwirkungen und einem geringen Potenzial für Arzneimittelwechselwirkungen für die Behandlung von Menschen zugelassen. Viele dieser Arzneimittel erscheinen auch für den Gebrauch beim Hund relativ sicher.

Hierzu gehören:

- Levetiracetam
- Zonisamid
- Felbamal
- Topiramat
- Gabapentin
- Pregabalin

Mehr über Eigenschaften und Dosierung dieser Wirkstoffe in Tabelle 1, „Therapie der Epilepsie beim Hund mit Wirkstoffen aus der Humanmedizin (Umwidmung erforderlich)“.

Entsprechend der EU-Gesetzgebung dürfen sie nur in Kombinationstherapie, zu einer Mono- oder Polytherapie mit zugelassenen Medikamenten, wenn diese allein versagt haben, eingesetzt werden. In Deutschland sind die grundlegenden Voraussetzungen für die Umwidmung gemäß Arzneimittelgesetz zu beachten.

TABELLE 1: Therapie der Epilepsie beim Hund mit Wirkstoffen aus der Humanmedizin (Umwidmung erforderlich)

	Levetiracetam	Zonisamid	Felbammat	Topiramant	Gabapentin	Pregabalin
Wirksamkeit	ausreichende Evidenz; Levetiracetam unter bestimmten Umständen in Kombination mit einem anderen AE zu empfehlen	USA ACVIM (2015): schwache Empfehlung, da eventuell nicht ausreichend wirksam; in Japan als Monotherapeutikum zugelassen; größere Studien werden noch benötigt	zurzeit keine ausreichende Evidenz für eine Empfehlung	zurzeit keine ausreichende Evidenz für eine Empfehlung	zurzeit keine ausreichende Evidenz für eine Empfehlung	zurzeit keine ausreichende Evidenz für eine Empfehlung
Wirkweise	Interaktion mit dem Vesikelprotein SV2A; Wirkweise anders als bei anderen AE	moduliert Natrium- und Kalziumkanäle; Freisetzung von GABA	vielfältiger Wirkmechanismus; u. a. Inhibition von Kalzium- und Natriumkanälen	vielfältiger Wirkmechanismus; u. a. Inhibition von Kalzium- und Natriumkanälen	strukturelles Analogon von GABA; Inhibition spannungsabhängiger Kalziumkanäle	Inhibition von Kalziumkanälen
Pharmakokinetik	fast unveränderte renale Ausscheidung; bei Kombination mit PB muss die Levetiracetam-Dosis eventuell erhöht werden	wenig Proteinbindung; hepatischer Metabolismus; bei Kombination mit PB muss die Dosis erhöht werden	hepatischer Metabolismus; Felbammat erhöht PB-Spiegel; Gabapentin verringert Felbammat-Ausscheidung	wird zu 70–80 % unverändert mit dem Urin ausgeschieden, teilweise biliäre Ausscheidung	renale Ausscheidung nach partieller hepatischer Metabolisierung	hauptsächlich unveränderte renale Ausscheidung; keine Proteinbindung
Leberdysfunktion	geeignet	nicht geeignet	nicht geeignet	–	–	–
Nierendysfunktion	Dosisreduktion	nicht geeignet	–	nicht geeignet	Dosisreduktion	Dosisreduktion
Halbwertszeit	3–6 Stunden	15 Stunden	5–7 Stunden	2–4 Stunden	3–4 Stunden	7 Stunden
Dosierung	20 mg/kg 3–4x tgl. p. o., s. c., i. m., i. v.	3–7 mg/kg 2x tgl. oder bei Kombination mit PB 7–10 mg/kg 2x tgl.	Anfangsdosis 20 mg/kg 3x tgl., auf 400–600 mg/tgl. alle 1–2 Wochen erhöhen	2–10 mg/kg 2–3x tgl.	10–20 mg/kg 3x tgl.	3–4 mg/kg 2–3x tgl.; evtl. niedrigere Anfangsdosis 1–2 mg/kg 2–3x tgl. zur Vorbeugung von Nebenwirkungen
Nebenwirkungen	selten: milde Sedation, Ataxie, verminderter Appetit, Erbrechen	Sedation, Erbrechen, Ataxie, verminderter Appetit; idiosynkratisch: Hepatotoxizität und renale tubuläre Azidose beschrieben	Keratokonjunctivitis sicca und milde Blutdyskrasie; beim Menschen aplastische Anämie und schwere Hepatotoxizität	Sedation, Ataxie und Gewichtsverlust	Sedation und Ataxie	Sedation, Ataxie und Schwäche

ACVIM = American College of Veterinary Internal Medicine

Als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung der Epilepsie beim Hund sind die in dieser Indikation zugelassenen Wirkstoffe Phenobarbital und Imepitoin für Mono- und Kombinationstherapien sowie Kaliumbromid in der Kombinationstherapie zu betrachten.

Des Weiteren existieren, mit Ausnahme von Levetiracetam, für die genannten Wirkstoffe keine kontrollierten randomisierten Studien bei epileptischen Hunden, sodass die Evidenz ihrer Wirksamkeit limitiert ist.

Phenobarbital

Phenobarbital ist das älteste AE auf dem veterinärmedizinischen Markt. Nach Jahrzehnten des Gebrauchs wurde Phenobarbital 2009 für die Vorbeugung von generalisierten Anfällen durch eine idiopathische Epilepsie zugelassen. Es hat ein vorteilhaftes pharmakokinetisches Profil beim Hund und ist verhältnismäßig sicher. Bei einem konstanten therapeutischen Serumspiegel von 25–35 mg/l scheint Phenobarbital die Anfallshäufigkeit bei etwa 60–93 % der Hunde effektiv senken zu können. In Monotherapie zeigte Phenobarbital gegenüber

Kaliumbromid eine überlegene Anfallskontrolle bei vergleichsweise weniger Nebenwirkungen: 85 % der Hunde mit Phenobarbital wurden innerhalb von sechs Monaten anfallsfrei, aber nur 52 % der Hunde unter Kaliumbromid (Boothe et al., 2012).

Pharmakokinetik

Nach oraler Administration wird Phenobarbital nach zwei Stunden bei einer Bioverfügbarkeit von ca. 90 % absorbiert. Etwa vier bis acht Stunden nach oraler Verabreichung wird bei Hunden ein Peak im Serum erreicht. Die Halbwertszeit bei normalen Hunden liegt zu Beginn der Therapie bei etwa 37–73 Stunden nach multipler oraler Dosierung. Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 45 %. Phenobarbital wird hauptsächlich durch mikrosomale Enzyme in der Leber metabolisiert und zu etwa 24 % unverändert über den Urin ausgeschieden. Phenobarbital passiert die Plazenta und kann teratogen sein.

Die Absorption, Exkretion und die Eliminationshalbwertszeit von Phenobarbital sind individuell unterschiedlich ausgeprägt. Bei Hunden induziert Phenobarbital die Aktivität des Enzyms Cytochrom P450 in der Leber mit der Folge, dass die Bildung von Sauerstoffradikalen in der Leber ansteigt und diese schädigen kann. Daher ist Phenobarbital bei Lebererkrankungen kontraindiziert. Die Induktion von Cytochrom P450 in der Leber kann auch dazu führen, dass die Ausscheidung von Phenobarbital mit der Zeit beschleunigt wird. Eine metabolische Toleranz kann entstehen. Der Abbau von Medikamenten sowie Hormonen, die auch über Cytochrom P450 metabolisiert werden, kann beschleunigt werden.

Bei der Langzeitgabe steigt die Clearance für Phenobarbital. Die Eliminationshalbwertszeit nimmt ab und stabilisiert sich zwischen 30 und 45 Tagen nach Therapiestart. Der Phenobarbitalserumspiegel kann dabei unter die therapeutisch wirksame Konzentration sinken. In diesen Fällen besteht das Risiko eines Therapieversagens. Um die Phenobarbitaldosis rechtzeitig anzupassen, ist die Überwachung der Serumkonzentration von entscheidender Bedeutung.

Wenn eine orale Gabe von Phenobarbital nicht möglich ist, kann es auch parenteral i. m. und i. v. verabreicht werden. Intramuskuläre Formulierungen müssen jedoch streng i. m. verabreicht und dürfen keinesfalls i. v. gegeben werden. Das Gleiche gilt auch umgekehrt für intravenöse Formulierungen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Phenobarbital kann die Wirksamkeit, die Verfügbarkeit und die Metabolisierung anderer Wirkstoffe oder Arzneimittel beeinflussen. Bei den folgenden Medikamenten kommt es zu einer Verringerung der Wirksamkeit:

- Benzodiazepine: Diazepam ist das Mittel der ersten Wahl beim Status epilepticus. Hunde, die seit längerer Zeit Phenobarbital erhalten, benötigen eventuell die doppelte Dosis Diazepam im Status epilepticus (i. v. oder rektal).
- Humanmedizinische AEs: Levetiracetam, Zonisamid.
- Außerdem: Kortikosteroide, Ciclosporin, Metronidazol, Voriconazol, Digoxin, Digitoxin, Phenylbutazon und einige Anästhetika (z. B. Thiopental).

Medikamente, die Cytochrom P450 hemmen, können die Toxizität von Phenobarbital erhöhen. Hierzu gehören: Omeprazol, Lansoprazol, Chloramphenicol, Trimetho-

prim, Fluorochinolon, Tetrazyklin, Ketoconazol, Fluconazol, Felbamat und Topiramid.

Häufige Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von Phenobarbital sind dosisabhängig und treten häufig bei Therapiebeginn oder nach einer Dosiserhöhung auf. In der Regel werden sie in den folgenden Wochen milder oder verschwinden völlig infolge einer pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Toleranzentwicklung.

Zu den häufigen Nebenwirkungen zählen: Sedation, Ataxie, Polyphagie, Polydipsie, und Polyurie. In seltenen Fällen kann es außerdem zu idiosynkratischen Nebenwirkungen wie Hepatotoxizität, Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie, oberflächlicher nekrotisierender Dermatitis, Pankreatitis, Dyskinesien, Ängstlichkeit und Hypoalbuminämie kommen. Viele der idiosynkratischen Nebenwirkungen sind nach Absetzen von Phenobarbital reversibel.

Unter der Phenobarbital-Therapie ist ein Anstieg der Aktivität der Leberenzyme sowie der Cholesterin- und Triglyceridwerte möglich. Auch Veränderungen im Endokrinium, beispielsweise der Schilddrüsen- und Nebennierenfunktion sowie der Hypophysen-Nebennieren-Achse, können auftreten.

Dosierung und Überwachung (Abb. 1)

Zu Beginn der Monotherapie mit Phenobarbital wird bei Hunden eine Anfangsdosis von 2,5–3 mg/kg 2x tgl. empfohlen. Anschließend muss die Dosis je nach Wirkung (Anfallskontrolle), Nebenwirkungen und dem Serumspiegel angepasst werden (s. Abb. 1).

Aufgrund der beträchtlichen individuellen Variabilität bei der Pharmakokinetik von Phenobarbital sollte der Serumspiegel 14 Tage nach Behandlungsbeginn als Baseline für zukünftige Dosisanpassungen sowie nach jeder Dosisänderung kontrolliert werden.

Der therapeutische Bereich von Phenobarbital liegt bei Serumkonzentrationen zwischen 15–40 mg/l. Nach Ansicht der Autoren kann aber bei einem Serumspiegel zwischen 25–30 mg/l bei der Mehrzahl der Hunde eine optimale Anfallskontrolle erzielt werden. Serumkonzentrationen von über 35 mg/l erhöhen das Risiko der Hepatotoxizität und sollten deshalb vermieden werden.

Um die metabolische Toleranzentwicklung abzuschätzen, kann eine weitere Messung des Serumspiegels sechs Wochen nach Therapiebeginn vorgenommen werden. Bei adäquater Anfallskontrolle trotz Serumspiegels unterhalb der empfohlenen Konzentration ist keine Dosiserhöhung erforderlich. Im Allgemeinen strebt man den geringstmöglichen Serumspiegel an. Wenn die Anfallskontrolle ungenügend ist, muss die Dosis unter Berücksichtigung des Serumspiegels nach Formel A angepasst werden.

$$\frac{\text{Gewünschte Konzentration von Phenobarbital}}{\text{aktuelle Konzentration}}$$

$$\times \text{Aktuelle Dosis Phenobarbital mg/Tag}$$

$$= \text{Neue Dosis in mg/Tag}$$

Lade-Dosis bei Clusteranfällen oder Status epilepticus

Bei Tieren mit Anfallsclustern, Status epilepticus oder hoher Anfallsfrequenz kann Phenobarbital in einer erhöhten Initialdosis (Lade-Dosis) von 15–20 mg/kg i. v., i. m. oder p. o., aufgeteilt in Einzeldosen von 3–5 mg/kg

Epilepsie beim Hund



LIBROMIDE®

- 325 mg Kaliumbromid
- Tabletten halbierbar

LIBROMIDE® 325 mg Tabletten für Hunde Kaliumbromid. Wirkstoff und sonstige Bestandteile: 1 Tablette enthält: Wirkstoff: Kaliumbromid 325 mg. Weiße, kreisrunde, auf beiden Seiten gewölbte Tablette mit einer einfachen Bruchkerbe. Die Tabletten können halbiert werden. **Anwendungsgebiete:** Antikonvulsivum zur Anwendung in Kombination mit Phenobarbital bei Hunden mit refraktärer Epilepsie. **Gegenanzeigen:** Nicht anwenden in Fällen von bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Bromid oder einem der sonstigen Bestandteile. Nicht anwenden bei Hunden mit schwerer Niereninsuffizienz. **Nebenwirkungen:** Bei Hunden, die eine Kombinationstherapie aus Phenobarbital und Kaliumbromid erhalten, werden häufig erhöhte pankreaspezifische Lipase (cPLI)-Serumkonzentrationen beobachtet, die unter Umständen mit klinischen Zeichen einer Pankreatitis assoziiert sind. Im Falle einer Pankreatitis oder einer Dermatitis kann eine symptomatische Behandlung erforderlich sein. Gelegentlich auftretende Nebenwirkungen sind Verhaltensänderungen wie z.B. Reizbarkeit oder Unruhe. Nebenwirkungen, die bei Hunden auftreten, die mit einer höheren Dosierung behandelt werden, verschwinden gewöhnlich nach einer Dosisreduktion. Ist der Hund ungewöhnlich ruhiggestellt, sollten die Serumspiegel von Kaliumbromid und Phenobarbital überprüft und gegebenenfalls die Dosis des entsprechenden Wirkstoffs reduziert werden. Wird eine Dosisreduktion vorgenommen, sollten die Serumbromidspiegel kontrolliert werden, um sicherzustellen, dass diese im therapeutischen Bereich bleiben. Häufig berichtete Nebenwirkungen sind u.a. Polyurie/Polydipsie, Polyphagie, Erbrechen, Somnolenz, Ataxie (Schwäche der Hinterhand und Koordinationsverlust), Übelkeit und Dermatitis erythematosa (Bromausschlag). In seltenen Fällen kann es zu vorübergehendem Durchfall kommen. Sehr selten können blutiger Durchfall, Pankreatitis, Anorexie, Hepatopathie, Atembeschwerden und Lautäußerungen auftreten. Die folgende Einteilung soll dabei verwendet werden: Sehr häufig (mehr als 1 von 10 behandelten Tieren zeigen Nebenwirkungen während der Behandlung); häufig (mehr als 1 aber weniger als 10 von 100 behandelten Tieren); gelegentlich (mehr als 1 aber weniger als 10 von 1000 behandelten Tieren); selten (mehr als 1 aber weniger als 10 von 10.000 behandelten Tieren); sehr selten (weniger als 1 von 10.000 behandelten Tieren, einschließlich Einzelfallberichte). **Verschreibungspflichtig. Zulassungsinhaber:** Dechra Limited, Snaygill Industrial Estate, Keighley Road, Skipton, North Yorkshire, BD23 2RW, Vereinigtes Königreich **Mitvertrieb:** Albrecht GmbH, Hauptstr. 6 – 8, 8326 Aulendorf

Albrecht GmbH – ein Unternehmen der Dechra
Veterinary Products · 88323 Aulendorf · www.dechra.de



Übersichtsarbeit

Anzeige

über 24–48 Stunden, verabreicht werden, um rasch die wirksamen Konzentrationen im Gehirn zu erreichen. Der Serumspiegel sollte dann drei Tage nach der Lade-Dosis gemessen werden. Einige Autoren beginnen auch mit einer Lade-Dosis von 10–12 mg/kg i. v., gefolgt von zwei Boli von 4–6 mg/kg in jeweils 20-minütigen Abständen.

Der Therapiebeginn mit einer Phenobarbital-Lade-Dosis sollte grundsätzlich nur in begründeten Einzelfällen und immer stationär erfolgen.

Monitoring bei Phenobarbital-Therapie

Ein komplettes Blutbild, ein biochemisches Profil unter besonderer Beachtung von Albumin, Leberenzymen, Cholesterin, Glucose, Harnstoff und Triglyceriden sowie ein Gallensäurestimulationstest sollten vor Beginn der Phenobarbital-Therapie durchgeführt werden. Das Monitoring sollte ein erstes Mal drei Monate nach Therapiebeginn durchgeführt und dann alle sechs Monate während der Phenobarbitalbehandlung wiederholt werden. Bei erfolgreicher Anfallskontrolle sollte die Phenobarbitalsem-konzentration alle sechs Monate kontrolliert werden. Wenn der Hund in Remission ist oder keine Anfälle zeigt, ist eine wiederholte Kontrolle alle zwölf Monate empfehlenswert.

Imepitoin

Imepitoin wurde als AE ursprünglich für Menschen entwickelt, ist aber heute aufgrund seiner vorteilhaften pharmakokinetischen Eigenschaften für die Behandlung der idiopathischen Epilepsie beim Hund zugelassen. Aufgrund seiner antiepileptischen Wirksamkeit, seiner hohen Verträglichkeit und Sicherheit bei Hunden in kontrollierten, randomisierten Untersuchungen wurde es in dieser Indikation 2013 für Hunde zugelassen.

Wirksamkeit im Vergleich zu Phenobarbital

In einer Studie mit 226 Hunden traten hinsichtlich der Wirksamkeit keine signifikanten Unterschiede zur Phenobarbital-Therapie auf. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen (Sedation, Polydipsie und Polyphagie) war hingegen in der Phenobarbitalgruppe höher (Tipold et al., 2015).

Für die Imepitoin-Behandlung von Hunden mit idiopathischer Epilepsie mit wiederkehrenden, einzelnen, generalisierten Anfällen besteht eine gute Evidenz. Imepitoin wird deshalb in dieser Indikation empfohlen. Die Wirksamkeit im Status epilepticus und bei Clusteranfällen wurde noch nicht gezeigt.

Bisher gibt es für eine Empfehlung für den Gebrauch von Imepitoin als Zusatztherapeutikum zur Therapie mit anderen AEs keine ausreichende Evidenz. Studien und Richtlinien, mit welchen Wirkstoffen Imepitoin am besten kombiniert werden kann, fehlen noch. Dennoch empfehlen die Autoren Phenobarbital als Zusatztherapeutikum, wenn mit der Maximaldosis von Imepitoin keine ausreichende Anfallskontrolle zu erreichen ist. Die Autoren empfehlen, Imepitoin bei einer Kombinationstherapie mit Phenobarbital langsam über Monate auszuschieben, wenn mit Phenobarbital eine erfolgreiche Anfallskontrolle zu erzielen ist, und/oder die Imepitoin Dosis zu reduzieren, wenn Nebenwirkungen, wie zum Beispiel eine Sedation, auftreten.

Pharmakokinetik

Nach oraler Verabreichung von Imepitoin in einer Dosis von 30 mg/kg an gesunde Beagle beobachtete man nach 30 Minuten hohe Plasmaspiegel, die maximalen Plasmaspiegel wurden jedoch erst zwei bis drei Stunden später nach einer verlängerten Absorption erreicht. Die Eliminationshalbwertszeit war kurz und betrug ungefähr 1,5 bis zwei Stunden. Allerdings muss hierbei beachtet werden, dass Beagle AEs schneller eliminieren als andere Hunderasen (Tipold et al., 2015). In einer anderen Studie mit Beagles wurden nach höheren Dosen von Imepitoin eine verlängerte Halbwertszeit von ungefähr sechs Stunden festgestellt. Eine Akkumulation der Plasmawerte wurde nach einer langfristigen zweimal täglichen Verabreichung gesehen. Trotz der kurzen Halbwertszeit bei Beagles ist die zweimal tägliche Verabreichung von Imepitoin ausreichend, um eine aktive Konzentration aufrechtzuerhalten (Löscher et al., 2004; Tipold et al., 2015).

Imepitoin wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert, bevor es vor allem über den Kot und weniger über den Urin ausgeschieden wird. Weder eine reduzierte Nierenfunktion noch eine beeinträchtigte Leberfunktion beeinflussen die Pharmakokinetik von Imepitoin (Tipold et al., 2015).

Wechselwirkungen und Nebenwirkungen

Imepitoin ist ein partieller Agonist mit niedriger Affinität an der Benzodiazepin-Bindungsstelle des GABA-A-Rezeptors. Es verhindert nicht die pharmakologische Aktivität von vollen Agonisten der Benzodiazepin-Bindungsstelle wie Diazepam bei der klinischen Anwendung (z. B. beim Status epilepticus des Hundes) (Tipold et al., 2015). Da die Affinität von Diazepam am GABA-A-Rezeptor so viel höher ist, kann jedoch bei Hunden unter Imepitoin, die im Status epilepticus vorgestellt werden, eine zusätzliche parenterale Gabe eines anderen AEs (z. B. Phenobarbital oder Levetiracetam) erforderlich sein. Derzeit gibt es keine Berichte über weitere Wechselwirkungen von Imepitoin mit anderen Medikamenten.

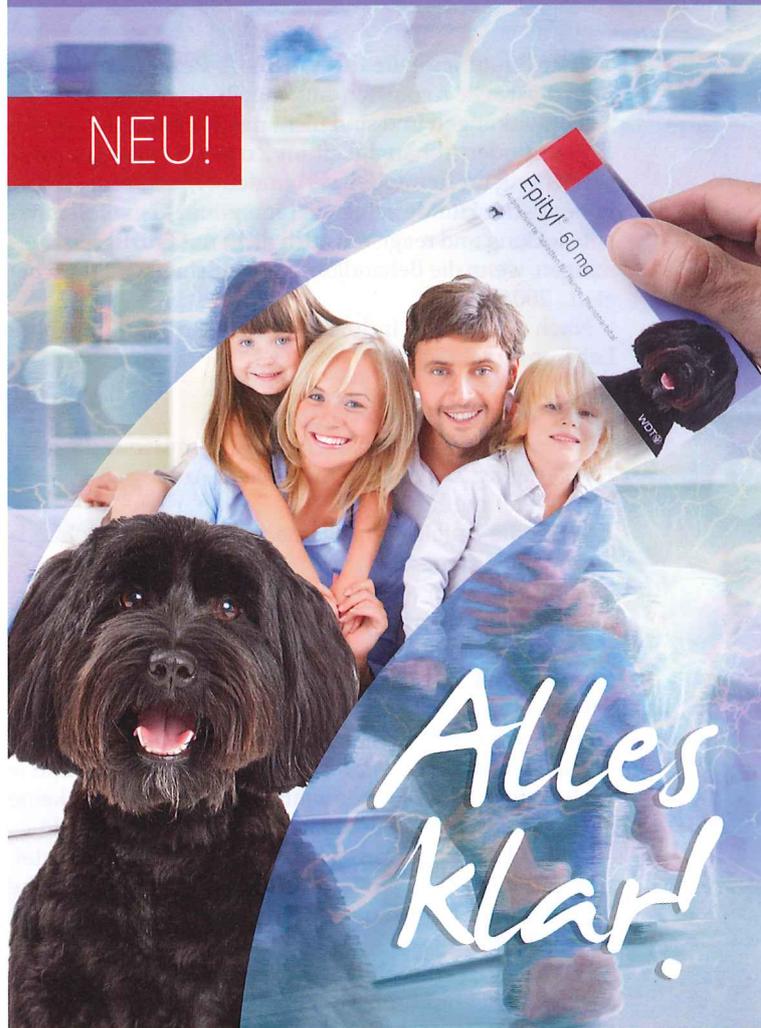
Bei Hunden wurden bei einer Therapie mit Imepitoin in einer Dosierung von 10–30 mg/kg 2x tgl. milde und vorübergehende Nebenwirkungen beobachtet. Polyphagie zu Behandlungsbeginn, Hyperaktivität, Polyurie, Polydipsie, Somnolenz, Hypersalivation, Emesis, Ataxie, Lethargie, Diarrhoe, Nickhautvorfall, verschlechterte Sicht und Geräuschempfindlichkeit traten auf (Löscher et al., 2004; Rieck et al., 2006).

Im Rahmen einer Zieltiersicherheitsstudie verabreichte man gesunden Beagles unter Laborbedingungen hohe Dosen (bis zu 150 mg/kg alle 12 Stunden) über sechs Monate. Die Nebenwirkungen waren sehr mild, nicht häufig und betrafen hauptsächlich das ZNS (Depression, vorübergehende Ataxie) oder den Gastrointestinaltrakt (Erbrechen, Gewichtsverlust, Speichelfluss). Die Symptome waren nicht lebensbedrohlich und verschwanden nach symptomatischer Behandlung innerhalb von 24 Stunden wieder.

Die Daten weisen darauf hin, dass Imepitoin ein sicheres AE ist und auch in hoher Dosierung bei zweimal täglicher Verabreichung gut vertragen wird. Allerdings ist die Sicherheit von Imepitoin nicht bei Hunden unter 5 kg oder bei Tieren mit eingeschränkter Nieren-, Leber- oder Herzfunktion sowie gastrointestinalen Erkrankungen, anderen Krankheiten oder anderen sicherheitsrelevanten Konditionen evaluiert worden.

Verglichen mit den traditionellen Benzodiazepinen, wie Diazepam, die als volle Agonisten an der Benzodi-

Anzeige



Epityl® Phenobarbital für Hunde

Epityl® enthält 60 mg Phenobarbital pro Snap-Tab. Der bewährte Wirkstoff ist seit Jahren das Mittel der Wahl für die Epilepsiebehandlung bei Hunden. Das leckere Grillfleischaroma vereinfacht zusätzlich die Eingabe.

Epityl® 60 mg, Aromatisierte Tabletten für Hunde. Wirkstoff(e) und sonstige Bestandteile: 1 Tablette enthält: Wirkstoff: Phenobarbital 60 mg Anwendungsgebiet(e): Phenobarbital ist ein Antiepileptikum zur Vorbeugung von Krampfanfällen aufgrund einer generalisierten Epilepsie bei Hunden. Gegenanzeigen: Nicht anwenden im Falle einer Überempfindlichkeit gegenüber Barbituraten. Nicht anwenden bei Tieren mit schweren Leberfunktionsstörungen. Nicht anwenden bei Tieren mit schweren Nieren- oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Nicht anwenden bei Hunden mit einem Körpergewicht unter 6 kg. Nebenwirkungen: Zu Beginn der Therapie kann es gelegentlich zu Ataxie und Schläfrigkeit kommen. Diese Erscheinungen sind normalerweise vorübergehend und klingen bei den meisten, jedoch nicht bei allen Patienten im weiteren Behandlungsverlauf ab. Manche Tiere zeigen insbesondere zu Behandlungsbeginn eine paradoxe Übererregbarkeit. Da diese Übererregbarkeit nicht im Zusammenhang mit einer Überdosierung steht, ist eine Dosisverringerung nicht erforderlich. Bei mittleren oder höheren Wirkstoffkonzentrationen im Serum können Polyurie, Polydipsie und Polyphagie auftreten. Diese Effekte können durch eine Begrenzung der Futter- und Wasseraufnahme gemildert werden. Erreichen die Serumkonzentrationen die Obergrenze des therapeutischen Bereichs, werden Sedierung und Ataxie häufig zu einem ernsteren Problem. Hohe Plasmakonzentrationen können mit Hepatotoxizität einhergehen. Phenobarbital kann eine schädigende Wirkung auf die Stammzellen des Knochenmarks haben. Die Folgen sind eine immunotoxische Panzytopenie und /oder Neutropenie. Diese Reaktionen klingen nach dem Absetzen der Behandlung ab. Die Behandlung von Hunden mit Phenobarbital kann zur Verminderung der Serumkonzentration von Thyroxin (TT4 oder FT4) führen, was jedoch kein Anzeichen für das Vorliegen einer klinischen Schilddrüsenunterfunktion sein muss. Eine Schilddrüsenhormon-Ersatztherapie sollte nur begonnen werden, wenn klinische Symptome der Krankheit auftreten. Bei schwerwiegenden Nebenwirkungen wird eine Verringerung der verabreichten Dosis empfohlen. Wartezeit: Nicht zutreffend. Zulassungsinhaber: Chantelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Loughrea, Co. Galway, Ireland. Mitvertreiber: Wirtschaftsgenossenschaft deutscher Tierärzte eG, Siemensstr. 14, D-30827 Garbsen, Verschreibungspflichtig

azepin-Bindungsstelle des GABA-A-Rezeptors agieren, zeigen partielle Agonisten wie Imepitoin weniger sedative Nebenwirkungen und sind nicht mit der Entwicklung von Toleranz oder Abhängigkeit im Zuge einer Langzeitverabreichung im Tiermodell verbunden (Tipold et al., 2015). Epileptische Hunde zeigen bei Imepitoin keine Toleranzentwicklung und reagieren auch nicht mit Entzugserscheinungen, wenn die Behandlung abgebrochen wird (Löscher et al., 2004).

Nach Datenlage induziert Imepitoin keine erhöhte Leberenzymaktivität.

Dosierung und Monitoring (Abb. 2)

Die orale Dosierungsbreite für Imepitoin beträgt 10–30 mg/kg 2x tgl. Die empfohlene Anfangsdosis liegt bei 10(–20) mg/kg 2x tgl.

Wenn die Anfallskontrolle nach einer Woche Behandlung in der Anfangsdosis nicht befriedigend ist und Imepitoin gut vertragen wird, kann die Dosis bis zu einer Maximaldosis von 30 mg/kg 2x tgl. erhöht werden (s. Abb. 2).

Referenzwerte für Serum- oder Plasmaspiegel von Imepitoin sind nicht bekannt. Es gibt keine Empfehlung für ein Monitoring der Serum- oder Plasmakonzentrationen vom Hersteller. Pharmakokinetische Studien bei Hunden legen nahe, dass der Plasmaspiegel individuell und je nach Zeitpunkt der Probennahme variiert. Es wurde keine Korrelation zwischen der Plasmakonzentration von Imepitoin und der Reduktion der Anfallsfrequenz beobachtet. Deshalb, und weil Imepitoin eine so große therapeutische Breite hat, ist ein Monitoring des Serumspiegels nicht erforderlich.

Die Autoren empfehlen ein komplettes Blutbild sowie ein biochemisches Profil vor Behandlungsbeginn mit Imepitoin. Diese Untersuchungen sollten alle sechs Monate unter Imepitoin-Behandlung wiederholt werden. Wenn der Hund in Remission ist oder keine Anfälle hat, ist eine regelmäßige Kontrolle alle zwölf Monate zu empfehlen.

Kaliumbromid

Wirksamkeit

In den meisten EU-Ländern ist Kaliumbromid als Zusatztherapeutikum bei Hunden mit gegen das AE der ersten Wahl resistenter Epilepsie zugelassen. Phenobarbital und Kaliumbromid haben synergistische Effekte. Eine Kombinationstherapie mit Kaliumbromid kann die Anfallskontrolle bei Hunden verbessern, die mit Phenobarbital in Monotherapie nur unbefriedigend behandelt werden konnten.

Bromid wird gewöhnlich als Kaliumsalz verabreicht (Kaliumbromid). Natriumbromid enthält mehr Bromid pro Gramm der Zubereitung, die Dosis sollte daher gegenüber der Kaliumbromid-Dosis um etwa 15 % reduziert werden.

Pharmakokinetik

Die Bioverfügbarkeit von Kaliumbromid liegt nach oraler Verabreichung bei etwa 46 % bei normalen Hunden. Die Eliminationshalbwertszeit ist lang und reicht von 24 bis zu 46 Tagen bei Hunden, folglich dauert es mehrere Monate (ungefähr 3 Monate), bis ein Steady State nach dem Start der Behandlung mit der Erhaltungsdosis erreicht wird.

Kaliumbromid ist nicht an Plasmaproteine gebunden und diffundiert frei durch Zellmembranen. Es wird nicht in der Leber metabolisiert und ist deshalb gut für Patienten mit Leberdysfunktion geeignet. Kaliumbromid

wird unverändert mit dem Urin ausgeschieden und in Konkurrenz mit Chlor tubulär reabsorbiert. Daher können diätetische Faktoren, die den Chloridspiegel beeinflussen, die Kaliumbromidkonzentration verändern. Hohe Konzentrationen von Chlorid im Futter erhöhen die Exkretion von Kaliumbromid und verkürzen seine Halbwertszeit. Niedrige Konzentrationen von Chlorid im Futter verringern die Exkretion von Kaliumbromid und verlängern seine Halbwertszeit.

Unter Kaliumbromid-Therapie sollten Hunde das gleiche Futter mit einem konstanten Chloridgehalt erhalten, um Schwankungen des Serumspiegels von Kaliumbromid und damit ein mögliches Therapieversagen zu vermeiden. Wenn diätetische Änderungen nötig sind, sollten sie langsam über fünf Tage vorgenommen werden. Der Kaliumbromidspiegel sollte dabei überwacht werden. Dies gilt insbesondere dann, wenn das Tier nach der Futterumstellung sediert erscheint oder unerwartet Anfälle bekommt.

Zu beachten ist, dass der Serumchloridspiegel im biochemischen Profil oft fälschlich erhöht erscheint (Pseudohyperchloraemia), weil die Tests nicht zwischen Chlorid- und Bromid-Ionen unterscheiden können.

Wechselwirkungen und Nebenwirkungen

Die pharmakokinetischen Wechselwirkungen von Kaliumbromid sind limitiert, da es weder metabolisiert wird noch proteingebunden ist. Die wichtigsten Interaktionen sind mit einer veränderten renalen Ausscheidung von Kaliumbromid verbunden. Die Eliminationsrate von Kaliumbromid variiert proportional mit der Chlorideinnahme. Schleifendiuretika wie Furosemid können die Kaliumbromidausscheidung erhöhen, weil sie die tubuläre Rückresorption blockieren. Bei Hunden mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte Kaliumbromid nicht zum Einsatz kommen, weil es zu Vergiftungserscheinungen infolge der verringerten renalen Ausscheidung kommen kann.

Übliche dosisabhängige Nebenwirkungen von Kaliumbromid beinhalten Sedation, Ataxie, Hinterhandschwäche, Polydipsie, Polyurie und Polyphagie mit Gewichtszunahme. Diese Effekte treten in den ersten Wochen der Behandlung auf und können durch eine gleichzeitige Phenobarbitalgabe verstärkt werden. Die Nebenwirkungen verschwinden teilweise oder völlig, wenn ein Steady State erreicht ist.

Gastrointestinale Irritationen und klinische Symptome können verhindert oder minimiert werden, wenn Kaliumbromid gemeinsam mit dem Futter gegeben und die Tagesdosis auf zwei oder mehrere tägliche Applikationen aufgeteilt wird.

In seltenen Fällen können idiosynkratische Nebenwirkungen wie Wesensänderungen, aggressives Verhalten, Reizbarkeit, Hyperaktivität, persistenter Husten, vergrößertes Risiko einer Pankreatitis und Megaoesophagus auftreten.

Dosierung und Monitoring (Abb. 3)

Die empfohlene Anfangsdosis von Kaliumbromid ist 15 mg/kg 2x tgl., wenn es als Add-on-Therapeutikum eingesetzt wird. Als Monotherapie werden 20 mg/kg 2x tgl. empfohlen. Aufgrund der langen Eliminationshalbwertszeit kann Kaliumbromid auch einmal täglich (vorzugsweise abends) verabreicht werden. Die Aufteilung auf zwei Gaben täglich kann aber gastrointestinales Irritationen vorbeugen, insbesondere wenn die Verabreichung gemeinsam mit dem Futter erfolgt. Darüber hinaus

mildert eine Aufteilung auf zwei Gaben auch starke sedative Effekte (s. Abb. 3).

Im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Phenobarbital liegt der therapeutische Bereich des Kaliumbromidserumspiegels zwischen 1000 und 2000 mg/l, bei einer Kaliumbromid-Monotherapie zwischen 2000 und 3000 mg/l.

Ein komplettes Blutbild und ein biochemisches Profil (einschließlich Cholesterin und Triglyceriden) sollten vor Beginn der Kaliumbromid-Behandlung und dann periodisch alle sechs Monate während der Therapie wiederholt werden. Die Kaliumbromidserumwerte sollten drei Monate nach Therapiebeginn gemessen werden. Auf lange Sicht sollten die Kaliumbromidserumwerte bei Hunden mit adäquater Anfallskontrolle alle sechs Monate kontrolliert werden. Wenn der Hund in Remission ist oder keine Anfälle zeigt, ist eine wiederholte Kontrolle alle zwölf Monate empfehlenswert.

Loading von Kaliumbromid

Wenn ein Hund häufige oder schwere Anfälle hat oder wenn Phenobarbital aufgrund lebensbedrohlicher Nebenwirkungen schnell abgesetzt werden muss, ist eine erhöhte Initialdosis (Loading) erforderlich, um einen Steady State schneller zu erreichen. Das Loading sollte grundsätzlich nach stationärer Aufnahme unter klinischer Beobachtung stattfinden. Zwei Loading-Protokolle werden empfohlen:

- Kaliumbromid 625 mg/kg über 48 Stunden, aufgeteilt in acht oder mehr Dosen
- Kaliumbromid 125 mg/kg täglich, aufgeteilt auf drei oder vier Gaben über fünf Tage; währenddessen sollte man täglich mit dem Halter telefonieren, denn das Loading kann mit Nebenwirkungen verbunden sein

Zu den Nebenwirkungen beim Loading zählen: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Sedation, Ataxie und Hinterhandschwäche sowie Polydipsie, Polyurie und Polyphagie. Wenn Nebenwirkungen auftreten, sollte das Loading abgebrochen werden. In Kombinationstherapie mit Phenobarbital ist das Risiko von Nebenwirkungen höher. Beim Auftreten von Nebenwirkungen sollte die Phenobarbitaldosis um etwa 25 % verringert werden. Einen Monat nach dem Loading sollte der Kaliumbromidserumspiegel gemessen werden.

Dosiserhöhungen können nach den folgenden Formeln B und C berechnet werden:

Formel B: Neue Erhaltungsdosis für Kaliumbromid in der Kombinationstherapie mit Phenobarbital (2000 mg/l – aktueller Kaliumbromidserumspiegel im Steady State) \times 0,02 mg/kg/Tag
Ergebnis zur ursprünglichen Dosis addieren.

Formel C: Neue Erhaltungsdosis von Kaliumbromid bei Monotherapie (2500 mg/l – aktueller Kaliumbromidserumspiegel im Steady State) \times 0,02 mg/kg/Tag
Ergebnis zur ursprünglichen Dosis addieren.

Absetzen von AEs

Für die Beendigung der AE-Therapie gibt es im Wesentlichen zwei Gründe: eine Remission der Anfälle oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen. Im Allgemeinen

muss eine idiopathische Epilepsie lebenslang mit AEs behandelt werden, dennoch kommt es laut Berichten immer wieder zu einer Remission bei Hunden. In klinischen Populationen wurden Remissionsraten von 15–30 % beschrieben.

In einer Studie befanden sich 14 % der Hunde unter Phenobarbital in Remission. Kastrierte Hündinnen, die keine Anfallscluster gezeigt haben und bei Krankheitsbeginn älter waren, hatten eine bessere Chance, in Remission zu kommen (Packer et al., 2014). In einer anderen Studie konnten beim Border Collie Remissionsraten von 18 %, unabhängig von der Schwere der Erkrankung, festgestellt werden (Hülsmeier et al., 2010).

Die Entscheidung, das AE auszuschleichen, sollte von Fall zu Fall getroffen werden. In jedem Fall sollte der Hund ein bis zwei Jahre anfallsfrei gewesen sein. Die besten Chancen haben im Allgemeinen Tiere ohne strukturelle Gehirnveränderungen, einer kurzen Dauer der Epilepsie, wenigen Anfällen vor der pharmakologischen Kontrolle und einer AE-Monotherapie.

Es gibt nur wenige Daten über Risikofaktoren, die bei Hunden Rückfälle begünstigen. Der Besitzer muss jedoch darüber aufgeklärt werden, dass es nach dem Absetzen der Medikamente jederzeit wieder zu Anfällen kommen kann.

Um Entzugsanfällen oder einem Status epilepticus vorzubeugen, sollte die Dosis in monatlichen Schritten um 20 % reduziert werden.

Bei seltenen lebensbedrohlichen Nebenwirkungen ist ein Absetzen der AEs in weniger als 24 Stunden nötig. In diesen Fällen sollte sofort mit dem Loading eines alternativen AEs begonnen werden, um wirksame Serumspiegel vor dem Abfall der Phenobarbital-Konzentration zu erreichen. Ein Loading mit Kaliumbromid oder Levetiracetam ist möglich. Wenn die Leberfunktion normal ist, kann man auch Imepitoin oder Zonisamid in der empfohlenen oralen Anfangsdosis beginnen.

Aufklärung des Tierbesitzers

Für ein erfolgreiches Management eines epileptischen Haustieres ist die sorgfältige Aufklärung des Tierbesitzers unerlässlich; dabei sollten folgende Punkte eingehend besprochen werden:

- Die Krankheit des Tieres kann das Leben und den Alltag der Besitzer erheblich beeinflussen. Es kann beispielsweise zum Problem werden, den Hund alleine zu lassen oder mit auf Reisen zu nehmen.
- Die Besitzer können Angst vor krankheitsbedingten Verhaltensänderungen haben.
- In der Regel muss ein epileptischer Hund lebenslang mit AEs behandelt werden.
- Die Ziele der AE-Therapie müssen erläutert werden, insbesondere, dass eine völlige Anfallsfreiheit nicht immer erreicht werden kann.
- Die Bedeutung einer regelmäßigen und pünktlichen Verabreichung der AEs.
- Dosisänderungen und -anpassungen dürfen nur nach Rücksprache mit dem Tierarzt vorgenommen werden.
- Ein plötzliches Absetzen der AEs kann Entzugsanfälle zur Folge haben.
- Die möglichen Nebenwirkungen der AE-Therapie.
- Das Führen eines detaillierten Anfallstagebuches.
- Die Bedeutung regelmäßiger Check-ups, um die Konzentrationen der AEs im Serum, AE-Blutkonzentra-

tionen,, sowie Blutbild und biochemisches Profil zu überwachen.

- Die Notwendigkeit, die Behandlung zu modulieren, um eine optimale Anfallskontrolle zu erreichen.
- Die Möglichkeit, dass sich ein Status epilepticus oder Clusteranfälle ereignen, und die Verabreichung von zusätzlichen AEs in diesen Fällen.
- Die voraussichtlichen Kosten der Behandlung.
- Die Möglichkeit von Arzneimittel-Wechselwirkungen, wenn AEs oder andere Medikamente zusätzlich gegeben werden.
- Die Tatsache, dass Futtermittel (z. B. über den Salzgehalt) sowie Durchfall und Erbrechen die orale Bioverfügbarkeit von AEs beeinträchtigen können. Das Futter sollte konstant zusammengesetzt sein und Änderungen sollten nur allmählich durchgeführt werden. Bei gastrointestinalen Symptomen ist tierärztlicher Rat einzuholen.

Danksagung

Herzlichen Dank an Frau Barbara Welsch, medscript, München, für die Erstellung des deutschen Artikels auf Grundlage folgender Originalpublikationen:

- International Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal (2015): Medical treatment of canine epilepsy in Europe (Chaired by Drs. Sofie Bhatti and Luisa De Risio). <http://doi.org/10.1186/s12917-015-0464-z>.
- International Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal (2015): Outcome of therapeutic interventions in canine and feline epilepsy (Chaired by Profs. Heidrun Potschka and Andrea Fischer). <http://doi.org/10.1186/s12917-015-0465-y>.

Der vorliegende Artikel ist der dritte in einer dreiteiligen Serie mit Zusammenfassungen der aktuellen IVETF Consensus Statements zur Klassifikation, Diagnostik und Therapie der caninen Epilepsie.

Conflict of interest

Dieser Artikel wurde mit freundlicher Unterstützung der Firma Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH verfasst. Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt bei den Autoren.

Literatur

- Boothe DM, Dewey C, Carpenter DM (2012):** Comparison of phenobarbital with bromide as a first-choice antiepileptic drug for treatment of epilepsy in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 240: 1073–1083.
- Hülsmeier V, Zimmermann R, Brauer C, Sauter-Louis C, Fischer A (2010):** Epilepsy in Border Collies: clinical manifestation, outcome, and mode of inheritance. *J Vet Intern Med* 24: 171–178.
- International Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal (2015):** Medical treatment of canine epilepsy in Europe (Chaired by Drs. Sofie Bhatti and Luisa De Risio). <http://doi.org/10.1186/s12917-015-0464-z>.
- International Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal (2015):** Outcome of therapeutic interventions in canine and feline epilepsy (Chaired by Profs. Heidrun Potschka and Andrea Fischer). <http://doi.org/10.1186/s12917-015-0465-y>.
- Löscher W, Potschka H, Rieck S, Tipold A, Rundfeldt C (2004):** Anticonvulsant efficacy of the low-affinity partial benzodiazepine receptor agonist ELB 138 in a dog seizure model and in epileptic dogs with spontaneously recurrent seizures. *Epilepsia* 45: 1228–1239.
- Packer RM, Shihab NK, Torres BB, Volk HA (2014):** Clinical risk factors associated with anti-epileptic drug responsiveness in canine epilepsy. *PLoS One* 25: 9.
- Podell M, Volk HA, Berendt M, Löscher W, Muñana K, Patterson EE, Platt SR (2016):** 2015 ACVIM Small Animal Consensus Statement on Seizure Management in Dogs. *J Vet Intern Med* 30: 477–490.
- Rieck S, Rundfeldt C, Tipold A (2006):** Anticonvulsant activity and tolerance of ELB138 in dogs with epilepsy: a clinical pilot study. *Vet J* 172: 86–95.
- Tipold A, Keefe TJ, Löscher W, Rundfeldt C, de Vries F (2015):** Clinical efficacy and safety of imepitoin in comparison with phenobarbital for the control of idiopathic epilepsy in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 38: 160–168.

Korrespondenzadresse:

Barbara Welsch
medscript
Höhenstadter Straße 27
81671 München
welsch@medscript.de

Verkäufe



VET-GROOM®
Herstellung – Service – Vertrieb

- OP- und Behandlungstische
- Zahnbehandlungstische
- Boxenkombinationen / Käfige

Eilenburger Str. 3, 04808 Nischwitz Tel.: 03425-929369
Fax: 03425-819946 www.vet-groom.de / vet-groom@t-online.de

Anzeigen wirken!

Praxiswagen einrichten?

www.autoapotheke.de
Neuer Internetauftritt:
Online-Beratung, Ausbaubeispiele

Hammerpreise

Von Aesculap : HF Chirurgiegerät 350 Watt
+ umfangreiches Zubehör 700.- €,
Elan Bohr-/ Sägensysteme ab 2000.- €,
Neu : Akkulan Bohr-/ Sägesystem ab 3200 €;
Isofluran Narkosegeräte von Dräger ab
1500.- €, Dräger Ersatzteile,
Instrumentarium u.v. m. von Tierärztkollegen
01712494354
www.med-vet-outlet.de