

4 Therapie

Andrea Fischer, Heidrun Potschka, Veronika Stein, Andrea Tipold

4.1

Allgemeines zur Therapie

Andrea Fischer

4.1.1 Therapieziele

Primäres Ziel einer jeden Therapie ist es, Anfallsfreiheit zu erreichen und langfristig die Häufigkeit und den Schweregrad der epileptischen Anfälle wesentlich zu reduzieren. Darüber hinaus soll die Therapie auch verhindern, dass lebensbedrohliche Situationen wie ein Status epilepticus oder schnell aufeinanderfolgende Clusteranfälle entstehen. Diese Ziele sollen durch antiepileptische Medikamente mit möglichst wenigen Nebenwirkungen erreicht werden.

Insgesamt sollen durch die antiepileptische Therapie die Lebensqualität und die Lebenserwartung der an Epilepsie erkrankten Hunde wesentlich verbessert werden. Ein wichtiges Ziel ist aber auch die Verbesserung der Lebensqualität der Tierhalter und die positive Beeinflussung der Mensch-Tier-Beziehung, da mit einer guten Anfallskontrolle auch die enorme psychische und physische Belastung durch die drohenden und unvorhersehbaren epileptischen Anfälle sinkt.

Wie sieht nun eine erfolgreiche Reduktion der Häufigkeit der epileptischen Anfälle aus? Primäres Ziel ist es, Anfallsfreiheit – also das völlige Sistieren epileptischer Anfälle – zu erreichen. Viele Therapiestudien hatten zum Ziel, die Effektivität neuer Medikamente zu beurteilen. Therapiestudien wurden deshalb vor allem bei Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie durchgeführt. Somit wurde in dieser Population bereits eine Reduktion in der Häufigkeit der epileptischen Anfälle um mindestens 50% als Therapieerfolg gewertet [19],[136]. Es bietet sich an, bei epileptischen Patienten den Therapieerfolg gleichermaßen zu bewerten.

Praxistipp

Um Anfallsfreiheit zu erreichen, ist ein möglichst frühzeitiger Therapiebeginn erforderlich. Sofern weiterhin Anfälle auftreten, sind häufige Kontrollen und Dosissteigerungen notwendig [12],[115].

Hierzu wird die durchschnittliche monatliche Anfallsfrequenz nach dem Beginn der neuen Therapie über mehrere Monate, üblicherweise über 3–4 Monate, ermittelt. Diese wird mit der durchschnittlichen monatlichen Anfallsfrequenz in einem Vergleichszeitraum gleicher Dauer vor Beginn der neuen Therapie verglichen. Eine alternative Herangehensweise vergleicht die absolute Zahl der epileptischen Anfälle oder die Zahl der anfallsfreien Tage, also die Dauer der interiktalen Periode, in Tagen vor und nach Therapiebeginn. Patienten mit einer über 50%igen Reduktion der Anfälle wurden in vielen Therapiestudien als „Responder“ bezeichnet [19],[136]. Allerdings beurteilen viele Untersuchungen in Abhängigkeit von der Studiendauer nur den kurzfristigen Therapieerfolg.

Da es sich bei der Epilepsie in der Regel um eine lebenslange Erkrankung handelt, die individuellen Schwankungen unterworfen ist, ist für den Tierhalter und dessen Hund natürlich auch der langfristige Therapieerfolg über 6 Monate hinaus und über mehrere Jahre hinweg eine ganz entscheidende Perspektive. Leider gibt es bisher nur wenige Untersuchungen, die den Verlauf der idiopathischen Epilepsie des Hundes über einen längeren Zeitraum evaluieren [12],[43],[124]. Aber auch aus diesen ist ersichtlich, dass die Krankheit individuelle Schwankungen aufweist, die zu einer Placebo-Response führen können. Diese kann bis zu 30% betragen und spielt vor allem bei kurzen Beobachtungsphasen eine große Rolle [36],[84]. Auch der als „Honeymoon“ beschriebene Effekt, der eine nachlassende Wirksamkeit einiger Epilepsiemedikamente nach anfänglicher guter Wirksamkeit beschreibt, kann den Langzeiterfolg beeinträchtigen

[48]. Dieser basiert auf einer zunehmenden Toleranz auf die Wirkung der Medikamente. Unterschieden wird dabei zwischen funktioneller Toleranz und metabolischer Toleranz. Funktionelle Toleranz kann sich mit zunehmender Dauer der Behandlung entwickeln und beruht auf einer abnehmenden Sensitivität der Zielstrukturen gegenüber der antiepileptischen Therapie. Metabolische Toleranz entsteht durch einen schnelleren Abbau der Medikamente, wie es häufig bei Phenobarbital der Fall ist, und kann durch eine Dosiserhöhung korrigiert werden [63]. Das Auftreten von Toleranz wurde bisher bei Imepitoin nicht beschrieben.

Ist Anfallsfreiheit ein realistisches Ziel? Eigentlich soll jede antiepileptische Therapie das ehrgeizige Ziel verfolgen, völlige Anfallsfreiheit zu erreichen. Auch wenn nur wenige Untersuchungen zum Langzeitverlauf der Epilepsie zur Verfügung stehen, kann man diesen entnehmen, dass 60–80% der Hunde auf die initiale antiepileptische Therapie mit einer Reduktion der Anfälle reagieren und eine Anfallsfreiheit bei 20–40% der Hunde mit idiopathischer Epilepsie erreicht wird [64], [98],[119],[136]. In verschiedenen Langzeitbeobachtungen gingen 13–24% der Hunde mit idiopathischer Epilepsie in Remission und werden andauernd anfallsfrei [7],[37],[41],[43]. Diese Angaben kann man zumindest dem Tierbesitzer mit auf den Weg geben. Eingeschränkt sind diese Beschreibungen und Quantifizierungen des Verlaufs natürlich dadurch, dass es sich dabei häufig um retrospektiv erhobene Daten handelte, bei denen kein Wert auf eine frühe und intensive Therapie gelegt worden war. Auch wurde dabei oft keinem intensiven Therapieprotokoll mit modernen Antiepileptika gefolgt.

Vielversprechende Zahlen wurden in einer aktuellen Untersuchung ermittelt. Hier wurde frühzeitig, teilweise schon nach dem 1. Anfall, entweder mit Phenobarbital oder Kaliumbromid behandelt. Außerdem wurde die Dosis monatlich gesteigert, wenn noch epileptische Anfälle auftraten. Bei 60–80% der Hunde mit neu diagnostizierter idiopathischer Epilepsie wurde so eine Anfallsfreiheit im 6. Monat nach Therapiebeginn erreicht [12]. Allerdings ist diese Studie auch nur eine Kurzzeitbetrachtung, da der Endpunkt der 6. Monat nach

Therapiebeginn war. Man darf Angaben zum Langzeitverlauf dieser Kohorte mit Spannung erwarten.

Remission, also Anfallsfreiheit über einen langen Zeitraum, wurde aktuell auch für den Menschen als primäres Therapieziel definiert, auch da Anfälle zu funktionell relevanten Veränderungen im Gehirn führen, die das Auftreten von Pharmakoresistenz begünstigen [34],[55],[141]. Im Umkehrschluss wird mit dieser Zieldefinition („Anfallsfreiheit“) aber auch jeder Patient, bei dem noch vereinzelt epileptische Anfälle auftreten, als nicht ausreichend therapiert betrachtet. Man spricht dann von refraktärer Epilepsie. Dennoch ist zu betonen, dass Patienten mit einer niedrigen Anfallszahl und somit eigentlich pharmakoresistenter Epilepsie eine ausgezeichnete Lebensqualität und Lebenserwartung haben können [82]. Der Krankheitsverlauf wird neben der frühzeitigen und adäquaten Therapie auch vom intrinsischen Schweregrad der Erkrankung bestimmt [82],[115].

Warum sollen Clusteranfälle und Status epilepticus vermieden werden? Ein Status epilepticus stellt einen neurologischen Notfall dar. Bei andauernden Serienanfällen (Clustern) besteht immer die Gefahr, dass sich ein Status epilepticus entwickelt. Ein Status epilepticus ist generell ein potenziell lebensbedrohlicher Zustand, der eine sofortige medikamentöse Unterbrechung und intensivmedizinische Behandlung verlangt, damit der Patient keinen Schaden nimmt. Konsequenzen eines Status epilepticus sind Hyperthermie, Dehydratation und Tachykardie, bei anhaltendem Status dann auch Herzrhythmusstörungen, Aspirations-, Lungenödem und Azotämie. Zentrale Konsequenzen, die zur fehlenden Erholung und weiterem Auftreten von Anfällen beitragen, sind durch Exzitotoxizität, Hypoxie und gegebenenfalls auch Hypoglykämie bedingte Nervenzellnekrosen, Veränderungen in der Konformation von GABA_A-Rezeptoren sowie Gehirnödem und Gehirnschwellung [76]. Da ein Status epilepticus immer schwieriger unterbrechbar wird, muss unbedingt frühzeitig behandelt werden. Eine Optimierung der Therapieeinstellung und häufige tierärztliche Kontrollen tragen dazu bei, einen Status epilepticus zu vermeiden [92].

Welche Nebenwirkungen müssen in Kauf genommen werden? Sind diese tolerierbar? Die Sorge um Nebenwirkungen der Medikamente sollte die Tierbesitzer nicht von der antiepileptischen Therapie abhalten. Natürlich hat jede medikamentöse Dauertherapie potenzielle Nebenwirkungen, aber generell werden die für den Hund zugelassenen Antiepileptika von den meisten Hunden gut vertragen und die Nebenwirkungen sind bei der Mehrzahl der behandelten Hunde so gering ausgeprägt, dass diese die antiepileptische Therapie lebenslang gut tolerieren. Im Einzelfall kann es sein, dass auf ein alternatives Antiepileptikum ausgewichen werden muss. Insbesondere haben neuere Antiepileptika wie Imepitoin ihre Zulassung unter anderem wegen ihres nebenwirkungsarmen Profils erhalten. Jeder Hund, der mit Antiepileptika behandelt wird, sollte alle 6 Monate beim Tierarzt zu einem Kontrollbesuch vorgestellt werden.

Die Lebenserwartung vieler Hunde mit idiopathischer Epilepsie ist unter adäquater Therapie mit Antiepileptika nicht eingeschränkt und die Patienten können das gleiche Alter wie Hunde ohne Epilepsie erreichen [37]. Voraussetzungen sind eine gute Einstellung der antiepileptischen Therapie sowie regelmäßige tierärztliche Kontrollen. Im Allgemeinen kann man davon ausgehen, dass die Epilepsie bei 60–80% der Hunde, die an idiopathischer Epilepsie erkrankt sind, bereits mit dem ersten Epilepsiemedikament und einer Monotherapie gut zu behandeln ist [12],[82],[83],[119]. Bei einem kleineren Teil der Hunde liegt allerdings eine Therapieresistenz vor. Diese kann durch krankheitsspezifische Faktoren, wie dem Vorliegen einer intrinsisch schwereren Epilepsieform, bedingt sein oder durch pharmakogenetische Faktoren, die das Ansprechen auf Medikamente bestimmen. Zu beachten ist in diesem Zusammenhang, dass auch ein zu später Therapiebeginn in einem bereits chronischen Epilepsiestadium das Ansprechen auf Medikamente erschweren und deren Wirksamkeit beeinträchtigen kann.

Empfehlungen zum Therapiebeginn

Für den Beginn der Therapie mit Antiepileptika bei idiopathischer Epilepsie des Hundes gelten folgende Richtlinien (► Abb. 4.1):

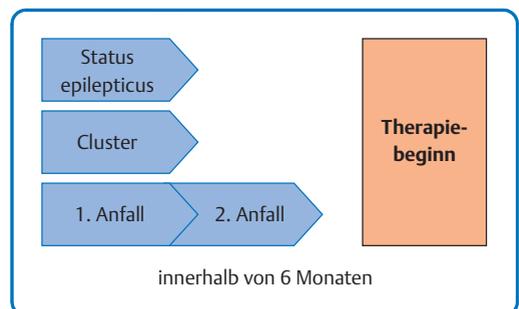
- Die Behandlung mit Antiepileptika sollte früh im Krankheitsverlauf, möglichst nach dem 2. Anfall, starten [28],[73].
- Beim Auftreten eines Status epilepticus oder von Clustern (Serienanfällen) sollte immer sofort mit einer antiepileptischen Therapie begonnen werden.
- Eine antiepileptische Therapie ist immer angezeigt, wenn 2 oder mehr Anfälle innerhalb von 6 Monaten auftreten.

Empfehlungen zu einem möglichst frühen Beginn der Therapie mit Antiepileptika entsprechen den aktuellen Empfehlungen beim Menschen. Diese werden durch tierexperimentelle Daten und Langzeitbeobachtungen bei der idiopathischen Epilepsie des Hundes gestützt [39],[56],[62],[139].

! Merke

Ein früher Therapiebeginn ist entscheidend für den späteren Therapieerfolg. Es kann jedoch individuelle oder rassespezifische Unterschiede im Verlauf der Epilepsie und im Ansprechen auf die Medikamente geben.

Außer einem Status epilepticus oder Clustern kann es noch weitere individuelle Faktoren geben, die bestimmen, ob die Therapie gleich nach dem 1. Anfall begonnen werden soll, z.B. wenn ein Hund postiktal aggressiv werden sollte. Ist ein Hund die meiste Zeit des Tages unbeaufsichtigt und besteht daher das Risiko, dass epileptische Anfälle oder auch ein Status epilepticus übersehen werden, kann dies ein Faktor für einen frühen Therapiebeginn sein. Auch bei Verdacht auf akute symptomatische epileptische Anfälle, z.B. bei Schädel-Hirn-Trauma, Entzündung, Tumor, Infarkt oder



► Abb. 4.1 Empfehlung zum Therapiebeginn.

Blutung, aber auch bei Epilepsie infolge eines zurückliegenden Schädel-Hirn-Traumas sollte frühzeitig mit einer antiepileptischen Therapie begonnen werden. Nur mit einem frühen Therapiebeginn kann die Epileptogenese noch beeinflusst werden und das Auftreten weiterer Anfälle möglichst verhindert werden.

4.1.2 Tierhalterkommunikation

In der Kommunikation mit dem Tierhalter sollten die Therapieziele ausführlich diskutiert und erläutert sowie das erforderliche Monitoring und eventuelle Therapieanpassungen, die im Einzelfall erforderlich sein können, besprochen werden.

Der Tierbesitzer sollte ein Verständnis dafür entwickeln, dass das primäre Therapieziel die Reduktion der Häufigkeit und Schwere der epileptischen Anfälle ist, dass eine Anfallsfreiheit angestrebt wird, diese aber in vielen Fällen nicht möglich sein wird. Auch wenn der Patient unter der Behandlung mit Antiepileptika anfallsfrei werden sollte, wird man sich gegebenenfalls entscheiden, die Behandlung mit Antiepileptika weiter fortzuführen. Das Risiko eines Rückfalls, der möglicherweise schwerer zu therapieren ist, muss sorgfältig erwogen werden.

Medikation

Es ist wichtig, dass der Tierhalter die Notwendigkeit der regelmäßigen Behandlung mit Antiepileptika versteht. Er sollte in der Lage sein, die in der Regel 2 x täglich erforderliche Medikamentengabe in seinen Tagesablauf zu integrieren.

Der Tierbesitzer muss auch begreifen, dass eine plötzliche Unterbrechung bzw. ein Absetzen der antiepileptischen Medikamente zu „Entzugsanfällen“ führt. Auch eine zu späte oder unregelmäßige Gabe der Medikamente wirkt sich ungünstig auf die Anfallskontrolle aus. Bei bestimmten Wirkstoffen (z. B. Kaliumbromid) sollen Futterwechsel vermieden und der Salzgehalt der Nahrung konstant gehalten werden.

Nebenwirkungen

Eine große Sorge der Tierbesitzer sind mögliche Nebenwirkungen einer Dauertherapie mit Antiepileptika. Hier muss zwischen Nebenwirkungen zu Beginn der Therapie und bei Langzeittherapie unterschieden werden. Außerdem muss zwischen unangenehmen, jedoch nicht lebensbedrohlichen Nebenwirkungen und seltenen schweren Nebenwirkungen durch eine Medikamentenunverträglichkeit differenziert werden. Häufige Nebenwirkungen sind z. B. vermehrter Appetit oder Müdigkeit zu Therapiebeginn mit Phenobarbital sowie Gewichtszunahme. Übermäßige Sedation kann oft durch eine Dosisanpassung überwunden werden. Zur Erkennung seltener Nebenwirkungen wie Hepatopathie, Leukopenie, gegebenenfalls auch Dermatopathie oder Pankreatitis, die eine Therapieumstellung erforderlich machen können, werden regelmäßige tierärztliche Kontrollen empfohlen. Der Tierbesitzer sollte verstehen, dass es im Einzelfall und bei schweren Anfällen erforderlich sein kann, die Medikamente zu Beginn der Therapie höher zu dosieren.

Merke

Zu Beginn der Therapie ist es vorteilhafter, Nebenwirkungen in Kauf zu nehmen, als das weitere Auftreten epileptischer Anfälle zu tolerieren.

Monitoring

Beim Tierbesitzer sollte ein Verständnis dafür geweckt werden, dass individuelle Unterschiede in der Ansprechbarkeit von Epilepsien auf die Medikamente und im individuellen Metabolismus der Medikamente bestehen. Diese Unterschiede können jedoch mit der Bestimmung der Wirkspiegel der antiepileptischen Medikamente und der Anpassung der Therapie in vielen Fällen überwunden werden. Während bei manchen Hunden oder Hunderassen epileptische Anfälle oft schon bei niedrigen Wirkspiegeln von Phenobarbital gut kontrollierbar sind, kann bei anderen die Epilepsie erst bei hohen Wirkspiegeln im oberen therapeutischen Bereich gut kontrollierbar sein oder eine Kombinationstherapie erforderlich werden.

Vor allem zu Beginn der Therapie kann es erforderlich sein, Ladedosen zu verwenden, um die An-