

Het gebruik van bromide als anti-epilepticum bij de hond

Paul J. J. Mandigers

Tijdschrift voor Diergeneeskunde

138 (2); 2014; 42-44

Dr. P.J.J. Mandigers, dierenarts-specialist Interne Geneeskunde. Europees Veterinair Specialist Neurologie (diplomate ECVN). Departement Geneeskunde van Gezelschapsdieren (Universiteit Utrecht), Yalelaan 108, 3584 CM Utrecht, Nederland
E-mail: p.j.j.mandigers@uu.nl

Samenvatting

Bromide wordt vanaf de jaren '80 van de vorige eeuw met succes gebruikt bij de hond als anti-epilepticum. Hoewel veel gebruikt in de veterinaire praktijk, zijn veel wetenswaardigheden, nodig voor een effectieve behandeling, onbekend. Dit overzichtsartikel gaat in op de ontdekking van bromide als anti-epilepticum, de effectiviteit bij de hond, het juiste gebruik en diverse valkuilen.

Summary

Bromide is successfully used as an anti-epileptic in dogs as of the eighties of the last century. Although commonly used in veterinary practice, many details, necessary for an effective use, are unknown. This review covers the discovery of bromide as anti-epileptic, the efficacy in the dog, its correct use and the pitfalls of its use.

Inleiding

Hoewel bromide bij de mens al gebruikt werd vanaf 1850 duurde het tot pakweg 1980 voordat ook de veterinaire wereld het gebruik als anti-epilepticum ontdekte. Voor die tijd werd, met redelijk succes, het barbituraat fenobarbital gebruikt als anti-epilepticum bij de hond en kat (23). Ongeveer 70% van alle honden reageert goed op fenobarbital (5, 23). De resterende groep van ongeveer 30% wordt refractair genoemd, hetgeen betekent dat de therapie faalt. Omdat primidone, wat in het lichaam omgezet wordt in fenobarbital, geen alternatief was voor deze groep, werd, rond 1990 door prof. Schwartz-Porsche, bromide geïntroduceerd (21, 23).

Inmiddels is bromide, ondanks al zijn nadelen, in Amerika het eerste keuze, en in Europa het tweede keuze middel voor de behandeling van epilepsie bij de hond (3). Ondanks de populariteit zijn veel van de diverse 'ins en outs' in de praktijk onbekend. Een mogelijke

verklaring kan zijn dat bromide vaak verkocht als het zout kaliumbromide, gepositioneerd wordt als een voederadditief en als zodanig een bijsluiter ontbreekt. Dit overzichtsartikel gaat in op de ontdekking van bromide als anti-epilepticum, de effectiviteit bij de hond (en kat), het juiste gebruik en diverse valkuilen bij het gebruik.

De ontdekking van bromide als anti-epilepticum

Bromide is het eerste anti-epilepticum wat gebruikt werd bij de mens. De anti-epileptische eigenschap van bromide werd, bij toeval, ontdekt door Locock in 1857 (9). Locock, directeur van een psychiatrische instelling, had vernomen dat bromide een omkeerbare seksuele impotentie veroorzaakte. Mensen met psychiatrische stoornissen, waartoe destijds epilepsie toe behoorde, werden opgenomen in een gesloten instelling. Om geboorte aanwas in de gemengde afdelingen te voorkomen werden vrouwen behandeld met bromide (16). In die tijd dacht men ook dat de epilepsie die bij vrouwen gezien veroorzaakt werd door de menstruatie. Deze epilepsie werd dan ook 'hysterische epilepsie' (9). Hysterie is afgeleid van het Griekse woord hystera wat baarmoeder betekent. Toen bleek dat de met bromide behandelde patiënten een wezenlijke aanvalsreductie lieten zien versterkte dit Locock zijn geloof dat het hier om een 'hysterische epilepsie' ging. Hij dacht, geheel ten onrechte, niet dat het bromide zelf een direct effect had (9, 16). Maar liefst 14 van de 15 behandelde patiënten hadden een goede aanvalsreductie. Het was de arts Radcliff die, in 1860, het directe verband legde en het gebruikte voor patiënten met epilepsie (18). Toch nam het gebruik nog geen vogelvlucht. Tien jaar later klaagde de arts Horace Evans, via een ingezonden brief naar het American Journal of Medical Science, over het spaarzame gebruik van het zo

effectieve bromide (6). Of dit de trigger was is onduidelijk maar daarna werd bromide een zeer veel gebruikt en effectief middel voor de behandeling van epilepsie bij de mens tot aan pakweg 1910. Rond 1910 begon men de belangstelling voor bromide weer te verliezen. Friedlander (2000) geeft hiervoor twee belangrijke redenen: 1) De behandeling van patiënten met epilepsie werd steeds meer in gespecialiseerde klinieken uitgevoerd. Hierbij lag het accent meer op het omgaan met stress, een juiste voeding en hygiëne. 2) bromide had erg veel bijwerkingen. Patiënten die behandeld werden met bromide vertoonden een beeld van mentale afstomping, apathie en huidproblemen (6). Een auteur verklaarde zelfs dat bromide meestal meer kwaad deed dan goed (25). Deze groeiende ontevredenheid werd waarschijnlijk veroorzaakt door dat bij de meeste patiënten serieuze bijwerkingen optraden. Dit was waarschijnlijk te wijten aan het feit dat men een dusdanige dosis voorschreef dat de patiënten een bromide intoxicatie (bromisme) kregen. Voeg daaraan toe dat veel patiënten niet goed werden gemonitord door de behandelende artsen (6). Toen in 1912, fenobarbital werd geïntroduceerd werd bromide zeer snel vervangen door deze nieuwe medicatie. Fenobarbital had veel minder bijwerkingen en werd geacht veel effectiever te zijn (6). Toch verdween de bromide therapie niet helemaal uit de humane geneeskunde. In 1930 werd het mogelijk om de bromide spiegel te meten en ontdekte men het belang van een zoutarm, dan wel zoutstabiel, dieet (15). Ervaren artsen wisten het middel dan ook met succes te gebruiken zonder de grote nadelen. Heden ten dage is de rol van bromide in de humane geneeskunde echter zeer bescheiden. Er zijn vele, veel effectievere moderne middelen met een beperkt bijwerkingsprofiel. Bromide wordt nu nog hooguit voor refractaire epilepsie in voornamelijk pediatrische gevallen gebruikt (13, 14, 32).

De effectiviteit bij de hond

Schwartz-Porsche en Jurgens (1991) waren de eerste die de effectiviteit van bromide bestudeerden. Bij 22 honden die niet reageerden op fenobarbital dan wel primidon werd bromide aan de medicatie toegevoegd. Vier honden (18%) werden aanvalsvrij, 7 (32%) hadden een reductie van minimaal 50%. Slechts 6 honden (27%) reageerden totaal niet (21). Podell en Fenner (1993) voerden een vergelijkbaar onderzoek uit bij 23 honden. Ongeveer een kwart van deze groep werd aanvalsvrij. Ruim 83% had een

aanvalsreductie van minimaal 50% (17). Trepanier et al. (1998) keek retrospectief naar een groep van 122 honden. Ook zij zagen een aanvalsreductie van minimaal 50% bij 72% van de honden (30). Mede dankzij deze studies nam de veterinaire belangstelling voor bromide snel toe en inmiddels is bromide in Amerika een eerste keuzemiddel voor de behandeling van epilepsie bij de hond (3).

Werkingsmechanisme

Bromide heeft hoogstwaarschijnlijk een brede anti-epileptische activiteit. Via het remmen van de membraan prikkelbaarheid laat het de gamma-amino butyric acid (GABA)-erge inhibitie toenemen (11). Alle barbituraten en benzodiazepines doen dit ook door direct op de GABA receptor in te werken. Daarnaast zou bromide een hyperpolarisatie plaats laten vinden via GABA geactiveerde chloride kanalen (26). In tegenstelling tot de barbituraten, benzodiazepines en het recent geïntroduceerde imepitoïne¹ grijpt bromide niet rechtstreeks aan op een receptor hetgeen dus inhoudt dat het echt een toevoeging is op de therapie (26).

Kinetiek

Bromide behoort samen met chloor, fluor en jodium tot de zogenaamde halogenen. Bromide wordt in de regel toegediend in de vorm van het zout kaliumbromide of natriumbromide. Het bromide ion wordt gemakkelijk geabsorbeerd in de darmen. De bioavalabiliteit is ongeveer 46% en heeft een C_{max} na 90 minuten (28). Ten opzicht van producten zoals fenobarbital en fenytoïne is bromide niet hepatotoxisch (31). De uitscheiding van bromide vindt glomerular plaats. Na deze uitscheiding vindt een forse tubulaire re-absorptie plaats (15). Dit verklaart gelijk waarom bromide een zeer lange halfwaardetijd heeft. Deze wordt geschat op 25 (21) tot ruim 46 dagen (28). Bij de kat is de halfwaardetijd ongeveer 11 dagen (1). Wanneer bromide wordt gegeven vervangen we een deel van de in het lichaam aanwezige chloor ionen door de bromide ionen. En gelijk de lange excretie duurt het dus lang voordat een steady state is opgebouwd. De schatting is dat het 4 tot 5 maal de halfwaardetijd duurt voordat een steady state is bereikt (20). Dit betekent dat bij honden een steady state alleen kan worden bereikt na minimaal 100 tot 125 dagen. Een recent onderzoek bracht echter aan het licht dat na 6 weken (42 dagen) er reeds een eerste plateau bereikt wordt. De spiegel blijft na deze 6 weken wel stijgen maar

¹ Pexion®. Bhoeringer-Ingelheim BV, Alkmaar

de voornaamste stijging vindt de eerste 6 weken plaats (8).

Dosis en therapeutische spiegels

Wanneer bromide toegevoegd wordt aan een bestaande medicatie (bijvoorbeeld fenobarbital of fenytoïne) is de aanbevolen dagelijkse dosis 20 tot 40 mg/kg (4, 17, 21, 30). Wanneer uitsluitend bromide gegeven wordt is de geadviseerde dosis hoger: 50 mg/kg. Gezien de lange halfwaardetijd is er geen noodzaak om het zout tweemaal daags te geven. Sterker nog, afgezien van het nastreven van therapietrouwheid van de eigenaar is er verder geen noodzaak het product steeds op dezelfde tijd van de dag te geven (10). In Nederland wordt standaard kaliumbromide aangeboden² maar het is ook mogelijk om natriumbromide te geven. De dagelijkse dosis daarvan is bij monotherapie 21-42 mg/kg en wanneer het aan een bestaande medicatie wordt toegevoegd 21 mg/kg (4, 28). Hoewel de auteur van dit artikel het gebruik bij de kat ontraad in verband met de serieuze bijwerkingen die kunnen optreden (50% ontwikkeld een reversibele eosinofiele bronchitis/pneumonitis) (3) is een dosis beschreven van 30 mg/kg waarmee effectieve spiegels worden opgebouwd (1). Therapeutische spiegels zijn ontleend aan de verschillende studies die zijn uitgevoerd. Deze cijfers moeten niet als absolute waarheid gezien worden. Het is mogelijk dat een hond een laag normale spiegel heeft en uitstekend gereguleerd is maar het is ook mogelijk dat een hond met een te hoge spiegel uitstekend functioneert zonder bijwerkingen. Wanneer bromide toegevoegd wordt aan een bestaande medicatie dan wordt als spiegel aangehouden 700 tot 2000 mg/l (21, 22). Vergelijkbare waarden werden gevonden in de retrospectieve studie van Trepanier et al. (1998): 810 tot 2400 mg/l wanneer het toegevoegd wordt en 800 tot 3000 mg/l wanneer het gegeven wordt als monotherapie. Vergelijkbare waarden zijn ook waargenomen door de auteur van dit artikel (10).

Loading dose

Omdat de halfwaardetijd van bromide zo extreem lang is wordt, bij patienten waar die noodzaak er is, soms een loading dose protocol gebruikt. In een of enkele dagen wordt dan een 10-voudige dosis bromide gegeven. Dewey (2003) beschrijft een protocol waarbij in 24 uur verdeeld in porties van 100 mg/kg 400

tot 600 mg/kg kaliumbromide wordt toegediend. De auteur van dit artikel gebruikt een dosis van 5x de normale dosis verdeeld over 3 dagen. In alle gevallen wordt aangeraden de hond op te nemen voor regelmatige controles en het protocol te stoppen zodra de hond maagdarmproblemen laat zien of andere bijwerkingen. Nadat het protocol is afgerond vervolgt men met de gewenste (normale) dosis.

De bromide meting

Bromide is net als chloor een halogeen. De meeste laboratoriumapparatuur kan geen onderscheid maken tussen chloor en broom. De enige gevalideerde methode is een good-chloride methode (19, 28). Deze bepaling levert betrouwbare resultaten op mits juist uitgevoerd (10).

Interacties met andere anti-epileptica en voeding

Er zijn geen bekende interacties met andere anti-epileptica. De enige belangrijke interactie is die met het chloride ion. Hoewel het bromide ion vrijelijk de glomerulaire membraan passeert wordt het grotendeels weer door de tubulus, gebruikmakend van de chloride kanalen, geresorbeerd (15, 31). De eliminatie van bromide neemt dramatisch toe wanneer de hoeveelheid chloride ionen in de pre-urine stijgt. Dit verklaart hoogstwaarschijnlijk ook het verschil in de halfwaardetijd die door Schwartz-Porsche et al (1991) en Trepanier et al (1995) zijn beschreven. Trepanier et al (1995) gebruikte een dieet met 0.4% NaCl terwijl de honden van Schwartz-Porsche op een normaal commercieel dieet stonden met waarschijnlijk een dubbel zout gehalte. De hoeveelheid NaCl die in het dieet zit beïnvloed dus de halfwaardetijd. Hoe meer chloride in het dieet zit, hoe sneller de eliminatie van het bromide (29). Dit heeft voor de therapie wezenlijke consequenties. Eigenaren kunnen het beste het dieet gedurende de behandeling niet meer wijzigen. Ook is het incidenteel geven van zoute snacks niet raadzaam. En evenmin is het raadzaam om met een hond die bromide krijgt een dagje naar zee te gaan. Zelfs het wonen aan zee betekent dat een hond die bromide krijgt hogere dosis bromide moet krijgen in vergelijking tot een hond die in de Nederlandse binnenlanden woont (8). Zelfs strooizout kan de spiegel, wanneer dit zout door de hond wordt opgelikt, wezenlijk laten dalen (10). Een perfect ingestelde en gereguleerde hond kan dus na een zee bezoek, een andere maaltijd of zoutere maaltijd ineens aanvallen krijgen (10, 24).

² Epikal, 300 mg kaliumbromide. Wordt verkocht als voederadditief door AST & Libromide, 325 mg kaliumbromide. Geregistreerd als geneesmiddel. Dechra.

Een keerzijde van deze wetenschap is echter ook dat wanneer een hond nierfalen ontwikkeld dit de spiegel van het bromide ion tot gevaarlijke hoogtes kan laten stijgen. Hoewel er dus geen noodzaak is om de leverfunctie te monitoren kan het raadzaam zijn de nierfunctie, die overigens niet door het bromide wordt aangetast, (half)jaarlijks te monitoren (10, 12).

Toxiciteit van bromide

Hoewel bromide een goed werkzaam product is heeft het ook een keerzijde. De belangrijkste bijwerkingen, zelfs bij normaal gebruik, zijn polydipsie, polyurie, polyfagie, braken, sedatie en het matter worden of juist hyperactief (10, 17, 21, 30). Wanneer men een te hoge dosis bromide geeft kan bromisme optreden. Hierbij is de spiegel, in de regel, hoger dan 2000 mg/l (bij combinatie therapie) tot 3000 mg/l (bij monotherapie). Bromisme kan zich uiten in ataxie, parese posterior, stupor (2, 27). In de meer ernstige gevallen van bromisme kan zelfs een steriele panniculitis optreden (33). Gaskill et al (2000) vonden in een retrospectieve studie dat 10% van de honden die werden behandeld met de combinatie bromide en fenobarbital aanwijzingen voor een pancreatitis. In de groep van honden die alleen fenobarbital kregen was de incidentie slechts 0,3% (7). De vraag is echter wel wanneer we moeten spreken van bromisme. De meeste auteurs hanteren als grens, bij combinatietherapie, 2000 mg/l. Echter het is de waarneming van de auteur van dit artikel dat bromisme zelden ook bij lagere waarden kan optreden en dat sommige honden zonder probleem, ook bij combinatie therapie, waarden tegen de 3000 mg/l kunnen verdragen (10). Het blijft in deze afstemmen op de individuele patiënt. Wanneer verschijnselen van bromisme optreden is het advies om eerst bloed af te nemen voor een betrouwbare spiegel en daarna de bromide spiegel te verlagen door het oraal toedienen van NaCl of per infuus. Hierbij dient wel rekening gehouden te worden met de dosis zout die men toedient. Indien we uit gaan van een verdelingsvolume van ongeveer 0.45 l/kg en een spiegel van 2000 mg/l dan is de hoeveelheid bromide per kg 900 mg. Wanneer we een hond van 25 kg, met in totaal 22,5 gram bromide, 5 gram zout geven, daalt bij benadering de bromide spiegel met 10% (28). Deze daling kan in individuele gevallen epileptiforme aanvallen introduceren.

Tot slot:

Bromide is een effectief product waarmee we honden met epilepsie vaak succesvol kunnen behandelen. Er zitten echter haken en ogen

aan het product die, mits we er rekening mee houden, geen enkele probleem hoeven te zijn.

Met dank aan:

Dr. Niklas Bergknut voor het kritisch doornemen van dit artikel.

Literatuur

1. Boothe DM, George KL, Couch P. Disposition and clinical use of bromide in cats. *J Am Vet Med Assoc.* 2002;221(8):1131-35.
2. Carney MW. Five cases of bromism. *Lancet.* 1971;2(7723):523-24.
3. Dewey CW. *A Practical Guide to Canine and Feline Neurology*; Blackwell; 2003.
4. Dewey CW. Anticonvulsant therapy in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2006;36(5):1107-27, vii. Epub 2006/09/21.
5. Farnbach GC. Serum concentrations and efficacy of phenytoin, phenobarbital, and primidone in canine epilepsy. *J Am Vet Med Assoc.* 1984;184(9):1117-20. Epub 1984/05/01.
6. Friedlander WJ. The rise and fall of bromide therapy in epilepsy. *Arch Neurol.* 2000;57(12):1782-85.
7. Gaskill CL, Cribb AE. Pancreatitis associated with potassium bromide/phenobarbital combination therapy in epileptic dogs. *Can Vet J.* 2000;41(7):555-58.
8. Schuurmans J, Broek, J van den, Mandigers PJJ. Correlation for Bromide Dose, Serum Level, place and time. Annual congress European Society of Veterinary Neurology; 2012; Ghent Belgium.
9. Locock C. Treatment of hysterical epilepsy in Women. *Medical Times (Lancet).* 1857;1:527-28.
10. Mandigers PJJ. Bromide treatment in epilepsy. Annual congress European College of Veterinary Internal Medicine – Companion Animals; 2008; Ghent Belgium
11. Meierkord H, Grunig F, Gutschmidt U, Gutierrez R, Pfeiffer M, Draguhn A, Bruckner C, Heinemann U. Sodium bromide: effects on different patterns of epileptiform activity, extracellular pH changes and GABAergic inhibition. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2000;361(1):25-32.
12. Nichols ES, Trepanier LA, Linn K. Bromide toxicosis secondary to renal insufficiency in an epileptic dog. *J Am Vet Med Assoc.* 1996;208(2):231-33.
13. Oguni H, Hayashi K, Oguni M, Mukahira A, Uehara T, Fukuyama Y, Umezu R, Izumi T, Hara M. Treatment of severe myoclonic epilepsy in infants with bromide and its borderline variant. *Epilepsia.* 1994;35(6):1140-45.
14. Okuda K, Yasuhara A, Kamei A, Araki A, Kitamura N, Kobayashi Y. Successful control with bromide of two patients with malignant migrating partial seizures in infancy. *Brain Dev.* 2000;22(1):56-59.
15. Palmer JWC, H.T. The elimination of bromides from the bloodstream. *Journal of Biological Chemistry.* 1933;99:435-44.
16. Pearce JM. Bromide, the first effective antiepileptic agent. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;72(3):412.
17. Podell M, Fenner WR. Bromide therapy in refractory canine idiopathic epilepsy. *J Vet Intern Med.* 1993;7(5):318-27.
18. Radcliff CB. Gulstonian lectures for 1860 on the theory and therapeutics of convulsive diseases, especially epilepsy. *Lancet.* 1860;1:614-18.
19. Rossmesl JH, Jr., Zimmerman K, Inzana KD, Higgins MA. Assessment of the use of plasma and serum chloride concentrations as indirect predictors of serum bromide concentrations in dogs with idiopathic epilepsy. *Vet Clin Pathol.* 2006;35(4):426-33.

20. Rowland MT, T.N. Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1989.
21. Schwartz-Porsche D, Jurgens U. [Effectiveness of bromide in therapy resistant epilepsy of dogs]. Tierarztl Prax. 1991;19(4):395-401.
22. Schwartz-Porsche D, Jurgens U, May TW, editors. Pharmacokinetics of bromide and bromide therapy in canine epilepsy. Annual symposium of the European Society of Veterinary Neurology; 1990.
23. Schwartz-Porsche D, Loscher W, Frey HH. Therapeutic efficacy of phenobarbital and primidone in canine epilepsy: a comparison. J Vet Pharmacol Ther. 1985;8(2):113-9. Epub 1985/06/01.
24. Shaw N, Trepanier LA, Center SA, Garland S. High dietary chloride content associated with loss of therapeutic serum bromide concentrations in an epileptic dog. J Am Vet Med Assoc. 1996;208(2):234-36.
25. Spratling W. The abuse of bromides in epilepsy. Medical Record. 1905;68:376-77.
26. Suzuki S, Kawakami K, Nakamura F, Nishimura S, Yagi K, Seino M. Bromide, in the therapeutic concentration, enhances GABA-activated currents in cultured neurons of rat cerebral cortex. Epilepsy Res. 1994;19(2):89-97. Epub 1994/10/01.
27. Trepanier LA. Bromism. J Am Vet Med Assoc. 1992;201(12):1820.
28. Trepanier LA, Babish JG. Pharmacokinetic properties of bromide in dogs after the intravenous and oral administration of single doses. Res Vet Sci. 1995;58(3):248-51. Epub 1995/05/01.
29. Trepanier LA, Babish JG. Effect of dietary chloride content on the elimination of bromide by dogs. Res Vet Sci. 1995;58(3):252-5. Epub 1995/05/01.
30. Trepanier LA, Van Schoick A, Schwark WS, Carrillo J. Therapeutic serum drug concentrations in epileptic dogs treated with potassium bromide alone or in combination with other anticonvulsants: 122 cases (1992-1996). J Am Vet Med Assoc. 1998;213(10):1449-53.
31. Woodbury DM & Pippenger C.F. Other antiepileptic drugs, bromides. In: Antiepileptic Drugs. Eds. D.M. Woodbury JK Pentry and CE Pippenger. New York: Raven Press; 1982.
32. Woody RC. Bromide therapy for pediatric seizure disorder intractable to other antiepileptic drugs. J Child Neurol. 1990;5(1):65-67.
33. Yohn SE, Morrison WB, Sharp PE. Bromide toxicosis (bromism) in a dog treated with potassium bromide for refractory seizures. J Am Vet Med Assoc. 1992;201(3):468-70.