

Therapeutisches Drug Monitoring von Antiepileptika in der Kleintierpraxis



Bildquelle: AdobeStock

Die medikamentöse Langzeittherapie epileptischer Hunde und Katzen gehört zu den Behandlungen, bei denen eine individuelle Einstellung besonders wichtig ist. Die verordnete Dosis erlaubt dabei nur bedingt Rückschlüsse darauf, welche Wirkstoffkonzentration beim einzelnen Patienten tatsächlich erreicht wird. Alter, Organfunktion, Begleiterkrankungen, individuelle Pharmakokinetik, Resorption, zusätzliche Medikationen und nicht zuletzt die zuverlässige Medikamentengabe durch den Tierhalter können dazu führen, dass Patienten unter identischen Dosierungen deutlich unterschiedliche Serumkonzentrationen entwickeln.

Das so genannte Therapeutische Drug Monitoring (TDM) soll deshalb nicht den Patienten „auf einen Laborwert einstellen“. Ziel ist vielmehr, die klinische Beurteilung um eine objektive Information zur Arzneimittlexposition zu ergänzen. Bei einem Patienten mit unzureichender Anfallskontrolle kann eine Spiegelbestimmung beispielsweise helfen, zwischen einer tatsächlich unzureichenden Wirkung trotz adäquater Exposition und einer zu niedrigen Wirkstoffkonzentration zu unterscheiden. Sie deckt dabei in einigen Fällen mangelnde Compliance, Resorptionsprobleme oder Arzneimittelinteraktion auf. Umgekehrt können hohe Konzentrationen bei Sedation, Ataxie oder anderen unerwünschten Wirkungen einen wichtigen Hinweis auf eine zu hohe Exposition liefern oder darauf hinweisen, dass das Medikament tatsächlich nicht vertragen wird, wenn der Wirkspiegel an sich nicht zu hoch ist.

Nicht jedes Antiepileptikum muss routinemäßig gemessen werden

Der stärkste Stellenwert der routinemäßigen Serumspiegelbestimmung besteht für Phenobarbital und Kaliumbromid. Für Zonisamid wird die Konzentrationsbestimmung ebenfalls empfohlen. Bei Levetiracetam kann sie in bestimmten klinischen Situationen hilfreich sein, während bei Imepitoin, Gabapentin und Pregabalin ein generelles Routine-TDM nicht notwendig ist.

Das bedeutet jedoch nicht, dass eine Messung bei den letztgenannten Wirkstoffen grundsätzlich wertlos wäre. Der entscheidende Unterschied besteht darin, ob ein ausreichend belegter therapeutischer Bereich beziehungsweise eine klinisch belastbare Konzentrations-Wirkungs-Beziehung existiert. Fehlt diese, sollte der Messwert vor allem im individuellen Verlauf interpretiert werden – beispielsweise bei Therapieversagen, vermuteten Compliance-Problemen, Intoxikationsverdacht oder relevanten Arzneimittelinteraktionen.

Indikationen für die Bestimmung von Medikamentenspiegeln

1. Ist die Wirkstoffexposition therapeutisch angemessen?

→ klassisches Therapeutic Drug Monitoring (TDM)

2. Warum wirkt die Therapie nicht wie erwartet?

→ Unterdosierung, veränderte Pharmakokinetik, Resorptionsproblem, Interaktion oder mangelnde Compliance

→ Wirkspiegel-Bestimmung u. U. auch bei Medikamenten, für die keine reguläre Empfehlung zum TDM vorliegt

3. Sind klinische Symptome durch eine zu hohe Wirkstoffexposition bedingt?

→ Abklärung einer Überdosierung bzw. Toxizität

→ Wirkspiegel-Bestimmung u. U. auch bei Medikamenten, für die keine reguläre Empfehlung zum TDM vorliegt

4. Wurden möglicherweise unbeabsichtigt Medikamente aufgenommen, die die klinischen Probleme erklären?

→ Intoxikationssuche/Intoxikations-Screening

→ Wirkspiegelbestimmung für weitere Medikamente, u. U. auch solche, die vorrangig in der Humanmedizin eingesetzt werden

Phenobarbital: der klassische Kandidat für die Spiegel-Kontrolle

Für Phenobarbital ist die Serumspiegelbestimmung seit langem fester Bestandteil der Therapieüberwachung. Grund dafür ist unter anderem die große interindividuelle Variabilität zwischen verabreichter Dosis und erreichter **Serumkonzentration**. Historische Untersuchungen zeigten eine erfolgreiche Anfallskontrolle bei Konzentrationen ab etwa 15 µg/ml, während mit zunehmenden Konzentrationen das Risiko unerwünschter Wirkungen steigt. Die vorhandenen Daten beschreiben einen fließenden Risikogradienten: Konzentrationen von etwa 15–25 µg/ml werden häufig gut toleriert, 25–30 µg/ml liegen bei vielen Patienten in einem wirksamen Bereich, während oberhalb von etwa 35 µg/ml die Sorge vor chronischer Hepatotoxizität zunimmt. Bei Konzentrationen um beziehungsweise über 40 µg/ml steigt das Risiko besonders deutlich. Diese Werte sind jedoch keine absoluten biologischen Grenzwerte und sollten nicht ohne Berücksichtigung des Patienten interpretiert werden. Für die Katze gelten ähnliche Zielbereiche von 20–30 µg/ml.

Typische dosisabhängige **Nebenwirkungen** sind insbesondere zu Therapiebeginn Sedation, Lethargie und Ataxie sowie Polyphagie und PU/PD. Klinisch besonders relevant ist die chronische Hepatotoxizität. Gleichzeitig gilt: Eine durch Phenobarbital bedingte Induktion von Leberenzymen ist häufig und darf nicht automatisch mit einer klinisch relevanten Hepatopathie gleichgesetzt werden. Seltene hämatologische Nebenwirkungen wie Neutropenie, Thrombozytopenie oder Anämie beziehungsweise Panzytopenie sind ebenfalls beschrieben. Daher wird für Phenobarbital neben der Spiegelkontrolle auch eine Überwachung hämatologischer und biochemischer Parameter empfohlen. Im Hinblick auf die Leber empfiehlt sich eine Kontrolle aus der Kombination der Leberenzyme mit Bilirubin und Gallensäuren, um eine Leberfunktionsstörung möglichst früh zu erkennen.

Für die Blutentnahme wird eine **nüchterne morgendliche Talspiegelprobe unmittelbar vor der nächsten Gabe** empfohlen. Dies dient vor allem der Standardisierung. Aufgrund der vergleichsweise geringen Schwankungen innerhalb eines üblichen 12-Stunden-Dosierungsintervalls bleibt ein nicht exakt zum Talspiegel entnommener Wert häufig klinisch interpretierbar. Allerdings sollte darauf geachtet werden, dass das Schema bei einem individuellen Patienten gleichbleibt, um die Werte im Verlauf interpretieren zu können. Dazu gehört auch die Beibehaltung einer Messmethode.

Monitoringintervalle: Eine erste Kontrolle erfolgt sinnvollerweise nach Erreichen eines stabilen Konzentrationsniveaus, etwa zwei bis drei Wochen nach Therapiebeginn sowie nach jeder Dosisänderung. Weitere Messungen sind bei veränderter Anfallskontrolle oder neuen Nebenwirkungen angezeigt. Als längerfristige Intervalle werden im ersten Jahr häufig engmaschigere Kontrollen und anschließend Kontrollen etwa alle sechs bis zwölf Monate genannt.

Besondere Aufmerksamkeit verdienen Kombinationstherapien. Phenobarbital beeinflusst über seine Enzyminduktion die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel und kann unter anderem die Wirkspiegel von Levetiracetam und Zonisamid vermindern. Gleichzeitig können verschiedene Wirkstoffe den Phenobarbitalmetabolismus hemmen und dadurch die Phenobarbitalspiegel erhöhen. Gerade bei neu hinzugekommenen Medikamenten oder unerwarteten Veränderungen der Anfallskontrolle kann eine erneute Spiegelbestimmung deshalb ausgesprochen hilfreich sein.

Kaliumbromid: Ernährung und Chlorid nicht vergessen

Bei Kaliumbromid besitzt das TDM einen hohen Stellenwert. Der wesentliche Unterschied zu Phenobarbital ist die sehr lange Halbwertszeit. Dadurch ändern sich **Serumkonzentrationen** langsam. Eine Kontrolle unmittelbar wenige Tage nach Therapiebeginn oder Dosisänderung liefert ohne vorherige Aufsättigung meist noch keine repräsentative Aussage zur langfristigen Exposition.

Als therapeutische Bereiche werden für Hunde etwa 1000–3000 µg/ml bei Monotherapie und 800–2500 µg/ml bei Kombination mit Phenobarbital angegeben. Gleichzeitig wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass individuelle Unterschiede in Clearance, Bioverfügbarkeit und Ernährung zu relevanten Schwankungen führen können. Ein strikt definierter toxischer Grenzwert besteht nicht. Daher ist die Spiegelkontrolle auch wichtig, um einen individuellen Konzentrationsbereich festzulegen, der für den Patienten als therapeutisch (deutliche Reduktion der Anfallshäufigkeit/-ausprägung bzw. Remission) ohne vermehrte Nebenwirkungen angesehen werden kann. Ein Anstieg über diesen Bereich sollte vermutlich vermieden werden.

Für die Interpretation ist die **Chloridzufuhr** von besonderer Bedeutung. Eine höhere Chloraufnahme kann zu niedrigeren Bromidkonzentrationen führen, eine geringere Chloridzufuhr dagegen zu höheren Konzentrationen. Deshalb sollte die Fütterung – insbesondere hinsichtlich Salz- beziehungsweise

Chloridgehalt – während einer stabilen Therapie möglichst konstant gehalten und jede relevante Futterumstellung dokumentiert werden. Wegen der langen Halbwertszeit ist der genaue **Abstand zur letzten Medikamentengabe** weniger entscheidend als eine standardisierte Ernährung und eine reproduzierbare klinische Situation.

Bromid-Spiegel-Kontrollen werden in der Literatur beispielsweise etwa nach einem und drei Monaten nach Therapiebeginn, ungefähr einen Monat nach einer Dosisänderung und anschließend alle sechs bis zwölf Monate empfohlen; nach einer Loading-Dose kann ein anderes Kontrollschema sinnvoll sein.

Nebenwirkungen und weitere Monitoringparameter: Bei ausgeprägter Ataxie, Schwäche, Bewusstseinsveränderungen oder Paresen sollte an einen Bromismus gedacht werden. Das Risiko nimmt ab Konzentrationen um etwa 3000 µg/ml deutlich zu. Auch die Nierenfunktion (Bromid wird über die Niere ausgeschieden) und Begleiterkrankungen sind bei der Beurteilung einzubeziehen. Somit sind ein vollständiges Blutscreening (Hämatologie, Biochemie) und ein Harnstatus zu Beginn der Therapie und regelmäßig während des Verlaufes empfehlenswert. Patienten unter Bromidtherapie können, insbesondere bei Kombination mit Phenobarbital, eine Pankreatitis entwickeln. Bei entsprechenden Symptomen kann daher die Bestimmung von Lipasen hilfreich sein, insbesondere, weil Bromid an sich zu gastrointestinalen Nebenwirkungen führen kann, die klinisch nicht unbedingt von einer Pankreatitis zu unterscheiden sind. Ob eine routinemäßige Bestimmung der Lipasen sinnvoll ist und wie mit (leicht) erhöhten Konzentrationen bei asymptomatischen Patienten umzugehen ist, wurde bisher nicht ausreichend untersucht. In solchen Fällen empfiehlt sich vermutlich die Fütterung einer fettarmen Diät und die Überprüfung einer möglichen Progression anhand serieller Lipase-Bestimmungen. Bei Katzen besteht für Bromid ein ausgeprägtes Risiko für respiratorische Nebenwirkungen. Es sollte auf alternative Medikationen ausgewichen werden.

Levetiracetam: nicht routinemäßig, aber in ausgewählten Fällen hilfreich

Levetiracetam gilt insgesamt als gut verträglich und benötigt bei unkomplizierter Therapie nicht zwingend eine routinemäßige Spiegelkontrolle. Ein spezifischer veterinärmedizinisch validierter therapeutischer Bereich für Hunde und Katzen wurde bisher nicht eindeutig definiert. Humanmedizinisch abgeleitete Bereiche werden zwar verwendet, eine klare Konzentrations-Wirkungs-Beziehung beim Hund wurde jedoch nicht nachgewiesen und bei der Katze nicht untersucht.

Daher sollte ein Levetiracetam-Wert nicht isoliert als „zu niedrig“ oder „therapeutisch“ klassifiziert, sondern im klinischen Zusammenhang interpretiert werden. Aussagekräftig kann die Messung insbesondere bei unerwartetem Therapieversagen, Compliance- oder Toxizitätsverdacht, Niereninsuffizienz (Levetiracetam wird renal ausgeschieden) oder bei Kombination mit Phenobarbital sein (Phenobarbital kann die Levetiracetam-Exposition deutlich reduzieren). Wenn Levetiracetam im Therapieverlauf gemessen wird, sollte der Entnahmzeitpunkt möglichst standardisiert werden. In Studien wurden, wie in der Humanmedizin für Levetiracetam üblich, unter anderem Talspiegel (direkt vor der nächsten Gabe) verwendet. Bei wiederholten Kontrollen ist die Vergleichbarkeit des individuellen Patienten häufig wichtiger als die Orientierung an einem vermeintlich universellen Zielwert.

Zonisamid: Serumspiegel besonders bei Kombinationstherapie berücksichtigen

Für Zonisamid wird eine Konzentrationsbestimmung als sinnvoll beziehungsweise empfohlen eingestuft. Praktisch relevant ist dies insbesondere nach Therapiebeginn, nach Dosisänderungen, bei zunehmender Anfallsfrequenz und in Kombination mit Phenobarbital.

Die Blutprobe sollte bei Monotherapie vorzugsweise als Talspiegel innerhalb etwa einer Stunde vor der nächsten Gabe entnommen werden. Bei gleichzeitiger Phenobarbitalgabe wird zusätzlich zur Talspiegelprobe oft eine Peak-Probe etwa drei bis vier Stunden nach der Gabe empfohlen. Als mögliche Kontrollzeitpunkte werden ein bis zwei Wochen nach Therapiebeginn, ein bis zwei Wochen nach Dosisänderung sowie bei verschlechterter Anfallskontrolle genannt.

Phenobarbital steigert die Clearance von Zonisamid, sodass die erzielten Wirkstoffkonzentrationen unter Kombinationstherapie niedriger sein können. Auch hier ist das TDM daher besonders geeignet, eine pharmakokinetische Interaktion von echtem pharmakodynamischem Therapieversagen abzugrenzen. Parallel sollte aufgrund seltener, aber potenziell schwerwiegender Hepatopathien und hämatologischer Veränderungen eine klinisch-chemische Kontrolle erfolgen.

Imepitoin, Gabapentin und Pregabalin: keine Monitoringpflicht

Für Imepitoin konnte bisher kein ausreichend belastbarer Zusammenhang zwischen Plasmakonzentration und Reduktion der Anfallsfrequenz gezeigt werden. Zudem können sich die Konzentrationen

innerhalb des Dosierungsintervalls deutlich verändern. Daher wird aktuell eine Blutspiegelkontrolle nicht im Rahmen des routinemäßigen Monitorings durchgeführt und bleibt besonderen Fragestellungen, wie der Frage nach Compliance, möglichen Resorptionsproblemen oder übermäßigen Nebenwirkungen vorbehalten. Für eine Aussage in solchen Situationen ist die vorherige Bestimmung eines individuellen therapeutischen Bereiches möglicherweise sinnvoll, Untersuchungen hierzu liegen allerdings nicht vor. Futter beeinflusst die Resorption, sodass bei einer gezielten Messung Entnahmezeit und Fütterungsabstand standardisiert werden sollten. Als mögliche Zeitpunkte werden beispielsweise etwa zwei Stunden nach Tablettengabe oder ein Talspiegel genannt, ohne dass hierfür ein verbindlicher Standard etabliert ist.

Auch für Gabapentin und Pregabalin ist kein validierter veterinärmedizinischer therapeutischer Bereich etabliert. Ein Routine-TDM wird daher nicht empfohlen. Bei diesen renal eliminierten Wirkstoffen kommt der Beurteilung der Nierenfunktion besondere Bedeutung zu. Eine Konzentrationsmessung kann im Einzelfall bei Verdacht auf Überexposition beziehungsweise im Rahmen einer toxikologischen Fragestellung oder bei Compliance-Problemen hilfreich sein.

Der Entnahmezeitpunkt entscheidet über die Aussagekraft

Ein Medikamentenspiegel ist nur dann sinnvoll interpretierbar, wenn bekannt ist, unter welchen Bedingungen die Probe gewonnen wurde. Zum Laborauftrag sollten daher die aktuelle Dosis und das Dosierungsintervall, die Dauer der Therapie beziehungsweise der letzten Dosierungsstufe, der Zeitpunkt und die Menge der letzten Medikamentengabe, der Zeitpunkt der Blutentnahme, die Begleitmedikationen und die klinische Fragestellung dokumentiert werden.

Auch Veränderungen der Organfunktion, Erbrechen oder Durchfall können die gemessene Konzentration beeinflussen. Bei gastrointestinalen Störungen entspricht ein einzelner Messwert möglicherweise nicht der üblichen Exposition des Patienten. Gerade dann kann die Messung aber sinnvoll sein, wenn die konkrete Frage lautet, ob trotz gestörter Resorption noch relevante Wirkstoffkonzentrationen erreicht werden.

Für Verlaufskontrollen gilt außerdem: möglichst reproduzierbar messen. Ein individuell erhobener Wert unter guter Anfallskontrolle und guter Verträglichkeit kann als wertvolle persönliche Referenz für spätere Situationen dienen. Wird der Patient Monate später wieder häufiger anfallsaktiv oder entwickelt Nebenwirkungen, ist der Vergleich mit seinem eigenen früheren Wert häufig klinisch besonders hilfreich.

Nicht den Spiegel behandeln, sondern den Patienten

Kein therapeutischer Bereich kann die klinische Beurteilung ersetzen. Ein Wert geringfügig außerhalb eines Zielbereichs bedeutet nicht automatisch, dass die Dosierung geändert werden muss. Umgekehrt kann ein formal „therapeutischer“ Spiegel eine unzureichende Behandlung nicht legitimieren, wenn der Patient weiterhin nicht ausreichend kontrolliert ist oder relevante Nebenwirkungen zeigt. Entscheidend ist immer die Kombination aus Wirkstoffkonzentration, klinischem Bild, Begleiterkrankungen und individuellen Patientenfaktoren.

Jennifer von Luckner, Ruth Klein

Unsere Leistungen rund um Medikamentenspiegelbestimmungen:

- **Antiepileptika** (Phenobarbital, Bromid, Imepitoin, Levetiracetam, Brivaracetam, Zonisamid, Lacosamid, Topiramate, Valproat, Gabapentin, Pregabalin)
- **Benzodiazepine** (Clonazepam, Diazepam, Lorazepam, Midazolam)
- **Antidepressiva** (Fluoxetin, Mirtazapin, Trazodon)
- **Weitere Wirkstoffe** (Cyclosporin, Digoxin, Rapamycin)

Weiterführende Literatur

Bhatti SF, De Risio L, Muñana K, Penderis J, Stein VM, Tipold A, Berendt M, Farquhar RG, Fischer A, Long S, Löscher W, Mandigers PJ, Matiassek K, Pakozdy A, Patterson EE, Platt S, Podell M, Potschka H, Rusbridge C, Volk HA. International Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal: medical treatment of canine epilepsy in Europe. BMC Vet Res. 2015 Aug 28;11:176. doi: 10.1186/s12917-015-0464-z. PMID: 26316233; PMCID: PMC4552371.

Charalambous M, Brodbelt D, Volk HA. Treatment in canine epilepsy--a systematic review. BMC Vet Res. 2014 Oct 22;10:257. doi: 10.1186/s12917-014-0257-9. PMID: 25338624; PMCID: PMC4209066.

Podell M, Volk HA, Berendt M, Löscher W, Muñana K, Patterson EE, Platt SR. 2015 ACVIM Small Animal Consensus Statement on Seizure Management in Dogs. J Vet Intern Med. 2016 Mar-Apr;30(2):477-90. doi: 10.1111/jvim.13841. Epub 2016 Feb 22. PMID: 26899355; PMCID: PMC4913615.