

Epilepsie bij de hond

Deel 2: de Behandeling

LISETTE OVERDUIN¹ EN PAUL J.J. MANDIGERS^{2,3}

Verklaring

Dit artikel is mede tot stand gekomen dankzij de ondersteuning van Boehringer Ingelheim.

Behandeling

In dit deel van het artikel bespreken we de behandeling van epileptiforme aanvallen zonder in te gaan op een eventueel onderliggende oorzaak. Dit deel is van toepassing op de groep honden met 'echte' epilepsie. Bij 'valse' epilepsie is het vaak niet zinvol een anti-epilepticum als behandeling in te zetten of is het anti-epilepticum ondersteunend aan een andere behandeling of aanpak.

De uitgangssituatie inschatten

Voordat met een behandeling wordt gestart, is het goed inschatten van de uitgangssituatie belangrijk:

- Wat is het interval tussen de aanvallen die tot nu toe gezien zijn?
- Is er sprake van genetische epilepsie bij een ras waarvan we weten dat de vorm ernstig is en mogelijk therapieresistent?
- Zijn er andere aandoeningen aanwezig die gebruik van bepaalde medicatie onmogelijk, of ongewenst maken?

Doelen stellen

Neem daarnaast de tijd om met de eigenaren de verwachting van de behandeling door te spreken. Veel mensen denken dat een kuurtje tabletten de aandoening kan genezen, ook al hebben ze misschien al informatie (via internet, of artikelen) tot zich genomen waaruit anders blijkt. Belangrijk voor ons als dierenartsen is te weten dat het moment van starten van de behandeling en het doel dat we ons moeten stellen, de laatste jaren aangepast is. In principe hoort ons doel te zijn de patiënt vrij van aanvallen te krijgen. In 60 tot 70 procent van de gevallen kunnen we in de eerstelijns praktijk met anti-epileptica de aanvallen goed onderdrukken. Het is zeker goed te streven naar een situatie waarin de patiënt helemaal vrij is van aanvallen. Er blijft echter een groep patiënten over die therapieresistentie vertoont en waarbij het veel lastiger is een concreet doel te formuleren en te bereiken.

Agressief aanpakken

Tegenwoordig adviseren we een veel agressievere aanpak dan vroeger, omdat we weten dat een grote groep honden in principe helemaal vrij te krijgen moet zijn van aanvallen. In bepaalde oudere literatuur kun je nog het advies terugvinden om pas te starten met behandelen als er tussen twee aanvallen een interval zit van bijvoorbeeld zes weken (16). Dit inmiddels achterhaalde advies wordt in de praktijk nog vaak gebruikt. Op dit moment is het advies van de meeste veterinaire neurologen om met medicatie te starten wanneer er twee aanvallen gezien zijn met een interval van zes maanden of minder. Sommige humane auteurs propageren een vroege aanpak die sommige veterinaire neurologen ook onderschrijven, waarbij ongeacht het interval bij de tweede aanval al wordt gestart (17, 18). Daarnaast is het advies na het optreden van een status epilepticus of na clusteraanvallen direct te starten met medicatie.

¹ Lisette Overduin. DVM, PhD, Dip ECVIM-CA. Veterinaire Specialisten Oisterwijk, l.overduin@veterinarespecialisten.nl.

² Paul Mandigers. DVM, PhD, Dip ECVN. Universiteitskliniek voor Gezelschapsdieren Utrecht, afdeling neurologie & Veterinaire Specialisten Centrum "De Wagenrenk" p.j.j.mandigers@uu.nl.

³ Lid van de International Veterinary Taskforce Against Epilepsy in Dogs and Cats. Chair: Prof. dr. H. Volk, RVC, London, United Kingdom.

Risicorassen met therapieresistente epilepsie worden in de regel nog agressiever behandeld. Al bij een eerste aanval wordt gestart met een behandeling en wordt de situatie aan de hand van het verloop van het ziektebeeld geëvalueerd. Bij secundaire vormen van epilepsie kan vroeg behandelen een extra voordeel hebben, zoals na ernstig hersentrauma waarbij de behandeling nog een positieve invloed kan hebben op de epileptogenese.

Realistische doelen

Er zijn natuurlijk patiënten waarbij 'vrij van aanvallen' geen realistisch doel is. Bij die patiënten streven wij naar een reductie in aanvallen van 50 procent ten opzichte van de periode vóór de start of vóór een aanpassing van de medicatie. Maar deze reductie moet wel praktisch worden bekeken. Het verlengen van het interval zonder aanvallen van bijvoorbeeld zeven naar tien dagen is voor eigenaren amper een significante verandering. Waar je in deze situatie bij geneesmiddelenonderzoek spreekt van een 'responder', moet je in de praktijk afvragen of je hier wel een klinisch geslaagde behandeling hebt ingesteld. In gevallen waarbij het niet lukt de hond helemaal vrij van aanvallen te krijgen, maar de situatie niet zo somber is als bij de ernstige therapieresistenties, streven we naar een periode van tenminste drie maanden tussen de aanvallen (19). In de praktijk moeten wij bij iedere patiënt bekijken of de vermindering van de aanvallen die we bereiken substantieel genoeg is: kan je van een succes spreken, of kan er met aanpassingen nog meer bereikt worden?

Contact met de eigenaar

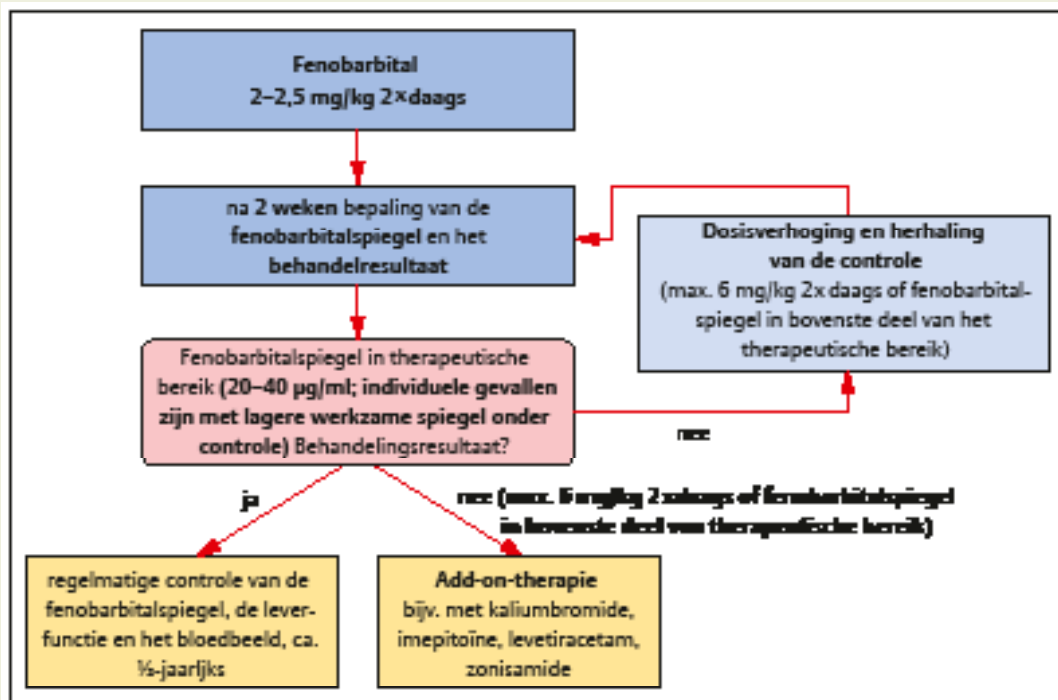
Bij mensen is bekend dat patiënten met een hoge aanvalsfrequentie vaker ongevoelig zijn voor medicijnen (20). Behalve dat de patiënt met een ernstige vorm van de ziekte geboren wordt, krijgt hij daarbij ook nog de farmacoresistentie mee. Een goed voorbeeld van deze koppeling is de al eerder genoemde border collie (21). Helaas beginnen de honden al op jonge leeftijd met aanvallen, clusteren ze vaak gelijk en recidiveren de aanvallen meteen met korte intervallen. De aanvallen zijn bij de border collie ook lastiger onder controle te krijgen met medicijnen. Het is verstandig eigenaren van dit soort rassen op deze dramatische combinatie van factoren te wijzen. Zo wek je geen valse verwachtingen en krijg je optimale medewerking bij het maken van een behandelingsplan. Denk daarbij bijvoorbeeld aan het accepteren van ernstiger bijwerkingen dan gemiddeld.

Mono- of combinatietherapie

Bij iedere hond met epilepsie zal in principe geprobeerd worden te behandelen met één medicijn. Als het lastig is de aanvallen goed onder controle te krijgen, is tegenwoordig door een grotere keuze aan medicatie een combinatietherapie veel gebruikelijker dan monotherapie. Voor de eerstelijns practicus kan het onduidelijk zijn op welk punt overgestapt moet of kan worden van mono- op combinatietherapie. Een eerste stap is met één middel optimale effectiviteit bereiken met zo min mogelijk bijwerkingen. Daarbij zal met het eerste middel geprobeerd worden de maximale, of liever 'optimale', serumspiegel te bereiken, voordat een tweede middel wordt ingezet (22); bij imepitoïne is het niet mogelijk de spiegels te meten. De reden is dat het grootste deel van de werkzame stof intracellulair en niet extracellulair aanwezig is. In een veiligheidsstudie bij gezonde dieren is aangetoond dat bij doseringen tot het vijfvoudige van de maximaal gebruikte klinische dosering geen bijwerkingen optraden. Het is daarvoor op het moment in de praktijk ook niet eens mogelijk om de serumspiegels van imepitoïne te laten bepalen. Bij een behandeling met deze medicatie bouwt men op tot de maximale dosering, alvorens tot combinatietherapie over te gaan. In de praktijk zien wij vaak dat als het eerste middel niet helpt, besloten wordt dit af te bouwen en een nieuw middel toe te voegen, dat daarna als monotherapeutikum gebruikt wordt. Een dergelijke aanpak is alleen wenselijk als het eerste middel teveel bijwerkingen geeft en het in lichte mate afbouwen van dit middel, nadat een tweede middel is toegevoegd, onvoldoende verbetering in het optreden van bijwerkingen geeft. In de meeste gevallen zullen we echter niet overschakelen, maar kiezen voor een combinatietherapie met beide middelen. Soms wordt een middel dat bijwerkingen geeft, te snel afgebouwd, waardoor een doorbraak in de aanvallen kan optreden, of zelfs een status epilepticus. Het gebruik van beschikbare protocollen wordt daarom aangeraden.

Medicatie

Veterinair staan ons tegenwoordig meerdere middelen ter beschikking met ieder hun eigen werkingsprofiel en bijwerkingen. Voor de exacte werkingsmechanismen verwijzen we naar de farmacologische literatuur. In dit artikel beperken we ons tot de klinisch relevante aspecten van de medicaties.



Imepitoïne (Pexion®)

Imepitoïne (23), het nieuwste anti-epilepticum, is sinds anderhalf jaar in Nederland op de markt. Er is al enige ervaring mee opgedaan, zowel in de praktijk als in de onderzoeken die aan de registratie ten grondslag liggen. Het is de enige medicatie die voor honden geregistreerd is en niet ook tegelijkertijd bij mensen wordt ingezet. Het middel is met name doorontwikkeld vanwege de veiligheid en het gunstige bijwerkingsprofiel. De effectiviteit is vergelijkbaar met die van de andere geregistreerde middelen. De bijwerkingen zijn minder ingrijpend en minder opvallend dan die van de andere middelen. De bijsluiter beschrijft het optreden van een toegenomen eetlust. In de ervaring van de auteurs is dit een bijwerking die minder vaak en minder storend optreedt dan bij fenobarbital het geval is. Daarnaast worden de volgende bijwerkingen beschreven die meestal slechts tijdelijk aanwezig zijn: hyperactiviteit, veel drinken en veel plassen, slaperigheid, ataxie, speekselen, braken, diarree, protrusie van de membrana nictitans, overgevoeligheid voor geluiden en problemen met zien. De auteurs zien met name ataxie en parese als bijwerking. Het gaat daarbij in hun geval meestal om patiënten die een combinatietherapie gebruiken waarbij ook de andere middelen aan de bijwerkingen kunnen bijdragen. Anderzijds kan het juist in deze groep moeilijker zijn andere, genoemde bijwerkingen te zien met name wanneer de patiënten

fenobarbital als eerste middel gebruikten en daardoor die bijwerkingen al in enige mate lieten zien. De ataxie en/of parese was meestal bij voortzetten van de therapie van voorbijgaande aard, waarbij soms wel tijdelijk de dosering imepitoïne werd aangepast (bijvoorbeeld naar tweemaal daags 5mg/kg gedurende enkele dagen tot een week).

Een groot voordeel van imepitoïne is dat er geen serumspiegels bepaald hoeven worden. Het bijstellen van de dosering geschiedt op basis van het klinisch beeld (effectiviteit). Bijwerkingen zijn meestal geen beperkende factor in het verhogen tot een maximale dosis. De dosering van imepitoïne is tweemaal daags 10 milligram per kilogram (mg/kg), te verhogen naar maximaal tweemaal daags 30 mg/kg. Of wel of niet verhoogd wordt, bepalen wij alleen op basis van het klinisch beeld (wel of niet aanvallen voldoende onder controle). Imepitoïne werkt snel (de plasma-eliminatiehalfwaardetijd is 1,5 tot 2 uur, na enkele dagen is een stabiele spiegel bereikt). Hierdoor wordt het effect snel zichtbaar en kan de dosering indien noodzakelijk snel worden aangepast. Dit maakt imepitoïne ook uitermate geschikt als start bij ernstige situaties in de hoop daarmee een betere controle over het ziektebeeld te krijgen dan met medicaties die na langere tijd pas goed kunnen worden geëvalueerd/aangepast. Dit kan bijvoorbeeld het geval zijn bij rassen waarbij ernstige aanvallen verwacht worden zodra een eerste aanval of cluster

is vastgesteld. De korte eliminatiehalfwaardetijd maakt ook dat men desgewenst snel kan stoppen. Tipold et al (22) melden dat imepitoïne binnen een periode van twee tot drie weken geleidelijk gestopt kan worden, indien noodzakelijk.

Fenobarbital

Fenobarbital (24) is het best gedocumenteerde anti-epilepticum. Bovendien is dit humaan nog steeds het meest gebruikte anti-epilepticum door haar gebruik in de niet westerse wereld. Dit heeft ook een kostentechnische reden: het is relatief goedkoop. In de niet westerse landen is men redelijk tevreden over het product, rekening houdend met de financiële omstandigheden. In de westerse wereld wordt fenobarbital daarentegen bijna niet meer gebruikt. Niet omdat het middel niet effectief is, maar vanwege de bijwerkingen. Men gebruikt vooral nieuwere medicijnen die minder ernstige bijwerkingen vertonen.

Fenobarbital is een effectief middel voor een grote groep honden, maar er kleven wel nadelen aan in de vorm van te verwachten bijwerkingen: onder andere polydipsie/polyurie, polyfagie, sedatie en obesitas. De doseringen in de literatuur, variëren enigszins, maar een doseringsrange van 2 tot 6 mg/kg/dag dekt het advies in de bekende publicaties goed. Bij de aanvang van een behandeling kan een dergelijke dosis leiden tot een meestal voorbijgaande ataxie en parese, naast de eerder genoemde sedatie. Bij langdurige behandeling, zeker met hogere doseringen, kan sedatie echter een blijvend (en beperkend) symptoom zijn. De serumspiegel mag liggen tussen 20 tot 45 milligram per liter (mg/l). Gebleken is dat de optimale spiegel vermoedelijk tussen 20 tot 25 mg/l ligt (25). Het is de vraag of het bereiken van hogere spiegels zinvol is. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat boven de 35 mg/l meer hepatotoxiciteit optreedt (19). Een eerste serumspiegelcontrole vindt plaats twee tot drie weken na aanvang van de medicatie, waarbij het niet nodig is te kijken naar het tijdstip van bloedafname ten opzichte van het tijdstip van inname (26). Daarna zijn meerdere schema's mogelijk. De behandelend dierenarts moet heel goed kijken wat de reden is van het bepalen van de spiegel, wat er met een eventueel resultaat gedaan zou worden en in hoeverre de bepaling echt nodig is voor het verdere beleid. Wanneer een spiegel te laag blijkt te zijn en de dosering fenobarbital verhoogd kan worden (geen ernstige bijwerkingen aanwezig), is het zinvol deze verhoging na enkele weken opnieuw te evalueren door een hernieuwde spiegelbepaling. Spiegels bepalen om alleen te documenteren lijkt

ons niet zinvol. In onze ervaring is het ook niet nodig een spiegel te bepalen wanneer niet gekozen wordt voor een optimale spiegel maar voor een suboptimale spiegel, zoals bijvoorbeeld bij een combinatietherapie, waarbij de dosering fenobarbital zeer laag is. Tipold et al (22) hebben een behandelingsschema opgesteld waarin bovenstaande in grote lijnen wordt weergegeven (afbeelding 1).

Kaliumbromide

Kaliumbromide is het oudste middel, al bekend vanuit de negentiende eeuw als humaan middel (27). Begin jaren 90 (28) is dit middel voor gebruik bij honden met epilepsie onderzocht en daarna zijn meerdere publicaties verschenen waarin het gebruik van bromide bij de hond wordt besproken. Het middel wordt als monotherapie en als combinatietherapie gebruikt, alhoewel het kaliumbromide als monotherapie in een recent artikel in de eerste zes behandelingsmaanden minder effectief bleek dan fenobarbital (29). In Nederland wordt kaliumbromide verreweg het meest ingezet als combinatietherapeutisch samen met fenobarbital en soms met fenytoïne bij therapieresistentie. Ook met imepitoïne kan het middel gecombineerd worden. Het kent bijwerkingen die mogelijk zelfs vaker optreden dan bij gebruik van fenobarbital (onder andere sedatie, parese, polyfagie en soms jeuk). Door twee middelen te combineren en daardoor beide niet maximaal te doseren, kunnen die bijwerkingen in onze ervaring vaak enigszins beperkt worden. Een groot nadeel van kaliumbromide is echter de lange halfwaardetijd, waardoor het drie tot vier maanden kan duren voor een te controleren stabiele serumspiegel bereikt wordt. Een tussentijdse controle is mogelijk, bijvoorbeeld na zes weken. Daarnaast wordt in gevallen waarin dat echt nodig is, soms ook een 'snel' protocol gehanteerd, waarbij de bromide in korte tijd via een 'loading dose' op niveau gebracht wordt. Belangrijk bij het gebruik van kaliumbromide is dat eigenaren weten dat het zoutgehalte van voedsel en water invloed heeft op het handhaven van een constante spiegel. Schommelingen in de zoutopname, bijvoorbeeld via zoute beloningskoekjes of het drinken van zout (zee)water, moeten te allen tijde worden vermeden. Terugresorptie van chloride- in plaats van bromide-ionen kan anderzijds ook gebruikt worden bij een intoxicatie met bromide. Het toedienen van een NaCl-infuus kan dan snel leiden tot dalen van de toxische spiegels.

Fenytoïne

Fenytoïne (30) is in de langzame vrijgifte vorm alleen in Nederland op de markt. In het buitenland is slechts de humane, 'normale' formulering beschikbaar, die niet bruikbaar is gebleken bij honden met epilepsie. Na de ontwikkeling en introductie van het product is geen nader onderzoek meer gedaan naar farmacokinetiek en werkzaamheid. Het klinisch effect van het middel is vergelijkbaar is met dat van fenobarbital, maar het vertoont een ander bijwerkingenpatroon (eerder lichte anorexie dan polyfagie, soms polydipsie/polyurie, maar in lichtere mate, en gingivahyperplasie). Dat is ook de reden geweest voor de ontwikkeling ervan. De werkzame serumspiegels liggen vermoedelijk drie maal lager dan die bij de mens. Het middel kan hepatotoxisch zijn en moet vanuit dat oogpunt niet worden gecombineerd met fenobarbital (tenzij kortdurend, in een afbouw-/opbouwfase). Het is ook niet geschikt voor dieren die verdacht worden van een leverprobleem. De dosering kan individueel sterk variëren. De auteurs raden aan de maximale dosis van 200 mg/kg/dag niet te overschrijden en bij voorkeur niet hoger dan 150 mg/kg/dag te doseren. Fenytoïne kan indien nodig gecombineerd worden met kaliumbromide (de auteurs hebben hier enige ervaring mee) en kan vermoedelijk ook met imepitoïne samen gegeven worden (geen klinische ervaring mee opgedaan!).

Keuze startmiddel

Bij iedere individuele patiënt dient men de keuze van het startmiddel nauwkeurig af te wegen. De volgende aspecten spelen daarbij een rol:

- de snelheid waarmee controle bereikt moet worden;
- de veiligheid;
- de wijze van eliminatie van het middel (bijvoorbeeld via de lever of via de nieren);
- de gevoeligheid van een individu voor bepaalde bijwerkingen (denk aan vraatzucht bij bepaalde rassen, die je liever niet versterkt ziet door polyfagie als bijwerking van onder andere fenobarbital en soms van kaliumbromide);
- de controles die uitgevoerd zouden moeten worden;
- eventueel de kosten van een behandeling.

Voorheen was fenobarbital het middel van eerste keuze. Met de introductie van imepitoïne lijkt hierin verandering te komen. De effectiviteit van beide middelen is volgens de huidige gegevens vergelijkbaar, echter de bijwerkingen van het laatste middel lijken minder ingrijpend.

Dit zal beter te beoordelen zijn wanneer imepitoïne wat langer op de markt is. Bij het kostenaspect speelt niet alleen de prijs van het product een rol, maar ook de kosten van bijvoorbeeld spiegelcontroles die bij fenobarbital wel nodig zijn en bij imepitoïne niet. Op basis van medische argumenten (veiligheid, effectiviteit en bijwerkingen) lijkt Pexion op dit moment het beste profiel te hebben.

Fenobarbital zal vermoedelijk nog steeds een belangrijke rol blijven spelen als een combinatie therapie wordt overwogen. We krijgen vaak de vraag of een goed ingestelde epilepsiebehandeling waarbij fenobarbital gebruikt wordt, moet worden omgezet in een behandeling met imepitoïne. In onze ervaring verdient het de voorkeur niet om te schakelen, maar een effectieve behandeling onveranderd voort te zetten. Hetzelfde geldt voor goed werkende combinatie therapieën. Fenobarbital zou alleen moeten worden afgebouwd en vervangen als er ernstige bijwerkingen optreden die ongewenst zijn (excessieve uiting van de 'normale' bijwerkingen, optreden van hematologische idiosyncrasieën, of optreden van hepatitis). Voor die gevallen is een goed transitieprotocol beschikbaar als gekozen wordt voor omzetting van fenobarbital naar imepitoïne. Natuurlijk zou hetzelfde van toepassing kunnen zijn op een behandeling met fenytoïne die gestaakt moet worden, of bij duidelijke/ernstige bijwerkingen van kaliumbromide (alhoewel minder gebruikt als monotherapie, zoals eerder vermeld). Het advies in deze is daarmee: niet aanpassen, tenzij je een goede reden hebt.

Alternatieven

De afgelopen tien tot vijftien jaar is vaak en in toenemende mate gewerkt met humane anti-epileptica bij therapieresistentie van de op dat moment beschikbare middelen. Met de komst van imepitoïne is echter een goed extra middel voorhanden en daarmee ook nog een extra optie voor combinatie therapie. Het gebruik van humane anti-epileptica zou daarmee meer en meer tot de uitzonderingen moeten gaan behoren. Er is veel informatie over allerlei humane middelen bekend, maar de informatie is divers en bestaat eigenlijk niet uit goed dubbelblind opgezet geneesmiddelenonderzoeken, op een enkele uitzondering na (31). De beschikbare informatie blijft daarmee aanvechtbaar, zeker als men zich er rekenschap van geeft dat placebo-effecten bij de problematiek van een epilepsiebehandeling bekend en beschreven zijn, zowel humaan als veterinair. Bovendien blijken placebo's soms te leiden tot aanzienlijk

