

News in the canine and feline epilepsy – 2017

A. Pakozdy*

Egyetemi Kísálatklinika
Állatorvostudományi Egyetem
Veterinärplatz 1, 1210-Bécs, Ausztria

*e-mail: Akos.Pakozdy@vetmeduni.ac.at

Újdonságok az állatorvosi epilepsziakutatásban – 2017

„A tavalyi év kutatási eredményeit már ma alkalmazni a praxisban“

Pákozdy Ákos*

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerző jelen, éves áttekintő cikkében bemutatja az állatorvosi epilepsziában 2017-ben megjelent tudományos közlemények közül azokat, amelyek ismeretét a legfontosabbnak tartja a praxisban dolgozó kollégák számára. Ezek a következő szalagcímekben foglalhatók össze: Az epilepsziás macskák között nem ritka az idiopatikus forma; Az imepitoin macskákön is használható; A legtöbb idiopatikus epilepsziás macska jól kezelhető; Új, *idiopatikus epilepsziáért felelős gént fedeztek fel*; A fenobarbitált a kutyáknak naponta 3-szor?; Kutyában a fenobarbitál és az imepitoin kombinációja előnyös lehet; Kutyá status epilepticus kezelésére az intranasalis adagolt midazolam ígértes; Reflex epilepsziák kutyákban.

SUMMARY

In this „annual mini-review” the most relevant research results in the field of clinical epilepsy in dogs and cats will be presented. The author selected and summarised from 2017 the useful findings from the international literature. The primary aim was to call general practitioner’s attention to the recently published research results on that field. The following important topics will be presented: Idiopathic epilepsy is not rare among the epileptic cats. The new antiepileptic drug, imepitoin, which was developed for dogs, can be successfully used for the treatment of epileptic cats. The idiopathic epilepsy is usually well-controlled by the treatment in cats. Last year a new epileptic gene was identified, which is responsible for the epilepsy in Rhodesian ridgeback dogbreed. Alltogether, there are already three known genes, in dogs responsible for different kinds of epilepsy. Phenobarbital is a well-known epileptic drug, usually will be recommended twice daily. In the light of a new publication, the three times usage can be beneficial in dogs as less adverse effects and better seizure control can be achieved. The combination of the new antiepileptic drug imepitoin with the old phenobarbital may result in better seizure control in monotherapy resistant canine patients. For canine status epilepticus treatment, rectal diazepam can be used even for at home by the owner. A recent study evaluated the intranasal midazolam against status epilepticus, and found more effective than the established rectal diazepam. Reflex epilepsies are rare in dogs, but it occurs. The identified triggers and further clinical data were reviewed.

The author hopes that with his work he could facilitate research implementation into the daily practice and the research results from 2017, will be directly beneficial for dogs, cats and veterinarians already today.

KISÁLLAT

A legtöbb tudományterületen évente számos kutatási eredmény jelenik meg. Ez az állatorvosi epilepsziára is igaz. Lehet ezt a tudást a gyakorlatban használni? Ennek több akadálya is van: az eredmények különböző tudományos folyóiratokban jelennek meg, amelyek a gyakorlati szakemberekhez ritkán jutnak el. Egy másik probléma, hogy néhány eredmény még nem eléggé kiforrott a gyakorlati alkalmazáshoz. A cikk szerzője arra tesz kísérletet, hogy kivonatos formában összefoglalja azokat a 2017-es évben megjelent új ismereteket, amelyeket a gyakorlatban dolgozó magyar állatorvosok akár már holnap felhasználhatják az epilepsziás kutyák és macskák ellátásában.

A közlemény összefoglalja a 2017-ben megjelent, gyakorlati szempontból fontos eredményeket

EPILEPSZIÁS MACSKÁK KÖZÖTT NEM RITKA AZ IDIOPATIKUS FORMA

Egy londoni vizsgálatban 138 olyan macska adatait dolgozták fel, amelyek ismételt epilepsziás rohamokat mutattak. A betegek 57%-a idiopatikus (IE), 43%-a strukturális epilepsziaként (StrE, strukturális elváltozások az agyvelőben, mint érrendszeri (vascularis), gyulladásos, traumás, fejlődési, daganatos, degeneratív elváltozások) került leírásra (12). A statisztikai elemzés szerint 7 éves kor felett és rohamok közötti tünetek meglétekor jóval valószínűbb az StrE, mint az IE. A rohamok alatti nyálzás és hangadás (vokalizáció) ezzel szemben inkább az IE-re, mint a StrE-re volt jellemző, habár mindkét csoportban előfordult.

Egy másik brit tanulmányban 188 epilepsziás macska koponyájának mágneses rezonancia (MR) vizsgálatával nyert adatait elemezték. Csak olyan macskákat vontak be a vizsgálatba, amelyek rohamok között nem mutattak idegrendszeri eltéréseket (8). A vizsgált 188 macskából 165-nél nem volt elváltozás az MR-en; ez pedig meglepően nagy, 88%-os arány, hiszen ezeknél a betegeknél az idiopatikus epilepszia volt a feltételezett diagnózis. (Természetesen egy negatív MR nem zár ki metabolikus okokat, sőt bizonyos strukturális változások is rejtve maradhatnak, de egyrészt a rutin vérvizsgálatokat is elvégezték, másrészt jelenleg nem áll rendelkezésre széles körben állatok számára elérhető jobb vizsgálati módszer).

A legújabb eredmények bizonyítják, hogy az idiopatikus epilepszia macskában is gyakori

Az elmúlt 10 év adatai alapján eldőlni látszik egy korábbi vita a macskák idiopatikus epilepsziájának létezéséről. 2017-ben egyértelműen kimondható az, amit korábban sokan kétségbe vontak: az idiopatikus epilepszia macskában létezik, sőt, egyáltalán nem ritka (3). Ehhez, kissé önkritikusan, hozzá kell tenni, hogy az idiopatikus epilepszia jelenleg csak kizárásos diagnózisként feltételezhető. Nem áll rendelkezésünkre olyan diagnosztikai eljárás, amelyik bizonyító erejű lenne a macskák idiopatikus epilepsziájában, a diagnózis a rohamok közötti klinikai, idegrendszeri elváltozások hiányán, a vérkép és a biokémiai eredmények megfelelő voltán, valamint az agyi MR- és liquorvizsgálat negativitásán alapul.

AZ IMEPITOIN MACSKÁKON IS HASZNÁLHATÓ

Néhány éve már a piacon van Nyugat-Európában az imepitoin, amely a kutyákban előforduló idiopatikus epilepszia kezelésére használható. Magyarországon nem törzskönyvezték, de külföldről beszerezhető. Egy tanulmányban 30 egészséges macskát kezeltek imepitoinnal napi kétszer 30/40/80 mg/ttkg-os adagokkal, 30 napon keresztül. 8 epilepsziás (a rohamok alatti tüneteket alapján nem készült további elkülönítés) macskának 8 héten keresztül napi kétszer 30 mg/ttkg-os adagokat adtak be. Az egészséges macskák közül néhánynál átmenetileg nyálzás, elesettség, hányás jelentkezett. 8-ból 7 epilepsziás macskánál volt lehetőség az utókövetésre, közülük 4 állat lett rohammentes (2). A tanulmány alátámasztja azt a véleményt, hogy az imepitoin macskákban is hatékony és biztonságos szer lehet.

Az imepitoin macskának is adható epilepszia kezelésére és a mellékhatásai is enyhék

A LEGTÖBB IDIOPATIKUS EPILEPSZIÁS MACSKA JÓL KEZELHETŐ

Egy svájci retrospektív vizsgálatban megállapították, hogy epilepsziás macskák nagy része tartósan rohammentessé vált a kezelés hatására

Egy svájci doktori disszertáció szerzője retrospektív vizsgálatában elemezte idiopatikus epilepsziás macskák túlélési idejét (13). Az adatok 1997-től 2012-ig terjedően a zürichi egyetem betegeitől származtak. A diagnózis felállításához a következő feltételeket írták elő: több mint 3 epilepsziás roham (legalább 1 nap különbséggel), a liquor, a vérkép és a vér biokémiai vizsgálata élettani értékeket mutatott (nincs közelebbi információ a vizsgált paraméterekről). A koponya CT/MR-vizsgálata nem volt feltétel. Mind a 76 macska tulajdonosával telefonon készítették interjút. A macskák 42%-a tartósan (több mint egy évig) rohammentes volt akár epilepszia elleni kezeléssel, akár anélkül (fenobarbitál, levetiracetam, diazepam). Az átlagos túlélési idő csaknem 5 év volt. Az állatok 29%-ában a kezelés sikertelen volt és a macskák 21%-a pusztult el vagy került sor eutanáziára a vizsgált időszakban a súlyos epilepszia miatt. Az eredmények nagyjából megfelelnek a szerző saját tapasztalatainak (7). A macskák epilepszia elleni kezeléséről részletesen szoltunk korábbi cikkünkben (6) (1. ábra).

1. ÁBRA. Macskákban gyakori a halántéki lebenyből induló roham, amelyre arc-szájtájéki automatizmus (nyálzás, csámcsogás, faciális izomrángások, nyelés, nyelvmozgások) többnyire ülő testhelyzetben jellemzőek, de átmehetnek görcsös motoros rohamokba

FIGURE 1. Epileptic seizures originating from the temporal lobe are frequent in cats. The clinical features are: orofacial automatism (hypersalivation, lip smacking, facial twitching, swallowing, tongue movement) usually in a sitting position, but may progress into a convulsive seizure



ÚJ, IDIOPATIKUS EPILEPSZIÁÉRT FELELŐS GÉNT FEDEZTEK FEL

Az idiopatikus epilepszia egy olyan epilepsziás megbetegedés, amelynek hátterében genetikai okot feltételezünk és a hagyományos kivizsgálás nem talál sem koponyán kívüli, sem azon belüli elváltozást. Habár a gyakorlatban sok fajtában előfordul, ez idáig csak 2 kutyafajtánál azonosították a hibás gént (Lagotto Romagnolo LGI2, belga juhász ADAM 23). A rodéziai ridgeback fajtában 2017-ben találták meg az epilepsziáért felelős gént (DIRAS1). Az ennél a kutyafajtánál jelentkező epilepsziás tüneteknél vannak különlegességek, például, hogy a rohamok meglehetősen korai életkorban jelentkeznek (6–18 hónapos korban, ami részben korábbi, mint az IE esetében általánosan megfigyelt 1–6 éves kor). A rohamok gyakran alvásban, ill. nyugalmi időszakban hirtelen, rövid, önkéntelen izomösszehúzódként (myoclonus) lépnek fel. A levetiracetam és a kálium-bromid bizonyultak a legsikeresebb készítményeknek (14).

Felfedezték a rodéziai ridgeback idiopatikus epilepsziájáért felelős gént

A NAPI HÁROMSZORI FENOBARBITÁL-ADAGOLÁSNAK LEHETNEK ELŐNYEI KUTYÁKNÁL

Kutyában a napi háromszor adagolt fenobarbitál hatékonyabb és kevesebb mellékhatással is jár

Egy tanulmányban 10 kutyát vizsgáltak idiopatikus epilepszia diagnózissal. A kérdés az volt, hogy a fenobarbitál napi háromszor adagolva milyen hatást gyakorol a betegekre. A napi adag mennyiségén nem változtattak, csupán 3 részre osztva adagolták. Azt találták, hogy – a tulajdonosok elmondása alapján – a napi háromszori adagolással kevesebb és kisebb mértékű mellékhatás jelentkezett (fokozott vizeletürítés, bizonytalan mozgás, fokozott étvágy, sedatio), mint a megszokott kezelés mellett. 10 kutya közül 9-nél csökkent a rohamok száma. 8 kutyánál csaknem háromszorosára nyúlt az rohamok közti időtartam hossza. A kutatók adataik alapján azt feltételezik, hogy elsősorban azoknál a betegeknél előnyös a háromszori adagolásra áttérni, akiknél a fenobarbitál felezési ideje nagyon rövid (kevesebb, mint 20 óra). Mivel ez a gyakorlatban nem vizsgálható, ezért a kezelésre nem reagáló epilepsziás betegeknél az adagolás gyakoriságának növelése – mint kezelési lehetőség – megfontolandó a felezési idő ismerete nélkül is (11).

A FENOBARBITÁL ÉS AZ IMEPITOIN KOMBINÁCIÓJA ELŐNYÖS

Kezelésre nem reagáló kutyákban a fenobarbitál és az imepition kombinációja javította az epilepsziát

Egy németországi tanulmány megvizsgálta a kezelésre nem jól reagáló (átlagos havi rohamszám 1 felett) idiopatikus epilepsziás kutyáknál a fenobarbitál és imepitoin kombinációjának hatását (4). A 34 beteget 3 csoportba osztották. Azon kutyák, amelyeknek a fenobarbitál-kezelés mellett további gyakori epilepsziás rohamai voltak, a fenobarbitál mellé kaptak imepitoint (volt egy csoport, ahol kis adagban, 5 mg/ttkg naponta kétszer, míg a másik csoport 10–30 mg/ttkg naponta kétszer). Azok a kutyák, amelyek eredetileg imepitoint szedtek, a vizsgálatban fenobarbitált kaptak hozzá. A legtöbb páciensnél a két hatóanyag egyidejű adása 24 hetes megfigyelés során javította az epilepsziát (szignifikáns rohamcsökkenés, 15–40%-os mértékben), de rohammentességet nem tudtak elérni.

Egy belga kutatócsoport Gentből egy hasonló kérdést vizsgált (9). Tanulmányukban 27 kutyát kezeltek idiopatikus epilepsziával, amelyek az imepitoin-kezelésre (30 mg/ttkg naponta kétszer) rezisztensek voltak. Az imepitoint megtartva vagy fenobarbitált (14 kutyánál, 2 mg/ttkg naponta kétszer, szükség esetén további adag-emelés), vagy kálium-bromidot (13 kutyánál, 20 mg/ttkg naponta kétszer a feltöltő adag után) használtak. A kutyák nagy része a változtatás után jobban lett. Jól reagált (a havi rohamszám legalább 50%-os csökkenése) a kutyák 79%-a a fenobarbitál-, ill. 69%-a a kálium-bromid-csoportban.

KUTYÁKBAN STATUS EPILEPTICUS GYORS KEZELÉSÉRE AZ ORRÜREGEN KERESZTÜL ADAGOLT MIDAZOLAM HATÉKONYABB, MINT A VÉGBÉLBE ADVA DIAZEPÁM

Orrüregbe adagolt midazolam epilepsziás roham során a vizsgált eseteik 70%-ában hatékony volt

Egy többhelyszínű vizsgálatban status epilepticus kezelésének eredményességét elemezték kutyákban vénás gyógyszerbeadás nélkül (1). A diazepam végbélen keresztül (DZ-R) használata elterjedt (2. ábra), és otthoni környezetben a tulajdonos által is beadható. Sajnos, gyakran nem elég hatékony (5). A vizsgálatba 35 kutyát vontak be, amelyek véletlenszerű és vak elrendezésben DZ-R vagy midazolam orrüregen keresztül (MZ-N) kezelést kaptak status epilepticusban. A DZ-R-t 1 mg/kg, míg az MZ-N-t 0,2 mg/kg adagban egy különleges applikátor segítségével adták be. Az MZ-N jóval hatékonyabbnak bizonyult, hiszen a vizsgált esetek 70%-ában, míg a DZ-R csak a 20%-ában volt eredményes. A szerzők szerint, ha egy nagyobb (folyamatban lévő) vizsgálat is hasonló eredményt mutat majd, akkor elterjedhet a midazolam orrüregen keresztül használata status epilepticus és akár rohamhalmazódás kezelésére is.

2. ÁBRA. Diazepám végbélen keresztüli beadása roham megszakítására (5)

FIGURE 2. Rectal application of diazepam in status epilepticus for seizure termination (5)



Számos olyan tényezőt azonosítottak, amelyek kiváltottak epilepsziás rohamokat

REFLEX EPILEPSZIÁK ELŐFORDULNAK KUTYÁKBAN

Egy amerikai cikk szerzői annak jártak utána, lehet-e találni epilepsziás rohamokat kiváltó okokat, ill. melyek ezek (10). A betegeket saját adatbázisukból keresték ki retrospekív módon. Olyan kutyákat kerestek, ahol valamilyen különleges inger jó eséllyel kiváltotta a rohamokat (reflex epilepszia). 43 kutyát találtak egy 15 éves periódust áttekintve, ahol ilyen rohamot kiváltó okokat („triggereket“) sikerült azonosítani. A kiváltó tényezők a következők voltak: állatorvosi klinika felkeresése (35), kutyakozmetikus (24), kutyapanzió (13), stressz vagy félelem (4), kisállat-kereskedés (2), autózás (3), fürdetés (2), baráti látogatás (1). Voltak kutyák, amelyeknél egyszerre több kiváltó tényező is volt. A kutyák nagy része „trigger“ nélkül nem mutatott rohamokat, de olyanok is voltak (18%), ahol spontán rohamok is előfordultak. A szerzők a gyógyszeres kezelést általánosságban nem ítélték hatékonynak, inkább a kiváltó okok kerülése látszott célszerűnek. (A *reflex epilepszia* fogalma nem keverendő a *reaktív epilepsziás rohamokkal*, amely kutyánál nem ritka, és a normálisan működő agy reakciója egy erősen görcskeltő metabolikus változásra, mint pl. metaldehid, piretroidok okozta mérgezések, csökkent vércukorszint stb).

KÖVETKEZTETÉS

Összegzésképpen elmondhatjuk, hogy 2017-ben a kisállatok epilepsziájának szakterületén világszerte ismét több, fontos eredmény született. Bízom benne, hogy cikkemmel a gyakorlatban dolgozó kollégák és a betegek hasznára tudtam lenni.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerző köszönetet mond RIMEK FANNINAK a kézirat gondos nyelvi lektorálásáért.

IRODALOM

1. CHARALAMBOUS, M. – BHATTI, S. F. M. et al.: Intranasal Midazolam versus Rectal Diazepam for the Management of Canine Status Epilepticus: A Multicenter Randomized Parallel-Group Clinical Trial. *J. Vet. Intern. Med.*, 2017. 31. 1149-1158.
2. ENGEL, O. – VON KLOPMANN, T. et al.: Imepitoin is well tolerated in healthy and epileptic cats. *BMC Vet. Res.*, 2017. 13. 172.
3. HASEGAWA, D. – PAKOZDY, A. – VOLK, H. A.: Differentiating structural from idiopathic epilepsy in cats. *Vet. Rec.*, 2017. 180. 608-09.
4. NESSLER, J. – RUNDFELDT, C. et al.: Clinical evaluation of a combination therapy of imepitoin with phenobarbital in dogs with refractory idiopathic epilepsy, *BMC Vet. Res.*, 2017. 13. 33.
5. PAKOZDY, A.: Kutya status epilepticusa és kezelése : Irodalmi áttekintés. *Magy. Állatorvosok Lapja*, 2006. 128. 606-616.
6. PAKOZDY, A. – MIKSCHA R. – JERZSELE A.: Oral antiepileptic drugs for cats. Literature review. *Magy. Állatorvosok Lapja*, 2017. 139. 143-56.
7. PAKOZDY, A. – SARCHAHI, A. A. et al.: Treatment and long-term follow-up of cats with suspected primary epilepsy. *J. Feline Med. Surg.*, 2013. 15. 267-273.
8. RAIMONDI, F. – SHIHAB, N. et al.: Magnetic resonance imaging findings in epileptic cats with a normal interictal neurological examination: 188 cases. *Vet. Rec.* 2017. 180. 610.
9. ROYAU, E. – VAN HAM, L. et al.: Phenobarbital or potassium bromide as an add-on antiepileptic drug for the management of canine idiopathic epilepsy refractory to imepitoin. *Vet. J.* 2017. 220. 51-54.
10. SHELL, L. – SCARIANO, R. – RISHNIW, M.: Features of stimulus-specific seizures in dogs with reflex epilepsy: 43 cases (2000-2014). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2017. 250. 75-78.
11. STABILE, F. – BARNETT, C. R. – DE RISIO, L.: Phenobarbital administration every eight hours: improvement of seizure management in idiopathic epileptic dogs with decreased phenobarbital elimination half-life. *Vet. Rec.*, 2017. 180. 178.
12. STANCIU, G.-D. – PACKER, R. M. A. – PAKOZDY, A. – SOLCAN, G. –VOLK, H. A.: Clinical reasoning in feline epilepsy: Which combination of clinical information is useful? *Vet. J.*, 2017. 225. 9-12.
13. SZELECSENYI, A. C. – GIGER, U. et al.: Survival in 76 cats with epilepsy of unknown cause: a retrospective study. *Vet. Rec.*, 2017. 181. 479.
14. WIELAENDER, F. – SARVIAHO, R. et al.: Generalized myoclonic epilepsy with photosensitivity in juvenile dogs caused by a defective DIRAS family GTPase 1. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 2017. 114. 669-2674.

Közlésre érk.: 2017. dec. 12.

HELYREIGAZÍTÁS

Lapunk 2018. júniusi számának címlapján nyomdai hiba miatt tévesen a júliusi tartalom jelent meg. Előfizetőink az augusztusi számmal kapják meg a javított változatot. A hibáért elnézést kérünk.

Balka Gyula
főszerkesztő