

Hautveränderungen bei Hunden unter antiepileptischer Therapie  
und Evaluierung der Eignung dermatologischer Testverfahren  
zur Diagnose einer Medikamenten-Hypersensitivität

von Tina Katrin Koch

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Tierärztlichen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

Hautveränderungen bei Hunden unter antiepileptischer Therapie  
und Evaluierung der Eignung dermatologischer Testverfahren  
zur Diagnose einer Medikamenten-Hypersensitivität

von Tina Katrin Koch

aus Landsberg am Lech

München, 2016

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin  
der Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Lehrstuhl für Innere Medizin der kleinen Haustiere

Arbeit angefertigt unter der Leitung von  
Prof. Dr. Andrea Fischer

Mitbetreuung durch Univ.-Prof. Dr. Ralf S. Müller

**Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

**Dekan:** Univ.-Prof. Dr. Joachim Braun

**Berichterstatter:** Prof. Dr. Andrea Fischer

**Korreferent:** Univ.-Prof. Dr. Ralf S. Müller

**Tag der Promotion:** 16. Juli 2016

*Meiner Mutter*

*Lieselotte Koch*

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>I.</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>II.</b>	<b>LITERATURÜBERSICHT .....</b>	<b>3</b>
<b>1.</b>	<b>Unerwünschte Arzneimittelwirkungen .....</b>	<b>3</b>
1.1.	Allgemeines zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen beim Hund .....	3
1.2.	Hypersensitivitätsreaktionen gegen Medikamente.....	5
1.2.1.	Immunpathologie der Medikamenten-Hypersensitivität.....	5
1.2.2.	Beschriebene Medikamenten-Hypersensitivitäten beim Hund.....	9
1.2.3.	Medikamenten-Hypersensitivität gegen Antiepileptika beim Menschen.....	10
1.2.4.	Dermatologische Symptome beim Hund unter antiepileptischer Therapie.....	13
1.3.	Sonstige unerwünschte Wirkungen durch Antiepileptika beim Hund.....	19
<b>2.</b>	<b>Diagnose der Medikamenten-Hypersensitivität .....</b>	<b>23</b>
2.1.	Diagnose der Medikamenten-Hypersensitivität in der Humanmedizin .....	23
2.1.1.	Der Patch-Test zur Diagnose der Medikamenten-Hypersensitivität in der Humanmedizin .....	24
2.1.2.	Weitere in-vivo-Testverfahren .....	26
2.1.3.	Ex-vivo-Testverfahren .....	27
2.2.	Anwendung des Patch-Tests und des Intrakutan-Tests beim Hund.....	29
<b>III.</b>	<b>PUBLIKATION .....</b>	<b>32</b>
<b>IV.</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>62</b>
<b>V.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>81</b>
<b>VI.</b>	<b>SUMMARY .....</b>	<b>83</b>
<b>VII.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>85</b>
<b>VIII.</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>100</b>

**ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

ADR	adverse drug reaction; unerwünschte Arzneimittelwirkung
AED	antiepileptic drug; antiepileptisches Medikament
AHS	anticonvulsant hypersensitivity syndrome; antiepileptisches Hypersensitivitätssyndrom
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
BVL	Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
DRESS	drug rash with eosinophilia and systemic symptoms; Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen
EM	Erythema multiforme; Kokardenerythem
FT4	Freies Serum-Thyroxin
GvHR	Graft-versus-Host-Reaktion
HHV	Humanes Herpesvirus
IDT	intradermal test; Intrakutan-Test
Ig	Immunglobulin
KBr	Kaliumbromid
LTA	lymphocyte toxicity assay; Lymphozytentoxizitätstest
LTT	Lymphozyten-Transformationstest
MEN	metabolic epidermal necrosis; metabolische epidermale Nekrose
MHC	major histocompatibility complex; Haupthistokompatibilitäts-komplex
NPV	negativer prädiktiver Wert
PB	Phenobarbital
PMBC	Periphere mononukleäre Zellen
PPV	positiver prädiktiver Wert

---

PT	Patch-Test
SND	superficial necrolytic dermatitis; oberflächliche nekrotisierende Dermatitis
TEN	toxic epidermal necrolysis; toxische epidermale Nekrolyse
TT4	Totales Serum-Thyroxin
u.a.	unter anderem
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
VMD	Veterinary Medicines Directorate; Veterinärmedizinisches Direktorat, Großbritannien
WHO	World Health Organisation; Weltgesundheitsorganisation
z.B.	zum Beispiel



## I. EINLEITUNG

Epilepsie ist die häufigste neurologische Erkrankung des Hundes und macht in der Mehrzahl der Fälle eine dauerhafte Therapie mit Antiepileptika notwendig (FISCHER et al., 2013). Das Auftreten unterschiedlicher unerwünschter Wirkungen während einer Therapie mit Antiepileptika, wie Polyphagie, Polydypsie/Polyurie, Ataxie und Sedation, ist bereits langjährig bekannt (CHANG et al., 2006; BOOTHE et al., 2012; CHARALAMBOUS et al., 2014), jedoch finden sich zu dermatologisch manifestierten Nebenwirkungen durch Antiepileptika beim Hund bislang nur wenige Fallberichte in der Literatur. Subjektiv wahrgenommen ging in der klinischen Praxis die Anwendung von Antiepileptika zunehmend häufig mit dermatologischen Symptomen unterschiedlichen Ausmaßes einher. Aus diesen Beobachtungen resultierte die in der vorliegenden Studie behandelte Fragestellung, ob dermatologische Symptome bei Hunden unter Antiepileptika-Therapie gehäuft vorkommen.

In der Humanmedizin ist das Auftreten dermatologischer Nebenwirkungen im Rahmen einer Hypersensitivitätsreaktion gegen Antiepileptika (antiepileptic hypersensitivity syndrome; AHS) bereits seit mehreren Jahrzehnten bekannt und beschrieben und tritt mit einer Inzidenz von 1/1000 bis 1/10000 auf (ELZAGALLAAI et al., 2009). Beim AHS kann es neben den erwähnten kutanen Läsionen zu Fieber, Blutbild-Veränderungen (Eosinophilie, Thrombozytopenie) und einer Schädigung der inneren Organe (zum Beispiel Hepatitis, Nephritis, Pneumonie) kommen. Die Hautveränderungen können von milden Ausschlägen bis hin zu schwerwiegenden nekrotischen Dermatitis im Rahmen eines Stevens-Johnson-Syndroms oder einer Toxischen Epidermalen Nekrose reichen (GOGTAY et al., 2005). Da der Verlauf von AHS mitunter lebensbedrohlich sein kann, sind eine sichere Diagnose und ein darauffolgendes rasches Absetzen des auslösenden Medikaments unabdingbar. Verschiedene dermatologische Testmethoden, wie der Patch-Test und der Intrakutan-Test finden in der Humanmedizin bereits verbreitet als Diagnostikum bei AHS Anwendung (SANTIAGO et al., 2010; RIVE et al., 2013). In der Veterinärmedizin hingegen werden diese Testverfahren zur Diagnose von immun-vermittelten Arzneimittel-Reaktionen bislang kaum eingesetzt.

---

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, die Häufigkeit von potentiellen unerwünschten Wirkungen durch Antiepileptika beim Hund zu ermitteln, mit einem besonderen Schwerpunkt auf dermatologische Symptome, sowie zu evaluieren, ob es sich bei diesen Symptomen um Arzneimittel-Reaktionen handelt. Des Weiteren sollten der Patch-Test, sowie der Intrakutan-Test auf ihre Eignung als mögliche diagnostische Testverfahren zum Nachweis einer Medikamenten-Hypersensitivität gegen Antiepileptika untersucht werden.

## **II. LITERATURÜBERSICHT**

### **1. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen**

#### **1.1. Allgemeines zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen beim Hund**

Die Weltgesundheitsorganisation WHO definierte bereits im Jahr 1972 unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) als schädliche oder unbeabsichtigte Wirkungen eines Arzneimittels, die trotz Einhaltung der bestimmungsgemäßen Dosierung eines Medikaments zur Prophylaxe, Diagnose oder Therapie einer spezifischen Erkrankung auftreten (WHO, 1972). UAWs kommen bei den unterschiedlichsten Medikamenten vor und werden sowohl in der Human-, als auch in der Tiermedizin häufig beobachtet. In der humanen Klinikpopulation liegt die Inzidenz bei etwa 10 %; in der Patientenpopulation, die eine ambulante Therapie erhält, bei etwa 7 % (SCHNYDER & PICHLER, 2009).

Auch in der Veterinärmedizin werden Nebenwirkungen durch Medikamente häufig beschrieben, jedoch ist ihre genaue Inzidenz kaum zu ermitteln. Dies ist dadurch zu erklären, dass zum einen die auftretenden Symptome nicht immer mit der Applikation von Medikamenten in Zusammenhang gebracht werden, da die Symptome teilweise sehr unspezifisch sind und durch unterschiedliche andere Erkrankungen bedingt sein können; zum anderen werden manche Nebenwirkungen gar nicht erst durch den Tierhalter oder den Tierarzt erkannt, wie unterschiedliche Hautläsionen, die im Rahmen einer unerwünschten Arzneimittelwirkung auftreten können und durch das Fell verdeckt bleiben (VOIE et al., 2012b).

Zwar existieren in den meisten Ländern Melde-Systeme, in welchen das Auftreten von UAWs beim Tier erfasst wird, jedoch wird ein großer Teil der erkannten oder vermuteten Nebenwirkungen nicht gemeldet und somit auch nicht registriert (VOIE et al., 2012b). In Großbritannien wertet das Institut *Veterinary Medicines Directorate* (VMD) jährlich die gemeldeten Fälle von Arzneimittel-Nebenwirkungen beim Tier aus: 2012 wurden 4124 Fälle von vermuteten Nebenwirkungen durch Tierärzte, verschiedene Organisationen und Tierbesitzer gemeldet, was einen Anstieg um 369 gemeldete Fälle im Vergleich zum Vorjahr darstellt (DAVIS et al., 2013). Auch in Deutschland werden Meldungen von

unerwünschten Arzneimittelwirkungen beim Tier durch das *Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL)* gesammelt, ausgewertet und in einem jährlichen Bericht zusammengefasst. So wurden laut BVL im Zeitraum 2007 bis einschließlich Oktober 2010 2600 Fälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei Tieren in Deutschland erfasst (MATTHEY et al., 2010). Hierbei handelt es sich allerdings nur um Spontanmeldungen von Verdachtsfällen, sodass die tatsächliche Zahl der UAWs in Deutschland hierdurch nur zu einem kleinen Teil erfasst wird. Am häufigsten gingen im hier betrachteten Zeitraum (Januar 2007-Oktober 2010) Meldungen über unerwünschte Wirkungen bei der Anwendung von Antiparasitika ein (857 der insgesamt 2600 gemeldeten Fälle), was unter anderem auf den häufigen Einsatz dieser Medikamentengruppe zurückzuführen ist. An zweiter Stelle folgen systemisch applizierte Antiinfektiva mit einem Anteil von 362 Meldungen und darauffolgend die Gruppe der nicht-steroidalen Antiphlogistika (MATTHEY et al., 2010) .

Bei den auftretenden UAWs unterscheidet man nicht-immunbedingte Nebenwirkungen, die durch die physikalischen oder chemischen Eigenschaften des verabreichten Wirkstoffes selbst oder einem seiner Metaboliten bedingt sind und deren Auftreten daher von der Dosierung des Medikaments direkt abhängig ist, von immunbedingten Überempfindlichkeitsreaktionen, die dosis-unabhängig sind und unvorhersehbar auftreten (SCHNYDER & PICHLER, 2009). Letztere treten weitaus seltener auf, jedoch lässt sich nicht sagen, wie groß genau der Anteil der immunbedingten Reaktionen an den insgesamt erfassten UAWs beim Tier ist.

In der Literatur beschrieben sind immunbedingte Hypersensitivitätsreaktionen beim Hund für eine Vielfalt von Medikamenten, am häufigsten aber bei der Anwendung unterschiedlicher antimikrobieller Wirkstoffe, wie Sulfonamide, Penicilline und Tetracykline, sowie nicht-steroidaler Antiphlogistika wie Meloxicam und auch verschiedener Antiparasitika, wie Amitraz, Ivermectin und Moxidectin (CONROY, 1983; NIZA et al., 2007; FUNK-KEENAN et al., 2012; VOIE et al., 2012b).

## 1.2. Hypersensitivitätsreaktionen gegen Medikamente

### 1.2.1. Immunpathologie der Medikamenten-Hypersensitivität

Allergische Medikamentenreaktionen können eine Vielzahl von Organsystemen betreffen und somit zu einem breiten Spektrum an Symptomen führen. Am häufigsten werden kutane Manifestationen beobachtet, aber auch hämatologische Veränderungen, Hepatitiden, Pneumonien und Lymphadenopathien können auftreten (KHAN & SOLENSKY, 2010).

Medikamenten-Wirkstoffe sind jedoch als Moleküle zu klein, um selbst eine Immunantwort auszulösen, daher vermutet man, dass sie als Hapten, bzw. als Porphapten agieren. Haptene sind chemisch reaktive,  $< 1000\text{Da}$  große Moleküle, welche kovalent an Proteine oder Peptide binden. Porphaptene sind deren Vorstufen, die durch biochemische Aktivierung zu reaktiven Haptenen werden. Die Wirkstoff-Protein-Verbindungen werden von Antigen-präsentierenden Zellen aufgenommen und zu den regionalen Lymphknoten transportiert. Auf diese Weise können Medikamente immunologische Reaktionen auslösen (SCHNYDER & PICHLER, 2009).

Bei der Entstehung der allergischen Medikamentenreaktionen kann jede der vier bekannten Gruppen von Immunreaktionen, eingeteilt nach Gell und Coombs (GELL & COOMBS, 1968), eine Rolle spielen, am häufigsten sind jedoch Typ I- sowie Typ IV- Reaktionen involviert (GÓMEZ et al., 2012).

Bei der Typ I-Immunreaktion erfolgt initial die Sensibilisierung des Organismus gegenüber einem Antigen. Hierbei kommt es unter Einfluss von Th2-Zytokinen zur Bildung von Antigen-spezifischen Immunglobulin (Ig) E, welches an Oberflächen-Rezeptoren (Fc  $\epsilon$ RI) auf Mastzellen und basophilen Granulozyten bindet. Dieser Vorgang kann eine Zeitspanne von bis zu mehreren Monaten umfassen. Wenn es nach dieser erfolgten Sensibilisierung zum Kontakt des IgE mit dem entsprechenden Antigen kommt, wird über einen intrazellulären Kalziumeinstrom die sofortige Degranulation der Mastzellen und der basophilen Granulozyten ausgelöst. Auf diese Weise werden Entzündungsmediatoren (u.a. Histamin, Serotonin, Heparin, Thrombozyten-aktivierender Faktor, Prostaglandine, Thromboxane, Leukotriene, Zytokine), die in den Granula enthalten sind, ins Gewebe abgegeben. Diese bewirken dort eine lokale Vasodilatation, Ödembildung, sowie Chemotaxis von Entzündungszellen (v.a.

eosinophile Granulozyten). Außerdem lösen die Mediatoren Juckreiz aus und führen zu einer Konstriktion der Bronchien. Man spricht bei der Typ I-Immunreaktion auch vom „Sofort-Typ“, da die lokale Wirkung auf die Gefäße unmittelbar nach Antigen-Kontakt auftritt. Als „Spätreaktion“ wird der Einstrom von Entzündungszellen (Eosinophile Granulozyten, Makrophagen, T-Zellen) in das Gewebe bezeichnet, welcher circa sechs bis zwölf Stunden verzögert erfolgt. Bei systemisch appliziertem Antigen kann es - aufgrund der Aktivierung von Bindegewebsmastzellen im gesamten Körper und dadurch bedingter generalisierter Vasodilatation mit Ödembildung - zu einem anaphylaktischen Schock kommen (DAY, 2005; SCHNYDER & PICHLER, 2009; GÓMEZ et al., 2012; VOIE et al., 2012b).

Speziell auf die Haut bezogen können bei einer Typ I-Medikamentenreaktion Symptome wie eine ödematöse Schwellung, Quaddelbildung und Juckreiz, zusammengefasst als Urtikaria, auftreten (SCHNYDER & PICHLER, 2009; KHAN & SOLENSKY, 2010).

In der Humanmedizin sind Typ I-Immunreaktionen bei der Applikation von  $\beta$ -Lactam-Antibiotika (Penicillin, Amoxicillin-Clavulansäure, Cephalosporine), nicht-steroidalen Antiphlogistika (Pyrazolone, Ibuprofen) und Quinolonen beschrieben (SCHNYDER & PICHLER, 2009; GÓMEZ et al., 2012).

Bei der Typ II-Immunreaktion kommt es nach der Bindung von IgG- (oder IgM-) Antikörpern an Moleküle auf der Zelloberfläche der Zielzellen, zu deren zytotoxischer Zerstörung. Zu den Zielzellen zählen Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, sowie vermutlich auch hämatopoetische Vorläuferzellen im Knochenmark (SCHNYDER & PICHLER, 2009). Die Antikörper-gebundenen Zielzellen werden durch Bindung an Fc- oder Komplement-Rezeptoren im retikuloendotheliale System von Milz und Leber sequestriert oder es kommt mittels Komplement-vermittelter Zell-Lyse zur intravaskulären Zerstörung (SCHNYDER & PICHLER, 2009; VOIE et al., 2012b). Bei den Molekülen, die eine solche Immunreaktion auslösen können, kann es sich um Autoantigene, wie das Erythrozytenmembran-Glykophorin (bei der Autoimmunhämolytischen Anämie), um infektiöse Erreger, wie *Haemobartonella felis*, oder um nicht vermehrungsfähige Fremdartigene handeln. Zu letzteren zählen auch Medikamente, wie zum Beispiel Penicillin, das eine Typ II-Immunreaktion und dadurch eine medikamenteninduzierte Anämie auslösen kann (DAY, 2005). Auch

ein Medikamenten-induzierter Pemphigus ist auf eine Immunreaktion vom Typ II zurück zuführen (VOIE et al., 2012b).

Zu den in der Humanmedizin beschriebenen Wirkstoffen, die eine solche Typ II-Immunreaktionen auslösen können, zählen Methyldopa (hämolytische Anämie), Aminopyrine (Leukopenie), sowie auch Heparin (Thrombozytopenie) (SCHNYDER & PICHLER, 2009). Es werden zwei verschiedene Theorien diskutiert, wie es dazu kommt, dass Antikörper die Zielzellen bei einer Medikamenten-bedingten Typ II-Immunreaktion erkennen. Die erste Theorie postuliert, dass die Struktur der Zielzell-Membran durch den - als Hapten mit einem Protein verbundenen - Wirkstoff so verändert wird, dass eine Immunreaktion gegen diese Zelle ausgelöst wird. Die zweite Theorie beschreibt, dass es durch den Wirkstoff zu Konformationsänderungen der Zellmembran kommt und dadurch unspezifische, natürlich vorkommende Autoantikörper an die Zellmembran anhaften können (SCHNYDER & PICHLER, 2009).

Die Entstehung von Immunkomplexen aus löslichem Antigen und Antikörpern (zumeist IgG, aber auch mit allen anderen Ig-Isotypen möglich) ist zentraler Bestandteil der Immunreaktionen vom Typ III. Zwar kommt es bei den meisten Immunantworten zur Entstehung von Immunkomplexen, diese werden aber in der Regel durch Phagozytose entfernt. Bei einer übermäßigen Produktion kommt es allerdings zur Ablagerung der Komplexe im Gewebe, vor allem im Endothelium von Blutgefäßen und nachfolgend zur Aktivierung von Komplement, was wiederum zu einer lokalen Entzündungsreaktion führt (DAY, 2005; SCHNYDER & PICHLER, 2009; VOIE et al., 2012b). Je nach Verhältnis von Antigen zu verfügbaren Antikörpern kann es zu zwei verschiedenen Formen von Komplexablagerungen kommen: Bei einer sogenannten Arthus-Reaktion liegt ein Überschuss an Antikörpern vor, sodass die Entzündungsreaktion lokal auf den Ort der Antigen-Exposition begrenzt bleibt. Bei einem Antigen-Überschuss jedoch können sich lösliche Antigen-Antikörperkomplexe bilden, die im Blut zirkulieren und sich schließlich im Kapillarbett, insbesondere von Niere, Auge, Gelenken und der Haut, ablagern und dort zu Entzündungsreaktionen (Vaskulitis, Nephritis) führen (DAY, 2005; VOIE et al., 2012b).

Es ist bisher nicht geklärt, warum und unter welchen Umständen es bei einer Medikamenten-Applikation zur Entstehung von Immunkomplexen mit nachfolgender Entzündungsreaktion kommt. Nachweislich spielen jedoch

verschiedene Faktoren eine Rolle: Zum einen die Art des Antigens, einschließlich der chemischen Zusammensetzung und der elektrischen Ladung, außerdem die Isotypen und die Glykosylierung der beteiligten IgG, sowie auch die Größe der Komplexe (größere Komplexe werden leichter phagozytiert, kleinere können die Basalmembran der Glomerula passieren). Außerdem können eine erhöhte Gefäßpermeabilität, ebenso wie das Vorliegen einer Hypertonie die Ablagerung der Immunkomplexe begünstigen (DAY, 2005).

Wirkstoffe, die in der Humanmedizin beschrieben wurden, Typ III-Immunreaktionen auslösen zu können, sind unter anderem  $\beta$ -Lactame, Quinidine (Medikamenten-induzierter Lupus erythematosus), sowie Minozykline (Vaskulitis) (SCHNYDER & PICHLER, 2009).

An einer Immunreaktion vom Typ IV sind vordergründig Th1- und CD8-Lymphozyten, sowie Zytokine und Makrophagen beteiligt. Da die Aktivierung der T-Lymphozyten hierbei einen Zeitraum von 24 bis 72 Stunden beansprucht, spricht man auch von einer Immunreaktion vom verzögerten Typ. Man unterscheidet zwei Formen von Typ IV-Reaktionen: Bei der ersten Form kommt es zur Th1-Erkennung von löslichen Antigenen oder Hapten-Carrier-Komplexen, die von dendritischen Zellen oder Monozyten präsentiert werden, woraufhin es zur Freisetzung von Zytokinen aus den Lymphozyten kommt. Die zweite Form einer Typ IV-Reaktion ist dadurch charakterisiert, dass es zu einer zytotoxischen Zerstörung von Zielzellen durch Th1- oder CD8-Lymphozyten nach Erkennung von zellassozierten MHC-präsentierten Antigenen kommt. Bei beiden Formen kommt es anschließend, hervorgerufen durch die freigesetzten Zytokine, zur Expression von Adhäsionsmolekülen durch das lokale Gefäßendothel, sowie zur weiteren Chemotaxis von Makrophagen, neutrophilen Granulozyten und T-Lymphozyten zum Ort der Antigenexpression und somit zu einer lokalen Entzündungsreaktion (DAY, 2005). Zwar können diese T-Zell-Reaktionen theoretisch durch jedes Medikament ausgelöst werden und sich in jedem Organ des Körpers manifestieren, jedoch ist die Haut typischerweise am häufigsten betroffen. Hier reichen die auftretenden Symptome von fokalen Rötungen, über makulopapuläre Ausschläge, welche die Haut des Patienten lokal begrenzt oder auch generalisiert betreffen können, bis hin zu schweren nekrolytischen Veränderungen. Symptomkomplexe die zu dieser verzögerten Form der Immunreaktion gezählt werden, sind DRESS (drug rash with eosinophilia and



systemic symptoms), TEN (toxic epidermal necrolysis), das Steven-Johnson-Syndrom, sowie die Kontaktdermatitis (GÓMEZ et al., 2012). Wirkstoffe, die eine Typ IV-Immunreaktion auslösen können, sind  $\beta$ -Lactame und Sulfonamide (SCHNYDER & PICHLER, 2009).

### **1.2.2. Beschriebene Medikamenten-Hypersensitivitäten beim Hund**

Das Auftreten von Hypersensitivitätsreaktionen gegen Medikamente ist beim Hund für eine Reihe unterschiedlicher Wirkstoffe beschrieben. Wie eingangs bereits erklärt, ist die Prävalenz für diese Reaktionen kaum zu ermitteln, da die auftretenden Symptome oftmals nicht registriert werden (z.B. durch das Fell verdeckte dermatologische Veränderungen) oder nicht mit der Applikation eines Medikaments in Zusammenhang gebracht werden (VOIE et al., 2012b). Wie in der Humanmedizin, wird auch beim Hund vermutet, dass alle vier Hauptgruppen von Immunreaktionen nach Gell und Coombs bei der Pathogenese von Hypersensitivitätsreaktionen gegen Medikamente eine Rolle spielen können (VOIE et al., 2012b). Am häufigsten finden sich Berichte über Hypersensitivitätsreaktionen auf die Gabe von Antiinfektiva, insbesondere Sulfonamide: Wenige Tage (durchschnittlich zwölf Tage) nach Therapiebeginn entwickeln sich hierbei unvorhersehbar und dosis-unabhängig systemische Reaktionen, die neben dermatologischen Veränderungen auch Fieber, Polyarthropathie, Hepatopathie, Lymphadenopathie, Blutbildveränderungen (hämolytische Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie) sowie inflammatorische Prozesse in verschiedenen Organen (u.a. Uveitis, Pankreatitis, Meningitis) umfassen können (TREPANIER et al., 2003; TREPANIER, 2004). Es wird vermutet, dass die zugrunde liegende Immunreaktion überwiegend T-Zell-vermittelt abläuft, wobei verschiedene weitere auslösende Faktoren diskutiert werden (TREPANIER, 2004), insbesondere ein möglicherweise ursächlicher Polymorphismus der Gensequenzen, welche die abbauenden Enzyme codieren, wie von Funk-Keenan et al. im Jahr 2012 untersucht (FUNK-KEENAN et al., 2012). In der veterinärmedizinischen Literatur finden sich zudem zahlreiche weitere Fallberichte über das Auftreten von Hypersensitivitätsreaktionen gegen unterschiedliche Medikamente, wie beispielsweise Meloxicam (NIZA et al., 2007), Medetomidin (VISCASILLAS et al., 2011), L-asparaginase (BLAKE et al., 2016) oder Carboplatin (LANORE & SAYAG, 2010).

### 1.2.3. Medikamenten-Hypersensitivität gegen Antiepileptika beim Menschen

Durch das Immunsystem hervorgerufene Überempfindlichkeitsreaktionen auf die Gabe von antiepileptischen Medikamenten (antiepileptic drugs; AED) werden in der Humanmedizin relativ häufig beobachtet. Gemäß einer aktuellen Veröffentlichung von Blaszczyk et al. treten kutan manifestierte Hypersensitivitätsreaktionen bei etwa 3 % der Patienten auf, die eine antiepileptische Therapie erhalten, wobei mildere Hautausschläge überwiegen (BLASZCZYK et al., 2015). Kommt es zu systemischen Reaktionen, spricht man vom sogenannten antiepileptischen Hypersensitivitätssyndrom (*anticonvulsant hypersensitivity syndrome* = AHS) (GOGTAY et al., 2005), oder auch vom Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms* = DRESS) (CRIADO et al., 2012), wobei letzterer Begriff nicht exklusiv auf Reaktionen bezogen ist, die durch Antiepileptika hervorgerufen werden. DRESS kann auch durch verschiedene andere Wirkstoffgruppen (z.B. Sulfonamide, Antidepressiva, oder nicht-steroidale Antiphlogistika) ausgelöst werden (CRIADO et al., 2012). Mit einer Häufigkeit von 1/1000 bis 1/10000 handelt sich bei AHS um einen eher selten auftretenden Nebenwirkungskomplex (BAVDEKAR et al., 2004; GOGTAY et al., 2005), wobei die wahre Prävalenz vermutlich weit höher ist, da AHS in vielen Fällen nicht als solches erkannt oder nicht als unerwünschte Arzneimittelwirkung gemeldet wird. Es liegt keine Geschlechts-Prädisposition für das Auftreten von AHS vor (GOGTAY et al., 2005), jedoch scheint die Häufigkeit von AHS bei Dunkelhäutigen etwas erhöht zu sein, was allerdings auch, zumindest teilweise, durch eine leicht erhöhte Inzidenz epileptischer Erkrankungen in dieser Bevölkerungsgruppe bedingt ist (MULLICK & ISHAK, 1980). AHS ist durch das Auftreten von Fieber, Hautausschlag und einer geschädigten Funktion innerer Organe charakterisiert, wobei der Schweregrad von milden Hautreaktionen bis hin zu lebensbedrohlichen systemischen Symptomen reichen kann (GOGTAY et al., 2005). Des Weiteren kann es zu unterschiedlichen Veränderungen des Blutbildes kommen, am häufigsten werden Eosinophilie oder Thrombozytopenie beobachtet, sowie Entzündungsreaktionen innerer Organe (Hepatitis, Nephritis, Myokarditis oder Enzephalitis); aber auch Tonsillitis, Lymphadenopathie, Hepato- und Splenomegalie, Ödematisierungen des Gesichts, sowie auch Ulzerationen der Mundschleimhaut wurden beschrieben (ELZAGALLAAI et al., 2009). Zu den

Wirkstoffen, die AHS auslösen können, zählen die aromatischen Antiepileptika, wie Phenytoin, Carbamazepin und Phenobarbital, sowie neuere AED, wie Lamotrigin, Oxcarbazepin, Felbamat und Zonisamid (ELZAGALLAAI et al., 2009).

Die Pathogenese von AHS ist noch nicht vollständig bekannt. Es wird postuliert, dass es sich um eine Reaktion des Immunsystems handelt, da es unabhängig von Dosierung und Serumkonzentration des Wirkstoffes auftritt (GOGTAY et al., 2005). In der Literatur finden sich verschiedene Ansätze, die die Entstehung von AHS erklären sollen.

#### Akkumulation toxischer Metaboliten

Die antiepileptischen Medikamente der ersten Generation, wie Phenytoin und Phenobarbital, enthalten einen aromatischen Benzolring, der durch das Enzym Cytochrom P450 zu zyklischen Sauerstoffverbindungen abgebaut wird, welche dann mittels des Enzyms Epoxid-Hydrolase zu nicht-toxischen Metaboliten umgebaut werden (BAVDEKAR et al., 2004; CRIADO et al., 2012). Funktioniert der Abbau durch die Hydrolase allerdings aufgrund eines Enzymdefekts nur unzureichend, kommt es zu einer Akkumulation toxischer Sauerstoffverbindungen. Diese sind wiederum in der Lage, sich an Makromoleküle zu binden und hierdurch eine zytotoxische Wirkung zu erlangen, oder als Antigene zu fungieren und somit eine immunologische Reaktion auszulösen (BAVDEKAR et al., 2004). Auch im Stoffwechsel vieler der bei AHS betroffenen Organe, insbesondere in der Leber, spielen Cytochrom P450, sowie die Epoxid-Hydrolase eine wichtige Rolle, was die Theorie einer bestehenden Kausalität zwischen Enzym-Defekt und der Entstehung von AHS unterstützt (GOGTAY et al., 2005). Ein ähnlicher Ansatz basiert auf dem Nachweis von IgG-Antikörpern gegen Cytochrom P450 in Patienten, die unter AHS leiden. Hierbei wird vermutet, dass die zyklischen Sauerstoffverbindungen kovalent an das Cytochrom P450 binden, es so zu einem Antigen modifizieren und hierdurch eine Immunreaktion auslösen. Die Antikörper konnten in mehreren AHS-erkrankten Patienten, allerdings nicht in gesunden Patienten oder in Patienten unter AED-Therapie ohne AHS-Symptomatik nachgewiesen werden (LEEDER et al., 1992).

Einschränkend ist zu erwähnen, dass durch die Cytochrom P450-Ansätze nicht zu erklären ist, warum nicht-aromatische AEDs wie Lamotrigin ebenfalls AHS

auslösen kann, da dieses keine aromatische Struktur enthält und somit nicht über Cytochrom P450 abgebaut wird (GOGTAY et al., 2005).

### Einfluss viraler Infektionen

Eine Reihe von Studien kommt zu dem Ergebnis, dass verschiedene virale Infektionen, insbesondere Infektionen mit dem humanen Herpesvirus 6 (HHV-6), bei der Pathogenese von AHS eine Rolle spielen (GOGTAY et al., 2005; AOUAM et al., 2008). So konnten Kano et al. bei zehn AHS-Patienten einen durchschnittlich vierfach höheren Titer von HHV6-IgG-Antikörpern als in der Vergleichsgruppe nachweisen. Durchschnittlich waren die Antikörper zwei bis drei Wochen nach Auftreten der ersten AHS-Symptome im Serum nachweisbar. Eine solche Virämie ist bislang bei keiner anderen Medikamenten-Hypersensitivität beschrieben. Unklar ist weiterhin, ob die Virus-Infektion eine kausale Relation zu AHS hat, oder es durch die Aktivierung des Immunsystems im Zuge der AHS-Erkrankung zu einer Reaktivierung einer bereits davor bestehenden Virus-Infektion kommt (KANO et al., 2004). Neben dem HHV-6, stehen auch andere Viren, wie das HHV-7, das Cytomegalie-Virus oder das Epstein-Barr-Virus, im Verdacht, eine Rolle in der Pathogenese von AHS zu spielen (GOGTAY et al., 2005; CRIADO et al., 2012).

### Graft-versus-Host-Reaktion

Bei diesem Ansatz, die Pathogenese von AHS zu erklären, wird angenommen, dass es sich bei AHS um eine Form von Graft-versus-Host-Reaktionen (GvHR) handelt (GOGTAY et al., 2005). Unter einer Graft-versus-Host-Reaktion im eigentlichen Sinne versteht man eine immunologische Reaktion, die nach einer erfolgten Transplantation von Stammzellen oder Knochenmark auftreten kann. So wird eine GvHR bei bis zu 40-60 % der Empfänger von hämatopoetischen Stammzellen registriert (JAGASIA et al., 2011). Typischerweise besteht eine GvHR aus fünf Schritten (SUNG & CHAO, 2012), die nachfolgend stark vereinfacht aufgeführt werden: Zunächst löst ein durch Bestrahlungs- oder Chemotherapie bedingter Gewebeschaden die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine aus, die wiederum eine Aktivierung der T-Zellen herbeiführen. Daraufhin kommt es zu einer Expansion und Differenzierung der T-Zellen, die dann über das Blut in verschiedene Zielorgane (v.a. betroffen sind die Haut, Leber, Darm und Augen) gelangen, wo sie wiederum lokale

Entzündungsreaktionen auslösen (SUNG & CHAO, 2012). Es bestehen in der Tat einige Ähnlichkeiten im Verlauf der GvHR, im Vergleich zu AHS: Zuerst erfolgt eine initiale Exposition, auf die eine symptomfreie Periode folgt, bis schließlich die durch die Immunreaktion verursachten Symptome auftreten. Bei erneuter Exposition treten die Symptome ebenfalls wieder in Erscheinung, des Weiteren ist bei beiden Syndromen das Auftreten von Dosierung und Serum-Konzentrationen unabhängig. Gogtay et al. postulieren, dass die antiepileptischen Medikamente mit den Lymphozyten agieren und sie dadurch so verändern, dass sie körpereigene Zellen als fremd wahrnehmen und zerstören (GOGTAY et al., 2005).

#### Hypersensitivitätsreaktionen gegen Kaliumbromid

Neben diesen Literaturstellen zum antiepileptischen Hypersensitivitätssyndrom, welches vorwiegend durch die Gabe aromatischer AEDs ausgelöst wird, findet man in der humanmedizinischen Literatur ebenfalls Berichte zu dermatologischen Nebenwirkungen durch Kaliumbromid. Diese können von Akne-ähnlichen Ausschlägen bis hin zur Entwicklung granulierender, tumorartiger Hautveränderungen (sogenanntes „Bromoderma tuberosum“) reichen (ANZAI et al., 2003; PALONI et al., 2013). Im Gegensatz zu diesen dosis-abhängigen und somit vermutlich nicht immun-vermittelten Hautveränderungen, ist auch das Auftreten von Pannikulitis unter Kaliumbromid-Therapie beschrieben (DIENER et al., 1998; REQUENA & SANCHEZ YUS, 2007). Unter Pannikulitis versteht man eine Entzündung des subkutanen Fettgewebes, welche zur Entstehung schmerzhafter subkutaner Knoten führt, die mitunter ulzerieren können. Begleitend treten häufig Fieber, Lethargie, Lymphadenopathie, Lahmheit und Inappetenz auf (CAMILLERI M., 2003). Die Pathophysiologie, die dem Auftreten einer Pannikulitis im Rahmen einer Kaliumbromid-Therapie zugrunde liegt, ist weitgehend unklar. Es wird aber vermutet, dass es sich um eine allergische Medikamenten-Reaktion handelt (DIENER et al., 1998).

#### **1.2.4. Dermatologische Symptome beim Hund unter antiepileptischer Therapie**

Hautreaktionen bei Hunden unter antiepileptischer Therapie sind in der Literatur kaum beschrieben und stehen bisher nicht im Fokus des Monitorings für Nebenwirkungen der Antiepileptika beim Hund.

### Phenobarbital/Primidon

Die bisher umfangreichste Untersuchung zu diesem Thema stammt von March et al., die 2004 eine retrospektive Studie veröffentlichten, in der elf Fälle (04/1995-02/2002) von nekrotisierender Dermatitis (superficial necrolytic dermatitis; SND, oder auch metabolische epidermale Nekrose; MEN) bei Hunden, die Phenobarbital als antiepileptische Therapie erhielten (SND/PB), vergleichend zu neun Hunden mit diagnostizierter SND ohne vorangegangene Phenobarbital-Exposition (SND/noPB) und 24 Hunden unter Phenobarbital-Therapie mit Hepatopathie, aber ohne Hautveränderungen (PB/hepatotoxicity), untersucht wurden (MARCH et al., 2004). Abweichend vom AHS beim Menschen, bei welchem die Symptome in der Regel in den ersten sechs Wochen nach Beginn der antiepileptischen Therapie in Erscheinung treten (SULTAN et al., 2015), traten hier die Hautsymptome erst vier bis elf Jahre (Medianwert: sieben Jahre) nach Therapiebeginn auf und bei sechs der elf Hunde war Phenobarbital bereits mehrere Wochen vor Beginn der Dermatitis aufgrund stark erhöhter Alaninaminotransferase-Aktivitäten abgesetzt worden (2-72 Wochen, Medianwert: 4 Wochen vor Auftreten der Hautsymptome). Die beschriebenen Hautläsionen umfassten Hyperkeratosen, Erytheme, Krusten, Alopezien, Ulzerationen/Erosionen, Pusteln und Papeln und waren vor allem an den Ballen, den mukokutanen Übergängen, sowie dem Nasenspiegel oder inguinal lokalisiert. Die histopathologische Untersuchung ergab bei allen elf Hunden das Vorliegen einer parakeratotischen Hyperkeratose, epidermalen Spongiose und epidermalen Hyperplasie. Bei zehn Hunden wurden eine Hyperplasie der Basalzellen, sowie das Vorhandensein von Bakterien im Bereich der Hautläsionen festgestellt. Diese Befunde entsprechen weitgehend den typischen histopathologischen Veränderungen beim Vorliegen eines hepatokutanen Syndroms. Hierunter versteht man eine Hepatopathie, die durch eine Vielzahl von Primärerkrankungen ausgelöst werden kann und sekundär zu teils schweren Hautveränderungen führt (GROSS et al., 1993; JACOBSON LS, 1995; BRENSEKE et al., 2011).

Die Beobachtungen von March et al. deuten darauf hin, dass eine mehrjährige Phenobarbital-Therapie das Risiko für die Entstehung von nekrotisierender Dermatitis (SND)/metabolischer epidermaler Nekrose (MEN) beim Hund erhöht, da von 16 histopathologisch an der veterinärmedizinischen Klinik der Ohio State University diagnostizierten SND-Hunden (04/1995-02/2002) sieben (44 %) unter

Phenobarbital-Dauertherapie standen.

Die Vermutung, dass den hier untersuchten kutanen Symptomen eine Hepatopathie zugrunde lag, wurde durch die Befunde der sonographischen und histologischen Untersuchung der Leber in March' Fallserie belegt. Eine Sonographie wurde bei sieben der elf Hunde mit SND und PB-Therapie durchgeführt. Bei sechs Hunden zeigte sich hierbei deutlich ein sogenanntes „Honeycomb“-Muster im Leberparenchym, charakterisiert durch hypoechogene Knoten, die von einem hyperechogenem Netzwerk umgeben sind. Bei allen sieben Hunden stellte sich die Leber subjektiv klein dar und bei drei der untersuchten Tiere wurde das Vorhandensein von geringgradigem Aszites festgestellt. Die sonographische Untersuchung der Leber bei den neun Hunden mit SND ohne vorangegangene Phenobarbital-Therapie (SND/noPB) zeigte bei allen Tieren ebenfalls ein „Honeycomb“-Muster. Bei sechs Hunden aus der Gruppe PB/hepatotoxicity wurde eine Sonographie des Abdomens durchgeführt, jedoch konnte bei keinem dieser Tiere eine Veränderung des Leberparenchyms nachgewiesen werden, die einem „Honeycomb“-Muster entspricht. Dagegen stellte sich bei vier Hunden dieser Gruppe ein moderater bis schwerwiegender Aszites dar.

Eine histopathologische Untersuchung der Leber wurde bei fünf Hunden der SND/PB- Gruppe durchgeführt: Bei vier Tieren wurden Regionen mit schwerwiegendem Parenchym-Kollaps beschrieben. Die Hepatozyten in diesen Regionen wiesen eine Vakuolisierung aufgrund von Glycogen-Ablagerungen auf. Eine Fibrose des Lebergewebes in den kollabierten Bereichen war bei allen untersuchten Proben nachweisbar. Auch bei vier Hunden der SND/noPB-Gruppe wurde eine histopathologische Untersuchung der Leber vorgenommen, welche bei allen Proben durch Bereiche kollabierten Leber-Parenchyms, die vakuolisierte Hepatozyten enthielten, charakterisiert war - was dem bekannten histopathologischen Bild beim Vorliegen eines hepatokutanen Syndroms entspricht (GROSS et al., 1993; JACOBSON LS, 1995; BRENSEKE et al., 2011). Der wesentliche Unterschied der SND/PB- zur SND/noPB-Gruppe lag darin, dass bei Erstgenannten eine Glycogen-Vakuolisierung, bei den SND/noPB-Hunden hingegen eine Lipid-Vakuolisierung der Hepatozyten überwog. Des Weiteren beschreiben March et al. die Ergebnisse der histopathologischen Untersuchung bei vier Hunden mit diagnostizierter Hepatopathie unter Phenobarbital-Therapie, aber

ohne Zeichen einer SND. Bei drei dieser untersuchten Proben ergab sich das typische Bild einer Leber-Zirrhose (Kollagenfasern ersetzen das reguläre Parenchym, Hinweise auf Nekrosen, Regeneratknoten). Die vierte Probe zeigte zudem das Vorliegen einer chronisch-aktiven Hepatitis, charakterisiert durch eine neutrophile Entzündung mit moderater Fibrose. Bei weiteren zwei Hunden, die lediglich biochemische, jedoch keine klinischen Symptome einer Hepatotoxizität aufwiesen, ergab die histopathologische Untersuchung des Lebergewebes eine diffus verteilte Vakuolisierung der Hepatozyten, hervorgerufen durch Glykogenablagerungen, sowie bei einem der Hunde eine multifokale geringgradige lymphoplasmazelluläre und neutrophile Entzündung. Bei keinem der Hunde aus der Gruppe PB/hepatotoxicity zeigten sich Hinweise auf das Vorliegen eines Parenchym-Kollapses (MARCH et al., 2004) .

Abgesehen von dieser Studie, beschreiben Bevier et al. 2010 das Auftreten von nekrotisierender Dermatitis bei einem Norwegischen Elchhund (männlich- kastriert, 8,5 Jahre alt), welcher seit sechs Jahren Phenobarbital als antiepileptische Dauermedikation erhalten hatte. Die sonographische, ebenso wie die histologische Untersuchung der Leber ergaben hier ebenfalls, wie bei den Fällen von March' Studie Hinweise auf das Vorliegen eines hepatokutanen Syndroms (Honeycomb-Muster in der sonographischen Untersuchung, kollabiertes Parenchym und Vakuolisierung der Hepatozyten in der histologischen Untersuchung) (BEVIER et al., 2010). Und Henricks veröffentlichte bereits im Jahr 1987 einen Fall von vermuteter Primidon-induzierter Dermatitis bei einem neunjährigen Hund (weiblich, Rasse wird nicht genannt). Die Symptome (Alopezie, Ulzerationen, Pigmentierungen und Juckreiz an Rücken, Kopf, Perineum und an den Gliedmaßen) traten hier neun Monate nach Initiation der antiepileptischen Therapie auf (HENRICKS, 1987).

### Kaliumbromid

Neben diesen Fallberichten von Dermatitis unter Phenobarbital- (Primidon-) Therapie, findet sich in der veterinärmedizinischen Literatur ein Bericht über das Auftreten von Pannikulitis in Assoziation mit der Gabe von Kaliumbromid bei zwei Hunden (BOYNOSKY & STOKKING, 2014). Das Vorkommen von Pannikulitis unter Kaliumbromid-Therapie ist auch beim Menschen beschrieben und wurde in der vorliegenden Arbeit bereits im Kapitel 1.3.1. erwähnt. Boynosky et al. beschreiben zwei Fälle von Hunden mit idiopathischer Epilepsie (Hund 1:



Dalmatiner, weiblich-kastriert, 5,8 Jahre; Hund 2: Chihuahua, weiblich-kastriert, 3,2 Jahre), die nach einer in etwa ein Jahr andauernden Kaliumbromid-Therapie und nach verschiedenen Dosis-Erhöhungen generalisiert über den Rumpf verteilte subkutane Knoten (Durchmesser 0,5-3 cm) entwickelten (BOYNOSKY & STOKKING, 2014). Weitere Symptome, die die Hunde zeigten, waren Hyperthermie, Lethargie, Lahmheit (Hund 1), sowie Inappetenz (Hund 2). Die histologische Untersuchung einer entnommenen Feinnadelaspiration ergab in beiden Fällen das typische Bild einer Pannikulitis, charakterisiert durch Fettgewebe, welches durch schaumig-degenerierte Makrophagen, Neutrophile Granulozyten, sowie durch Lymphozyten infiltriert ist. Vereinzelt fanden sich auch multinukleäre Riesenzellen und reaktive Fibrozyten. Im ersten Fall wurde die Pannikulitis zunächst nur symptomatisch mit Doxycyclin und Niacinamid, ohne Absetzen des Kaliumbromids, behandelt, woraufhin die Symptome zwar zunächst verschwanden, nach zwei Monaten jedoch erneut auftraten. Daraufhin wurde Kaliumbromid abgesetzt. Vier (Hund 2), bzw. sieben (Hund 1) Tage nach Absetzen des Kaliumbromids, sowie einer zusätzlichen antibiotischen Therapie (Doxycyclin, sowie bei Hund 1 zusätzlich Niacinamid), verschwanden die subkutanen Knoten vollständig. Bis zum Ende der Studie kam es zu keinem Rezidiv (BOYNOSKY & STOKKING, 2014).

In verschiedenen Review-Artikeln werden außerdem mildere dermatologische Symptome, wie Rötungen, Juckreiz oder Pusteln, als Nebenwirkungen bei Hunden unter Kaliumbromid-Therapie aufgeführt (CHANG et al., 2006; BAIRD-HEINZ et al., 2012).

### Imepitoin

Zu Imepitoin, dem jüngsten Antiepileptikum, welches für die Veterinärmedizin zugelassen ist, wurde kürzlich ein Fallbericht veröffentlicht, der das Auftreten einer lupoiden Medikamenten-Reaktion beschreibt (ROYAUX et al., 2016): Ein vierjähriger männlich-kastrierter Jack Russel Terrier, der seit fünf Monaten Imepitoin als Therapie einer idiopathischen Epilepsie erhielt, entwickelte wenige Tage nach einer Dosiserhöhung von 20mg/kg auf 30mg/kg kutane Läsionen, die sich trotz antibiotischer und antiphlogistischer Medikation in den darauffolgenden Tagen weiter verschlechterten. Eine komplette dermatologische Untersuchung ergab Erytheme, Erosionen und Depigmentierungen, überwiegend an den mukokutanen Übergängen, sowie schuppige und krustige Läsionen am Kinn, an

den Pinnae und in der axillären Region. Die Ergebnisse der durchgeführten Blut-Untersuchungen waren unauffällig, die histologische Untersuchung der entnommenen Hautbiopsien ergaben das Bild eines Lupus erythematosus: Verdickung der Basalmembran, perivaskuläre lichenoide Infiltration der Dermis mit Lymphozyten, Plasmazellen und neutrophilen Granulozyten, sowie apoptotische Keratinozyten in den tiefen Schichten der Epidermis, vakuoläre Degeneration des Epitheliums mit fokaler Ablösung der Epidermis. Nach Absetzen von Imepitoin (zeitgleich Start einer Phenobarbital-Therapie) und der Gabe von Prednisolon (0,75mg/kg einmal täglich über 14 Tage, danach schrittweise Reduktion über vier Wochen) heilten die kutanen Läsionen innerhalb von wenigen Wochen vollständig ab und rezidierten auch nach Absetzen des Prednisolons nicht bis zum Ende der sechs-monatigen Beobachtung. Der klinische Verlauf spricht hier in hohem Maße für eine immun-medierte Medikamentenreaktion, nach Anwendung des Naranjo-Index ergab sich hier ein Score von 7, was bedeutet, dass eine Medikamentenreaktion wahrscheinlich ist (ROYAUX et al., 2016).

### Zonisamid

Ein kürzlich (2015) veröffentlichter Fallbericht von Ackermann et al. beschreibt das Auftreten von Hautausschlägen bei einem 9-jährigen männlich-kastrierten Miniatur-Dackel, zwei Monate nach Beginn einer Zonisamid-Therapie (ACKERMANN et al., 2015). Die dermatologische Untersuchung ergab folgenden Befund: Krusten, sowie Ulzerationen an den Ballen und interdigital, außerdem multifokale, teilweise verschmelzende Areale von Rötungen, Erosionen, Ulzerationen und Verkrustungen am ventralen Abdomen. Bis dahin zeigte der Hund keinerlei dermatologische Symptome. Er stand bereits seit zwei, bzw. einem Jahr unter antiepileptischer Therapie mit Phenobarbital und Kaliumbromid. In der histopathologischen Untersuchung einer Haut-Biopsie zeigten sich in allen Schichten der Epidermis apoptotische Keratinozyten, sowie vereinzelt eine Lymphozyten-Satellitose. Die oberflächlichen Schichten der Dermis waren mit Lymphozyten, Makrophagen, Plasmazellen und Neutrophilen Granulozyten infiltriert. Außerdem ergab eine aerob kultivierte Probe das Vorliegen einer Infektion der Haut mit Staphylokokken. Das klinische und histopathologische Bild führte zur Diagnose eines Kokardenerythems (erythema multiforme; EM), eine allergisch bedingte Dermatitis, die unter anderem durch

Medikamenten-Reaktionen ausgelöst werden kann. Blutuntersuchungen ergaben eine milde normozytäre Anämie (Hämatokrit 39 %, Referenz: 41-60 %), sowie erhöhte Leberenzyme (alkalische Phosphatase: 671 $\mu$ /L, Referenz: 15-164 $\mu$ /L; Alaninaminotransferase: 158 $\mu$ /L, Referenz: 21-97 $\mu$ /L). Da Zonisamid als Letztes zum antiepileptischen Therapie-Protokoll des Patienten hinzugefügt worden war, wurde es als wahrscheinlicher Auslöser der Symptomatik betrachtet und unter Beginn einer Levetiracetam-Therapie abgesetzt. Unter unterstützender Therapie (Cefpodoxim als Antibiotikum, Tramadol als Analgetikum) heilten die Hautläsionen innerhalb von zwei Wochen vollständig ab, ebenso die zuvor bestehende Anämie (Hämatokrit bei Kontrolle nach 14 Tagen: 57,5 %). Die Leberenzyme blieben jedoch weiterhin erhöht, was vermutlich durch die jahrelange Gabe von Phenobarbital bedingt war und in keinem Zusammenhang zur akuten Symptomatik stand. Von einer erneuten Applikation von Zonisamid zur sicheren Bestätigung einer Medikamentenreaktion wurde abgesehen (ACKERMANN et al., 2015). Die genauen pathologischen Mechanismen, die dieser Hautreaktion zugrunde liegen, sind nicht bekannt, es wurde eine allergische Medikamentenreaktion vermutet. Möglicherweise steht das Auftreten der Hautläsionen in diesem Fall ebenfalls im Zusammenhang mit einer durch das antiepileptische Medikament ausgelösten Hepatopathie, wie bei den Fällen von nekrotisierender Dermatitis bei Hunden unter Phenobarbitaltherapie (weiter oben beschrieben). In der Literatur finden sich zwei Fälle von Zonisamid-assoziierten Hepatopathien bei Hunden (MILLER et al., 2011; SCHWARTZ et al., 2011), diese wiesen jedoch keinerlei dermatologische Symptome auf.

### **1.3. Sonstige unerwünschte Wirkungen durch Antiepileptika beim Hund**

Ein breites Spektrum an möglichen Nebenwirkungen durch antiepileptische Medikamente beim Hund ist bereits seit vielen Jahren bekannt.

#### Phenobarbital:

Eines der am häufigsten eingesetzten Antiepileptika in der Tiermedizin ist Phenobarbital (CHARALAMBOUS et al., 2014). Zu den unerwünschten Wirkungen, die durch dieses AED hervorgerufen werden, zählen Sedation, Polyurie/Polydypsie, Polyphagie, Gewichtszunahme und Ataxie, wobei die Schwere der Symptome (in Bezug auf Sedation und Ataxie) oftmals in den ersten

Wochen nach Therapiebeginn am stärksten ausgeprägt ist und mit der Zeit schwächer wird (FISCHER et al., 2013). Eine seltene, aber im Falle des Auftretens lebensbedrohliche Nebenwirkung, ist eine durch Phenobarbital bedingte Hepatopathie, die bis hin zum Leberversagen führen kann (GASKILL et al., 2005). Vereinzelt kann es außerdem zu idiosynkratischen und mitunter fatalen Veränderungen im Blutbild (Anämie, Leukopenie und/oder Thrombozytopenie) kommen, welche nach bisherigem Wissensstand durch eine autoimmune Zerstörung der Blutzellen selbst oder der hämatopoetischen Vorläufer-Zellen im Knochenmark ausgelöst wird (BERSAN et al., 2014). Des Weiteren beschrieben ist eine mögliche, jedoch meist nur geringgradige Erniedrigung des totalen (TT4), sowie des freien (FT4) Serum-Thyroxins unter länger andauernder Therapie. Fast immer kommt es durch Phenobarbital zu einer verstärkten Leberenzym-Induktion und somit zu einer Erhöhung der Aktivität der Alanin-Aminotransferase (ALT) und der alkalischen Phosphatase (AP) (GASKILL et al., 2005; CHANG et al., 2006; DEWEY, 2006; BOOTHE et al., 2012; FISCHER et al., 2013).

#### Kaliumbromid:

Kaliumbromid findet ebenfalls seit vielen Jahren Einsatz in der Tiermedizin. Es wird entweder als alleiniges Antiepileptikum eingesetzt, oder aber zusätzlich zu Phenobarbital als Add-on-Therapeutikum (CHARALAMBOUS et al., 2014). Da Bromid über die Nieren ausgeschieden wird, stellt es eine gute Alternative zu Phenobarbital bei Patienten dar, deren Leberfunktion aus unterschiedlichen Gründen eingeschränkt ist. Als mögliche Nebenwirkungen sind neurologische Störungen (z.B. Ataxie, Hinterhandschwäche, Zittern, Sedation), Polyurie/Polydypsie, Polyphagie, gastrointestinale Beschwerden (Speicheln, Diarrhoe, Erbrechen), sowie Verhaltensstörungen (Unruhe, Aggressivität) beschrieben (CHANG et al., 2006; BAIRD-HEINZ et al., 2012; BOOTHE et al., 2012; FISCHER et al., 2013). Selten treten auch respiratorische Symptome (Husten, Nießen) auf (BAIRD-HEINZ et al., 2012). Es besteht außerdem seit vielen Jahren der Verdacht, dass die Gabe von Kaliumbromid das Risiko für die Entstehung einer Pankreatitis erhöht, wobei dies vor allem bei einer Kombinations-Therapie mit Phenobarbital der Fall zu sein scheint. So ergab eine retrospektive Studie von Gaskill und Cribb, dass 10 % der Hunde unter Phenobarbital/Kaliumbromid-Kombinationstherapie Hinweise auf eine Pankreatitis zeigten, im Vergleich zu 0,3 % der Hunde unter Phenobarbital-

Monotherapie (GASKILL & CRIBB, 2000).

### Imepitoin

Imepitoin ist das jüngste für Hunde zugelassene Antiepileptikum, sodass über das Auftreten möglicher Nebenwirkungen noch keine umfassenden Ergebnisse in der Literatur vorliegen. Tipold et al. verglichen 2014 in einer Blind-Studie die Effektivität, sowie das Auftreten von Nebenwirkungen bei der Anwendung von Imepitoin (n=116) und Phenobarbital (n=110) bei insgesamt 226 Hunden mit idiopathischer Epilepsie. Die durch die Therapie erzielte Reduktion der epileptischen Anfälle wies keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf, beide AEDs haben demnach eine ähnliche Effektivität. Registrierte Nebenwirkungen waren Polyphagie, Sedation, Polyurie/Polydypsie, neurologische und gastrointestinale Symptome, sowie Nebenwirkungen, welche Niere oder harnableitende Wege betreffen. Die registrierten Nebenwirkungen traten in der Phenobarbital-Gruppe durchschnittlich 1,5mal häufiger auf, als in der Imepitoin-Gruppe. Hyperaktives Verhalten war die einzige unerwünschte Wirkung, die unter Imepitoin- häufiger auftrat als unter Phenobarbitaltherapie (TIPOLD et al., 2015).

### Levetiracetam

Levetiracetam ist ein Antiepileptikum aus der Humanmedizin, das für Hunde nicht zugelassen ist und demnach für den Einsatz in der Veterinärmedizin umgewidmet werden muss. Bei Hunden, die nur unzureichend auf die Therapie mit Phenobarbital oder Kaliumbromid ansprechen, wird es häufig als Add-on-Medikament eingesetzt. Es findet entweder als Dauertherapie Anwendung oder in Form einer Pulstherapie, für den Fall, dass Serienanfälle (> 2 Anfälle innerhalb von 24 Stunden) auftreten (PACKER et al., 2015). Als Monotherapeutikum findet es in der Tiermedizin bisher kaum Anwendung. Bisherige Studien zeigen, dass epileptische Hunde überwiegend gut auf die Therapie ansprechen und es zu einer deutlichen Reduktion der Anfallshäufigkeit kommt, vor allem während der ersten Monate nach Beginn der Add-on-Therapie (VOLK et al., 2008). Nebenwirkungen unter Levetiracetam-Therapie sind eher selten und mild ausgeprägt; beschrieben sind Ataxie, Polyphagie, Sedation, Polydypsie, gastrointestinale Symptome, sowie vereinzelt Verhaltensänderungen (Unruhe, Aggressionen) (DEWEY, 2006; PACKER et al., 2015).

### Sonstige humanmedizinische AED

Gabapentin, ein strukturelles Analogon zur Gamma-Aminobuttersäure, wird vereinzelt in der Tiermedizin bei Fällen von refraktärer Epilepsie eingesetzt, scheint allerdings nach bisherigen Studien keine hohe Effektivität aufzuweisen. Nebenwirkungen beim Hund sind ausgesprochen selten und kaum in der Literatur beschrieben (DEWEY, 2006).

Zonisamid ist ebenfalls ein Antiepileptikum aus der Humanmedizin und findet selten Einsatz in der Epilepsie-Therapie beim Hund. Es scheint als Add-on-Therapeutikum in Kombination zu Phenobarbital in manchen Fällen eine signifikante Reduktion der Anfallsfrequenz zu bewirken. Nebenwirkungen sind selten und meist eher schwach ausgeprägt - vorübergehende Ataxie, Sedation, sowie gastrointestinale Symptome wurden beschrieben (DEWEY, 2006). Es existieren zudem mehrere Fallberichte in der Literatur, bei denen es unter Zonisamid-Therapie bei Hunden zum Auftreten idiosynkratischer Hepatopathien kam (MILLER et al., 2011; SCHWARTZ et al., 2011): Der erste in der veterinärmedizinischen Literatur erwähnte Fall einer Hepatopathie unter Zonisamid-Therapie wurde von Schwartz et al. beschrieben: Bei einer neun-jährigen, weiblich-kastrierten Rottweiler-Hündin wurde nach Auftreten epileptischer Anfälle eine Zonisamid-Therapie initiiert (Dosierung 8,3mg/kg, alle 12h), woraufhin (drei Wochen nach Therapie-Beginn) klinische Symptome einer Hepatopathie (Inappetenz, Erbrechen, Ikterus) auftraten. Die durchgeführten Blut-Untersuchungen ergaben stark erhöhte Leberenzyme, sowie eine deutliche Hyperbilirubinämie und Hypercholesterinämie. Die sonographische Untersuchung der Leber war, abgesehen von einer etwas verdickten Gallenblasenwand, unauffällig. Nach Umstellung der antiepileptischen Therapie (Beginn Kaliumbromid mit Ladedosis, Absetzen von Zonisamid), sowie zusätzlicher antibiotischer und unterstützender Medikation verbesserte sich die Klinik deutlich und war nach vier Wochen wieder unauffällig (SCHWARTZ et al., 2011). Miller et al. beschreiben des Weiteren den Fall eines Boston Terriers (vier Jahre, männlich-kastriert, diagnostizierte idiopathische Epilepsie), bei dem als antiepileptische Medikation ebenfalls Zonisamid (Dosierung 7,7mg/kg, alle 12 h) initiiert wurde. Zehn Tage nach Therapiebeginn wurde der Hund aufgrund der Klinik einer akuten Hepatopathie (Inappetenz, Lethargie, Erbrechen, später Hämatemesis, Hypothermie) erneut vorgestellt. Blut-Untersuchungen ergaben

unter anderem massiv erhöhte Leberenzyme, Lympho- und Eosinopenie, Hyperbilirubinämie, Hypoglykämie, sowie eine verzögerte Gerinnung. Aufgrund der weiteren Verschlechterung des Allgemeinzustandes wurde der Hund zwei Tage nach Beginn der Symptomatik euthanasiert. Die anschließende histopathologische Untersuchung ergab das Vorliegen einer schwerwiegenden, panlobulären hepatischen Nekrose, sowie einer ausgeprägten mikrovesikulären hepatischen Lipidose (MILLER et al., 2011). Vermutlich handelte es sich bei diesen idiosynkratisch aufgetretenen Hepatopathien um immun-vermittelte Hypersensitivitäts-Reaktionen, genaues zur Pathophysiologie ist jedoch noch nicht bekannt (MILLER et al., 2011).

## **2. Diagnose der Medikamenten-Hypersensitivität**

### **2.1. Diagnose der Medikamenten-Hypersensitivität in der Humanmedizin**

Eine Medikamenten-Hypersensitivitätsreaktion ist hauptsächlich gekennzeichnet durch das Auftreten von Hautauschlägen, gegebenenfalls zusätzlich durch eine erhöhte Körpertemperatur. Mitunter können die auftretenden Hautveränderungen hierbei schwerwiegende Ausmaße annehmen, bis hin zum sogenannten „Stevens-Johnson-Syndrom“, bei dem es zu einer weitreichenden Nekrose der Keratinozyten kommt, die bis zu einem Zehntel der Epidermis, einschließlich der Schleimhäute betreffen kann, oder zu einer toxischen epidermalen Nekrolyse. Neben diesen potentiell lebensbedrohlichen Symptom-Komplexen kann es im Rahmen einer Hypersensitivitätsreaktion außerdem zu Veränderungen im Blutbild oder zu einer eingeschränkten Funktion innerer Organe kommen (ROMANO et al., 2008; ELZAGALLAAI et al., 2009). All diese schwerwiegenden Nebenwirkungen, die im Rahmen einer Arzneimittel-Hypersensitivität auftreten können, machen eine rasche und zuverlässige Diagnose unabdingbar. Hinweise auf das Vorliegen einer Hypersensitivitätsreaktion ergeben sich meist aus der Krankengeschichte des Patienten, vor allem aus der zeitlichen Abfolge von Hautreaktionen und der Gabe des im Verdacht stehenden Arzneimittels. Als Goldstandard für eine sichere Diagnose gilt die erneute systemische Verabreichung des Wirkstoffes, nachdem die Symptome nach Absetzen des Medikaments vollständig abgeklungen sind. Ein Wiederauftreten der Symptome

gilt hier als sicherer Nachweis einer Medikamenten-Hypersensitivität, jedoch ist diese Methode mit dem möglichen Auftreten schwerwiegender und potentiell lebensbedrohlicher Reaktionen verbunden und wird daher aus ethischen Gründen kaum durchgeführt (ELZAGALLAAI et al., 2009).

Als für den Patienten sicherere Alternativen stehen verschiedene dermatologische Testmethoden zur Verfügung. Da es sich bei den Hypersensitivitäts-Reaktionen in der Regel um Immunreaktionen vom verzögerten Typ (Typ IV nach Cell und Coombs) handelt, die überwiegend T-Zell-vermittelt ablaufen, wird der Patch-Test, sowie ein spät abgelesener Intrakutantest in der Humanmedizin zur Diagnose von Arzneimittel-Hypersensitivitäten bereits seit mehreren Jahren eingesetzt (ROMANO et al., 2008; ELZAGALLAAI et al., 2009; FRIEDMANN & ARDERN-JONES, 2010).

### **2.1.1. Der Patch-Test zur Diagnose der Medikamenten-Hypersensitivität in der Humanmedizin**

In der Humanmedizin wird der Patch-Test überwiegend zur Diagnose von Kontakt-Allergien angewandt, findet aber auch bei der Diagnose von Hypersensitivitäten gegen systemisch verabreichte Medikamente, wie Penicilline oder Antiepileptika, verbreitet Anwendung, wobei hier noch keine standardisierten Vorgaben zur Herstellung und Durchführung des Tests existieren. Der Patch-Test stellt eine hilfreiche, wenn auch nur begrenzt diagnostisch aussagekräftige Methode bei der Medikamenten-Hypersensitivität dar und wird gemäß internationaler Empfehlungen sechs Wochen bis sechs Monate nach Abklingen der Symptome durchgeführt (SANTIAGO et al., 2010).

Das zu testende Allergen wird, in Wasser oder Vaseline gelöst, auf Testplättchen (sogenannte Finn Chambers) aufgetragen und mittels hypoallergenem Klebeband auf der vorher nicht gereinigten oder anderweitig behandelten Haut des oberen Rückens aufgebracht und befestigt. Voraussetzung ist, dass der Patient mindestens einen Monat vor Durchführung des Tests keine systemischen Glukokortikoide oder andere Immunsuppressiva verabreicht bekommen hat und an der zu testenden Hautstelle mindestens zwei Wochen vor Durchführung des Tests keine lokalen Glukokortikoide aufgebracht wurden (ROMANO et al., 2008). Die gängigen Konzentrationen, in welchen das Medikament aufgetragen wird, variieren unter den unterschiedlichen Wirkstoffen und liegen zwischen 1 % und



30 %, im Mittel bei 5-10 % (ROMANO et al., 2008; ELZAGALLAAI et al., 2009). Je nach appliziertem Wirkstoff weichen auch die empfohlenen Zeitspannen, nach welchen die Hautreaktionen abgelesen werden sollen, von den meist empfohlenen 48 Stunden (zum Zeitpunkt der Abnahme des Tests) ab. So wird beispielsweise für  $\beta$ -Lactame empfohlen, die Hautreaktion nochmals mehrere Tage nach Entfernung des Patch-Tests zu beurteilen, da hier Reaktionen mitunter verzögert auftreten (ROMANO et al., 2008; ELZAGALLAAI et al., 2009). Eine wichtige Voraussetzung für die Funktion des Patch-Tests ist, dass das zu testende Allergen die Hautbarriere durchdringt und so zu den Zielzellen gelangt, die daraufhin die zu beurteilende lokale Immunreaktion auslösen. Entscheidend hierfür sind zum einen die physikalisch-chemischen Eigenschaften des Wirkstoffes (v.a. Polarität und Fettlöslichkeit) und zum anderen die hergestellte Konzentration, sowie das verwendete Lösungsmittel (ROMANO et al., 2008; ELZAGALLAAI et al., 2009; WHITE, 2012).

Die Beurteilung der Hautreaktionen nach Entfernung des Patch-Tests erfordert reichlich Erfahrung, da es mitunter schwierig sein kann, Haut-Irritationen von allergischen Reaktionen zu unterscheiden. Um die Klassifizierung der Reaktionen möglichst standardisiert durchzuführen, werden hierbei meist die Kriterien der *International Contact Dermatitis Research Group* wie folgend abgebildet oder modifiziert angewandt (WHITE, 2012), sowie reine Vaseline als Negativkontrolle eingesetzt:

Reaktion	Beurteilung
?+	Fraglich positiv; leichtes Erythem
+	Schwach positiv; Erythem, evtl. Papeln
++	Deutlich positiv; Erythem, Papeln, Bläschen
+++	Sehr stark positiv; intensives Erythem, verschmelzende Vesikel
-	Negativ

Die Aussagekraft des Patch-Tests zur Diagnose von Medikamenten-Hypersensitivitäten ist generell laut Literatur eher niedrig; Angaben zum positiven prädiktiven Wert (PPV) liegen mitunter nur bei 10-20 % (ROMANO et al., 2008; ELZAGALLAAI et al., 2009) und variieren bezüglich der Diagnose von AHS erheblich zwischen den verschiedenen antiepileptischen Wirkstoffen. Laut Elzagallaai et al. hat der Patch-Test für Carbamazepin (PPV: 75 %) und Phenytoin (PPV: 60 %) einen relativ hohen diagnostischen Wert, für Phenobarbital und Lamotrigin scheint die Aussagekraft hingegen eher niedrig (PPV: 25 %) zu sein (ELZAGALLAAI et al., 2009). Allerdings kommen Santiago et al. bei ihren Forschungen zu abweichenden Ergebnissen, laut derer Lamotrigin zuverlässigere Resultate im Patch-Test ergibt, als Phenytoin (SANTIAGO et al., 2010). Der negative prädiktive Wert des Patch-Tests ergab in der Mehrheit der Studien ebenfalls eher niedrige Werte (ELZAGALLAAI et al., 2009). Ein erheblicher Vorteil des Patch-Tests liegt dagegen in seiner Sicherheit: Auftretende Nebenwirkungen werden selten beschrieben, lediglich Hautausschläge unterschiedlich starker Ausprägung werden vereinzelt in der Literatur erwähnt, zu systemischen Reaktionen finden sich keine Berichte (SANTIAGO et al., 2010; WHITE, 2012).

### **2.1.2. Weitere In-Vivo-Testverfahren**

Neben dem Patch-Test steht eine weitere In-vivo-Testmethode zur Verfügung, der Intrakutan-Test. Dieser beruht auf dem Prinzip, dass es nach Injektion des Allergens in die Dermis der zu testenden Person zu einer Aktivierung der Antikörper tragenden Mastzellen und darauffolgend zu einer lokalen Histaminvermittelten Entzündungsreaktion kommt (RUEFF et al., 2011). Es werden hierfür mittels einer Tuberkulin-Spritze (21-er Kanüle) 0,02-0,05 ml einer sterilen Lösung, die den zu testenden Wirkstoff in einer vorher festgelegten Konzentration enthält, streng intrakutan injiziert. Sterile isotonische Kochsalz-Lösung dient als Negativ-, verdünnte Histamin-Lösung als Positivkontrolle. Der Ablese-Zeitpunkt variiert je nach erwarteter Immunreaktion von 15-25 Minuten (Immunreaktion vom Sofort-Typ), bis hin zu mehreren Stunden oder Tagen (Immunreaktion vom verzögerten Typ) (RUEFF et al., 2011; RIVE et al., 2013). Da der Intrakutan-Test in der Diagnose von AHS bisher jedoch kaum Anwendung findet, sind bislang in der Literatur kaum Datengrundlagen zur Aussagekraft dieser Testmethode zu finden, die Sensitivität soll jedoch höher sein als die des Patch-Tests (RIVE et al.,

2013). Ein Grund für die seltene Verwendung des Tests ist, dass von vielen Wirkstoffen keine geeigneten Injektionslösungen oder alternativ reine Präparate zur Verfügung stehen, die zur Herstellung einer sterilen Test-Lösung geeignet wären (GÓMEZ et al., 2012; RIVE et al., 2013). Außerdem ist die Durchführung aufgrund der notwendigen Injektionen im Vergleich zum Patch-Test für die Patienten relativ unangenehm. Eine weitere Schwierigkeit liegt in der Auswahl des optimalen Ablese-Zeitpunktes der Hautreaktion. So liegt diese bei Immunreaktionen vom Sofort-Typ (IgE-vermittelt) bei circa 20 Minuten, viele Hypersensitivitätsreaktionen sind allerdings T-Zell-vermittelt und somit vom verzögerten Typ. Hier kann es Stunden bis Tage dauern, bis eine Hautreaktion zu erkennen ist (COUTO et al., 2014). Des Weiteren ist zu erwähnen, dass der Intrakutan-Test ein höheres Risiko für das Auftreten systemischer Immunreaktionen birgt als der Patch-Test, wobei diese auch beim Intrakutan-Test nur vereinzelt berichtet werden (RIVE et al., 2013).

Ein weiterer gebräuchlicher dermatologischer Test, der Prick-Test, findet in der Regel keine Anwendung zur Diagnose von verzögerten Medikamenten-Reaktionen (Typ IV-Immunreaktionen), an dieser Stelle soll jedoch ein Fallbericht von Aouam et al. erwähnt werden: Hier wird der Fall eines 34-jährigen Mannes beschrieben, der 34 Tage nach Beginn einer Carbamazepin-Therapie ein AHS-Syndrom mit schweren Hautausschlägen, Fieber und Lymphadenopathie entwickelte. Sechs Wochen nach Absetzen und vollständiger Remission der AHS-Symptome wurde - zusätzlich zu einem Patch-Test - ein Prick-Test durchgeführt, welcher zwar zum eigentlichen Ablese-Zeitpunkt (20 Minuten nach Injektion) negativ war, bei der Abnahme des Patch-Tests (nach 48 Stunden) jedoch eine deutlich positive Reaktion aufwies. Der Patch-Test war ebenfalls deutlich positiv (AOUAM et al., 2008).

### **2.1.3. Ex-Vivo-Testverfahren**

In der Humanmedizin finden auch verschiedene Ex-Vivo-Methoden zur Diagnose der Medikamenten-Hypersensitivität Anwendung, die nachfolgend beschrieben werden.

#### Der Lymphozytentoxizitätstest

Der Lymphozytentoxizitätstest (LTA) wurde in den 1980'er Jahren für die Diagnose von AHS in der Humanmedizin entwickelt. Der Test basiert auf der

Annahme, dass der Entstehung von AHS ein angeborener Enzymdefekt, die Epoxid Hydrolase betreffend, zugrunde liegt, wie weiter oben bereits beschrieben (1.3.1.). Die aufgrund der fehlerhaften Enzymfunktion verstärkte Akkumulation toxischer Sauerstoff-Verbindungen führt unter anderem zu einem verfrühten Tod von Lymphozyten. Hierauf basiert die Funktionsweise des LTA. Bei diesem Testverfahren werden Lymphozyten des Patienten gewonnen und in vitro unterschiedlich hohen Konzentrationen des zu testenden antiepileptischen Wirkstoffes ausgesetzt. Als Quelle für CYP450-Enzyme, die für den ersten Schritt des Abbaus der aromatischen AEDs notwendig sind, dienen Mikrosomen, die von Mäusen gewonnen werden. Der Grad des auftretenden Lymphozyten-Todes wird mit einer Kontrolle verglichen, indem die Probe mit Trypan-Blau eingefärbt wird, welches nur von abgestorbenen Zellen aufgenommen wird. Bei Patienten, die unter AHS leiden, kommt es im LTA in einem erhöhten Maß zum Zell-Tod und somit zu einer stärkeren Blau-Färbung (SHEAR & SPIELBERG, 1988; GOGTAY et al., 2005; KARANDE et al., 2006). Ein Nachteil des LTA ist, dass die Durchführung mit erheblichen Kosten verbunden ist und er daher in nur wenigen Laboreinrichtungen angeboten wird. Zudem ist beschrieben, dass die Durchführung während der akuten Phase von AHS, in der eine sichere Diagnose besonders wichtig wäre, sehr schwierig ist, da eine Gewinnung von Lymphozyten des Patienten durch die erhöhte Zerstörung kaum möglich ist (GOGTAY et al., 2005).

#### Der Lymphozyten-Transformationstest

Untersuchungen zum Lymphozyten-Transformationstest (LTT) werden seit circa 20 Jahren auf dem Gebiet der verzögerten Immunreaktionen durchgeführt (RIVE et al., 2013) und beruht auf dem Prinzip, dass T-Zellen in Gegenwart eines spezifischen Antigens proliferieren (GÓMEZ et al., 2012). Bei der Durchführung werden T-Lymphozyten von peripheren mononukleären Zellen (PMBC) des Patienten isoliert und in einer Nährlösung, die den fraglich AHS-verursachenden Wirkstoff in einer bestimmten Konzentration enthält, inkubiert. Des Weiteren wird radioaktiv markiertes Thymidin zur Lösung hinzugegeben, welches im Falle einer eintretenden Zell-Proliferation in die T-Lymphozyten eingebaut wird und somit bei der Beurteilung des Tests nach fünf bis sieben Tagen gemessen werden kann. Bei Beurteilung wird die Testlösung mit einer negativen Probe verglichen und so ein Stimulations-Index erstellt, anhand dessen beurteilt wird, ob die Probe

Antigen-spezifische T-Zellen enthielt und der Patient somit allergisch auf den Wirkstoff reagiert (RIVE et al., 2013). In bisherigen Studien ergab sich für den LTT eine Sensitivität von 60-70 % und Werte für Spezifität um 85 % (GÓMEZ et al., 2012). Einschränkend ist für die Diagnose von AHS zu erwähnen, dass es meist Metaboliten des verabreichten antiepileptischen Wirkstoffes sind, welche die allergische Reaktion im Organismus auslösen. Da es beim LTT möglicherweise nur zu einem unzureichenden Umbau des Wirkstoffes zu seinem immunologisch wirksamen Metaboliten kommt, kann das Ergebnis unter Umständen falsch negativ ausfallen (VOIE et al., 2012b; RIVE et al., 2013).

Sowohl der LTA, als auch der LTT können bei Verdacht auf das Vorliegen einer verzögerten Hypersensitivitäts-Reaktion wichtige Hinweise liefern, für eine sichere Diagnose sind sie jedoch bisher nicht ausreichend validiert (RIVE et al., 2013).

## **2.2. Anwendung des Patch-Tests und des Intrakutan-Tests beim Hund**

Dermatologische Testmethoden werden in der Veterinärmedizin zum Nachweis von Medikamenten-Hypersensitivitäten bislang kaum eingesetzt. Folgend sollen einige Beispiele für Einsatzmöglichkeiten des Patch-, sowie des Intrakutan-Tests bei Kleintieren beschrieben werden.

In der Abteilung für Dermatologie der Medizinischen Kleintierklinik, LMU München, findet der Patch-Test bereits seit mehreren Jahren Einsatz in der diagnostischen Aufarbeitung von Futtermittelallergien. So beschrieben Bethlehem et al. 2012 erstmals die Anwendbarkeit des Patch-Tests zur Diagnose von Futtermittelunverträglichkeiten. Hierbei wurden die verschiedenen zu testenden Protein (roh und gekocht)- und Kohlenhydratquellen püriert, mit Vaseline vermischt und anschließend mittels Testkammer auf die zuvor geschorenen Hautareale aufgebracht und fixiert. Die Testkammern wurden nach 48 Stunden entfernt, die Hautreaktionen nach 24, 48 und 72 Stunden abgelesen. Die Auswertung in Bethlehems Studie ergab eine hohe Sensitivität (96,7 %), sowie einen hohen negativen prädiktiven Wert (99,3 %) (BETHLEHEM et al., 2012).

Im Jahr 2008 veröffentlichten Murayama et al. den Fallbericht eines Miniatur Schnauzers (männlich-kastriert, 9 Jahre), der zwei Tage nach Anwendung eines kommerziellen Hunde-Shampoos eine allergische Hautreaktion entwickelte, die sich zunächst lediglich als Juckreiz mit milden Hautläsionen darstellte, sich

allerdings während der folgenden Tage zu einer schwerwiegenden nekrolytischen Dermatitis verschlimmerte. Systemische Symptome, die der Hund zeigte, waren Apathie, Anorexie und eine deutliche Hyperthermie (39,7°C). Unter Therapie mit Prednisolon (1mg/kg pro Tag), sowie Olfoxacin heilten die Hautläsionen innerhalb von zwei Wochen komplett ab, woraufhin (einen Monat nach vollständiger Abheilung) ein Patch-Test durchgeführt wurde. Hierbei wurden 0,1 ml des zu testenden Shampoos, sowie zwei weitere Test-Lösungen (ein Conditioner, der vorher ebenfalls am Patienten angewandt wurde, sowie ein weiteres kommerzielles Shampoo, zu dem der Hund zuvor keinen Kontakt hatte) auf Testkammern aufgebracht und am lateralen Thorax fixiert. Nach 48 Stunden wurden die Testkammern abgenommen und 30 Minuten später erfolgte die erste Beurteilung, die eine deutlich positive Reaktion auf das getestete Shampoo ergab, die anderen Teststellen waren negativ, ebenso alle Teststellen zu den späteren Ablese-Zeitpunkten (vier und acht Tage). Ein zweiter Hund, an welchem der Patch-Test identisch durchgeführt wurde und der keinerlei Reaktionen entwickelte, diente als Negativkontrolle (MURAYAMA et al., 2008). Dies ist der einzige Fallbericht in der veterinärmedizinischen Literatur, der die Anwendung des Patch-Tests zur Diagnose einer Hypersensitivitätsreaktion gegen einen Wirkstoff/Inhaltstoff beim Hund beschreibt. Es handelt sich hierbei allerdings um eine Kontaktallergie, nicht um eine Reaktion auf ein systemisch verabreichtes Medikament.

In verschiedenen anderen Studien der letzten Jahre wurden weitere mögliche Anwendungsgebiete des Patch-Tests beim Hund erforscht, u.a. zum Nachweis atopischer Dermatitis (MARSELLA et al., 2005; MARSELLA et al., 2006; OLIVRY et al., 2006). Klinisch standardisierte Anwendung findet der Patch-Test in diesen Gebieten bisher jedoch noch nicht.

Dagegen wird der Intrakutan-Test bereits standardisiert zur Aufarbeitung der atopischen Dermatitis beim Hund angewandt, um die auslösenden Allergene zu identifizieren. Es werden hierbei jeweils 0,02-0,05 ml jeder der zu testenden Allergen-Lösungen intrakutan injiziert und die entstehende Hautreaktion dann 15 und 25 Minuten später im Vergleich mit einer Positiv- (verdünnte Histamin-Lösung), sowie einer Negativ- (sterile isotonische Kochsalz-Lösung) Kontrolle beurteilt (HILLIER & DEBOER, 2001). Nach Ermittlung der Atopie-auslösenden Antigene besteht die Möglichkeit, anschließend eine Allergen-Lösung

herzustellen, um eine Desensibilisierung durchzuführen.

Zur Diagnose von Medikamenten-Hypersensitivitäten mit Hilfe des Intrakutantests finden sich im Gegensatz zum PT einige Fallberichte in der veterinärmedizinischen Literatur (LANORE & SAYAG, 2010). Zur Diagnose von Hypersensitivitäten gegen systemisch verabreichte antiepileptische Medikamente findet allerdings bisher weder der Patch-, noch der Intrakutan-Test Anwendung in der Veterinärmedizin. Es finden sich hierzu auch keine Berichte in der wissenschaftlichen Literatur.

### **III. PUBLIKATION**

Das folgende Manuskript „Cutaneous adverse drug reactions in dogs treated with antiepileptic drugs“ wurde am 14. März 2016 vom „Frontiers in Veterinary Science - Veterinary Neurology and Neurosurgery“ zur Veröffentlichung angenommen.

The following manuscript entitled “Cutaneous adverse drug reactions in dogs treated with antiepileptic drugs” has been accepted for publication in the journal “Frontiers in Veterinary Science - Veterinary Neurology and Neurosurgery “ on March 14, 2016.

Received: 15 Dec 2015; Accepted: 14 Mar 2016.

Copyright: © 2016 Koch, Mueller, Dobenecker and Fischer.



## Cutaneous adverse drug reactions in dogs treated with antiepileptic drugs

Tina Koch<sup>1</sup>, Ralf S. Mueller<sup>1</sup>, Britta Dobenecker<sup>2</sup>, Andrea Fischer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinic of Small Animal Medicine, Centre for Clinical Veterinary Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, Ludwig Maximilian University Munich, Germany

<sup>2</sup> Chair of Animal Nutrition and Dietetics, Department of Veterinary Sciences, Ludwig Maximilian University Munich, Germany

andrea.fischer@lmu.de

**Keywords:** epilepsy, phenobarbital, antiepileptic drug, adverse reaction, dermatologic, skin, side effects, patch test

### Abstract

Epilepsy is one of the most common neurologic disorders in dogs and life-long treatment with antiepileptic drugs (AED) is frequently required. Adverse events of antiepileptic drugs targeting the skin are only rarely reported in veterinary medicine and the true incidence and spectrum of cutaneous reactions in epileptic dogs remains unknown. In this study we hypothesized that cutaneous reactions commonly occur in epileptic dogs and are related to AED treatment. A retrospective case review of 185 dogs treated for epilepsy identified 20.0 % with simultaneous appearance of dermatologic signs. In a subsequent prospective case investigation (n=137) we identified newly appearing or distinct worsening of skin lesions following initiation of antiepileptic drug therapy in 10.9 % of dogs treated for epilepsy (95 % CI 6.8- 17.7 %). Cutaneous lesions were classified as probably drug-induced in 40.0 % of these cases. Patch-testing and intradermal testing was further investigated as potential diagnostic methods to confirm antiepileptic drug hypersensitivity. They were of high specificity but sensitivity and positive predictive value appeared inappropriate to recommend their routine use in clinical practice.

### 1. Introduction:

Anticonvulsant agents are well-known to cause adverse drug reactions (ADR) in dogs and cats and ADRs are a major concern for owners of epileptic dogs (CHANG et al., 2006; DEWEY, 2006). However, in those species effects not

immunologically mediated such as polyphagia, polydipsia/polyuria, sedation, ataxia or an activation of liver enzymes predominate (BOOTHE et al., 2012; FISCHER et al., 2013). There are only few case reports in the scientific literature regarding immune-mediated hypersensitivity reactions against antiepileptic treatment in animals including blood cell dyscrasias (WEISS, 2012; BERSAN et al., 2014), idiosyncratic hepatopathy (caused by zonisamide) (MILLER et al., 2011; SCHWARTZ et al., 2011) or cutaneous disorders. Superficial necrolytic dermatitis (SND) or more appropriate metabolic epidermal necrosis (MEN) was described to appear after several months to years of phenobarbital (PB) therapy and evidence supported its origin as a hepatocutaneous syndrome (MARCH et al., 2004; BEVIER et al., 2010). Dermatologic signs have also been a concern in dogs treated with potassium bromide (panniculitis) (DIENER et al., 1998; BOYNOSKY & STOKKING, 2014) and zonisamide (erythema multiforme) (ACKERMANN et al., 2015).

Adverse drug reactions (ADR) are divided into two categories: Type 1 ADRs are not immune-mediated and attributed to physical or chemical properties of the agent or its metabolites. They are dose-dependent and predictable. Type 2 ADRs are immune-mediated, idiosyncratic and occur unpredictably. The mechanism of this type of ADR is not completely understood (SCHNYDER & PICHLER, 2009; VOIE et al., 2012a). It is presumed that all four main types of immune reaction – as defined by Gell and Coombs - play a significant role in drug allergy (SCHNYDER & PICHLER, 2009). Manifestations of drug-induced allergic reactions can affect numerous organ systems and lead to liver damage, lymphadenopathy, pneumonia or hematologic abnormalities although cutaneous manifestations are most common (KHAN & SOLENSKY, 2010).

In human medicine antiepileptic drugs are well known to cause cutaneous adverse drug reactions in about 3 % of patients treated with an antiepileptic drug (AED) (BLASZCZYK et al., 2015). These immune-mediated hypersensitivity reactions can range from more frequent mild urticarioid or maculopapular eruptions to severe systemic reactions like Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome (AHS) (BAVDEKAR et al., 2004; CRIADO et al., 2012; BLASZCZYK et al., 2015). It is suggested that AHS is triggered by a delayed type immune reaction (type IV-), since drug-specific T-cells appear to play a significant role (SANTIAGO et al., 2010), but several other approaches are discussed to be involved in pathogenesis,

like cohesive viral infections with human herpes virus Type 6 and 7 or cytomegalovirus (GOGTAY et al., 2005; INADOMI, 2010). Furthermore, recent investigations indicate that genetic factors are predisposing for developing an adverse reaction against AED (FRANCIOTTA et al., 2009), like a genetically caused deficiency of detoxifying enzymes which leads to an accumulation of toxic metabolites (GOGTAY et al., 2005; MANSUR et al., 2008; INADOMI, 2010; CRIADO et al., 2012). Management of ADRs in patients with epilepsy creates specific challenges as any change in AED treatment schedule may increase the risk for seizure recurrence, cluster seizures or status epilepticus. Patch testing (PT) and intradermal testing (IDT) have been introduced in human medical practice during the last decades in order to predict the probability of an adverse drug reaction against AED (GOGTAY et al., 2005; SANTIAGO et al., 2010).

We hypothesized that cutaneous signs occur more commonly in dogs treated with antiepileptic drugs than reported in scientific literature. So the aim of this study was to evaluate the proportion of AED treated dogs that developed dermatologic signs and whether these signs are consistent with an adverse drug reaction. A secondary goal was the investigation of PT and IDT as diagnostic methods.

## **2. Material and Methods:**

### **2.1 Retrospective evaluation of adverse events**

Medical records of epileptic dogs seen between 01/2007-12/2012 were reviewed for documentation of adverse events after initiation of antiepileptic drugs. Inclusion criteria were a clinical diagnosis of epilepsy (idiopathic or structural) according to published criteria (BERENDT et al., 2015), medical treatment with one or more antiepileptic drugs and at least one follow-up visit in the clinic at least two weeks after drug initiation. Exclusion criteria were presence of or strong suspicion for a systemic disease prior to initiation of AED therapy or simultaneous treatment with other drugs at the time of occurrence of adverse events. In total, 185 dogs were included. All data collected, including blood parameters (hematology, chemistry, liver function test), results of the clinical examination, as well as owner-reported adverse events, were reviewed. The records were particularly screened for appearance of adverse events after initiation of AED therapy such as polydipsia/polyuria, polyphagia, ataxia, sedation, gastrointestinal signs, pancreatitis, hepatopathy, hematologic changes, behavioral

changes, respiratory signs and in particular dermatologic abnormalities. Dermatologic signs were documented by clinicians as part of structurally conducted examination and anamnesis. Pancreatitis was assumed if specific canine pancreatic lipase was increased and additionally matching clinical signs and/or matching ultrasonographic findings were present. Hepatopathy was assumed if blood values (decreased albumin, decreased total protein, increased bilirubin, increased ammonia, increased bile acids in liver function test) and clinical signs indicated it, confirmed by ultrasonographic findings. Each adverse event that occurred after AED initiation was noted, regardless of how long after drug initiation it occurred or whether it resolved again during therapy. Furthermore, we attempted follow-up calls to the owners of the dogs with noted dermatologic signs in order to obtain further information about the causality between occurrence of dermatologic signs and AED therapy.

Then, each case of registered cutaneous signs was classified as a doubtful, possible, probable or definite adverse drug reaction, as defined by Naranjo et al. (NARANJO et al., 1981) (**Table 1**). The probability category was assigned from the total score as followed:  $<0/0$  = doubtful, 1-4 = possible, 5-8 = probable,  $9/>9$  = definite (NARANJO et al., 1981).

## **2.2 Prospective evaluation of cutaneous reactions**

Dogs diagnosed with epilepsy (idiopathic or structural) and treated with antiepileptic drugs between 01/2013 and 12/2014 were prospectively included and monitored for any new appearance of cutaneous signs after initiation of AED. Whenever feasible, complete dermatologic examination was performed by a diplomate or resident ECVD which routinely included detailed dermatologic history, visual inspection of the lesions, skin scrapings and cytologic examination in order to describe the appeared lesions as precisely as possible and to exclude other potential causes such as ectoparasite infections. Inclusion and exclusion criteria were identical to the ones described for the retrospective evaluation. Owners of dogs with dermatologic signs were asked to fill in a standardized questionnaire or alternatively answer a follow-up phone call. Based on this information cutaneous signs were ranked using the Naranjo probability index as described for the retrospective data.

### 2.3 Evaluation of patch-test and intradermal test

#### Dogs:

Patch-test (PT) and intradermal test (IDT) were performed in six dogs with a clinical diagnosis of epilepsy, which had developed skin lesions after initiation of phenobarbital monotherapy (four dogs) or combination therapy (2 dogs).

Control groups: Ten laboratory Beagle dogs (2 males, 8 females, median age 3.8 years; range: 2-4 years) that had never received any AED and therefore were most likely not sensitized to those allergens and, seven dogs with a clinical diagnosis of idiopathic epilepsy (3 males, 4 females, 3 Border collies, 2 Labrador Retrievers, 1 Beagle and 1 German shepherd mix; median age: 2.5 years, range: 1.5-9 years) currently treated with phenobarbital monotherapy (2) or combination therapy (2 PB/potassium bromide (KBr), 3 PB/levetiracetam (LEV)) without any previous or current dermatologic signs.

In the laboratory Beagle dogs, the PT included phenobarbital, potassium bromide, levetiracetam, gabapentin and zonisamide, the IDT included phenobarbital and potassium bromide. The privately owned dogs were patch-tested for those AEDs which they currently received or had received previously. Phenobarbital and, if the AED treatment included it, potassium bromide were additionally used in the intradermal test.

#### Patch-test:

For the patch-test two different concentrations (5 % and 10 %) of petrolatum-solved agents were compounded for each antiepileptic drug (**Table 2**). Tablets were grounded with a tablet grinder to an instant powder, which was solved in petrolatum. Approximately 0.2 cc of the prepared solutions were placed in Finn chambers of 12 mm diameter. Pure petrolatum was used as negative control. The Finn chambers were placed firmly on the clipped skin on the lateral thorax and carefully fixed by surgical tape as described previously (BETHLEHEM et al., 2012). The dogs wore a body suit for 48 hours to prevent shifting of the chambers (ELZAGALLAAI et al., 2009; FRIEDMANN & ARDERN-JONES, 2010; BETHLEHEM et al., 2012). After 48 hours, the chambers were removed and the skin reactions were evaluated as described previously (**Table 3**) (BETHLEHEM et al., 2012).

### Intradermal test:

Intradermal testing was performed with phenobarbital and potassium bromide. The corresponding amount of 200 mg effective agent was solved in 2 cc of sterile isotonic saline solution, resulting in a 10 % dilution. To detect the minimum drug dilution not triggering a positive reaction when injected into the skin of a healthy, non-sensitized dog, serial dilutions were prepared (10 %, 1 %, 0.1 %, 0.01 %) and injected intradermally into the skin of a healthy laboratory Beagle dog, which had never received any antiepileptic drugs. Positive reactions were seen with the 10 % and 1% dilution. Consequently, a 0.1 % dilution of both drugs was used subsequently in this study. An area of 20 cm x 15 cm on the lateral thorax was clipped and the injection sites were marked by an indelible felt pen. Approximately 0.05 cc of each solution as well as a positive (histamine 1:100000) and a negative control (sterile isotonic saline solution) were injected intradermally using an insulin syringe (0.33 x 12 mm) as previously described (HILLIER & DEBOER, 2001). After 15 and 25 minutes the skin reaction and diameter of the wheal at the drug injection site were compared to the negative and positive control and graded either negative (-) or positive as +, ++ or +++, depending on strength of reaction.

Sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of PT and IDT and their 95 % confidence intervals were calculated.

This animal experiment was approved by the government, under the reference 55.2-1-54-2532-4-13. The laboratory dogs were housed according to the prescribed conditions of the German animal protection law. Epileptic dogs were privately owned patients of the clinic.

## **3. Results**

### **3.1 Retrospective evaluation of adverse events**

In total, 185 dogs (84.9 % idiopathic epilepsy, 15.1 % structural epilepsy) fulfilled the inclusion criteria. 52.4 % of the retrospective cases were treated with AED monotherapy (93 with phenobarbital (PB), 3 with potassium bromide (KBr), 1 with levetiracetam (LEV)) and 47.6 % with a combination of AED (66 with PB/KBr, 5 with PB/LEV, 10 with PB/KBr/LEV, 3 with PB/KBr/gabapentin, 1

with PB/KBr/zonisamide, 1 with PB/zonisamide, 1 with PB/KBr/LEV/zonisamide/pregabalin, and 1 with PB/pregabalin/zonisamide/lacosamide.

Clinical signs that occurred after initiation of antiepileptic treatment and were considered adverse events are listed in **Table 4**. Most frequently noted were ataxia (27.1 %), sedation (23.8 %) and polyphagia (20.5 %), while pancreatitis (5.4 %) and hepatopathy (2.2 %) were less frequently seen. Neutropenia occurred in six dogs (3.2 %). Cutaneous signs were documented in 20.0 % of the cases, 30 of them diagnosed with idiopathic epilepsy. The dermatologic signs ranged from solely pruritus/alopecia (n=23), skin lesions such as papules, pustules or erythema (n=13) to severe reactions such as epidermal necrosis (n=1). In total, 26 owners were available for a detailed follow-up phone interview. These owner interrogations revealed that four dogs already had dermatologic signs before AED initiation and two owners could not surely remember whether the dermatologic signs occurred before or after AED therapy. Based on these information and on the clinical records the Naranjo index (NARANJO et al., 1981) was used in order to classify the dermatologic signs as probably related to AED treatment in 2 dogs (5.4 %), possible in 22 dogs (59.5 %) and doubtful in 13 dogs (35.1 %).

### 3.2 Prospective evaluation of cutaneous signs

Within this study part, 137 dogs (74.5 % idiopathic epilepsy, 25.5 % structural epilepsy) fulfilled the inclusion criteria. Of the 137 dogs, 10.9 % (95 % CI 6.8-17.7 %, 15 dogs) presented with dermatologic signs of varying extent which appeared after initiation of antiepileptic drug therapy. All of the dogs with dermatologic signs were diagnosed with idiopathic epilepsy except for one (P5) with ambiguous results in neurologic examination which were not consistent with idiopathic epilepsy. Detailed owner interrogation revealed that three of the dogs already had mild dermatologic signs before onset of seizures which worsened after AED initiation (**Table 5**). All dogs were treated with phenobarbital. Twelve dogs received PB monotherapy and three were treated with a phenobarbital combination therapy (PB/LEV, PB/KBr, PB/LEV/KBr). One of the dogs (P14) developed dermatologic signs shortly after initiation of levetiracetam therapy, the others within days to several months after initiation of phenobarbital.

Nine dogs (P1, P3-6, P11-13, P15) underwent complete dermatologic examination performed by a diplomate or resident ECVD which included detailed dermatologic history and visual inspection of the lesions in all examined dogs, as

well as cytologic examination (n=8), skin scrapings (n=4) and bacteriological culture (n=2). The remaining six dogs were examined by other clinicians, lacking further dermatologic tests. The cutaneous signs were described as severe with extensive erosions or epidermal necrosis leading to skin detachment in four dogs (P2, P5, P7, P13). Eight dogs showed moderate signs, most notably papules, pustules, erythema and crusty lesions, and three dogs showed mainly pruritus and/or alopecia. Particularly affected were the face, especially the periocular region, the mucocutaneous boundaries, the inguinal region and the limbs (**Table 5**). Skin scrapings revealed *Sarcoptes* mites in dog P15. In this dog antiparasitic therapy led to partial improvement of cutaneous signs. In the other 14 dogs no other cause for the cutaneous lesions was identified. Skin biopsy was performed in one dog (P13) and indicated presence of erythema multiforme. AED therapy was withdrawn in seven cases (6 dogs with PB, 1 dog with LEV). Cutaneous signs dissolved completely in five dogs within approximately two weeks (P2, P5, P11, P13, P14). In one dog a clear improvement, although no complete remission, was noticeable (P7) and in another dog (P1) appearance of severe seizures despite concomitant loading with KBr led to reinstatement of phenobarbital therapy after two weeks. Treatment for the cutaneous lesions included anti-inflammatory and/or antimicrobial topicals (n=8), anti-parasitic agents (n=6) and short-term systemic prednisolone (n=3). Treatment led to improvement of signs in all of the cases. However, this improvement was not complete and only temporary while topical or systemic anti-inflammatory medication was given. Based on the individual patient's history, the examinations and on the information obtained by standardized questionnaires, the Naranjo index was applied to classify the cutaneous signs as probably due to AED therapy in 40.0 % (6 dogs, all treated with PB monotherapy), and as possible (8 dogs; 53.3 %) or doubtful (1 dog; 6.7 %) in the remainder (**Table 5**). As an example, the skin lesions of dog P7 and P13 are imaged in **Figure 1a/b** and **2a/b**. Both dogs had developed dermatologic signs several weeks after initiation of phenobarbital therapy and were both classified as probably drug-induced ADR.

### 3.3 Evaluation of patch-test and intradermal test

Six dogs with cutaneous signs occurring under antiepileptic therapy (4 PB monotherapy, 1 PB/LEV, 1 PB/KBr) were tested with PT and IDT. Cutaneous signs were classified as probable due to AED therapy in two of these dogs, and as



possible due to AEDs in the other four dogs. The clinical details of these patients are listed in **Table 5** (P1-P6) and are described below. All six dogs underwent complete dermatologic examination: Ectoparasites were not found in any of these dogs but other possible causes for dermatologic signs like food allergy or atopic dermatitis could not be precluded assuredly. This fact has been regarded in ranking the probability of an adverse event using the Naranjo index.

One of the tested dogs (P1; possible ADR) showed a strong positive reaction in PT to the 10 %-petrolatum-solved phenobarbital (**Figure 3a/3b**). The other patch test sites (negative control and 5 % dilution) as well as intradermal reactions were negative. This dog (P1, 8a) had been treated with phenobarbital for several years and developed a severe erosive perianal inflammation a few months after initiation of medical treatment with PB. After the positive PT, the AED therapy was changed to potassium bromide by first starting a loading dose of KBr (600mg/kg per day, over four days) and subsequent gradual decrease of phenobarbital over a period of two weeks. Approximately two weeks after cessation of PB a period of cluster seizures re-occurred, thus phenobarbital therapy was resumed. During the short period off phenobarbital the perianal inflammation did not improve noticeably. It should be noted that this dog already had regular cluster seizures while being treated with phenobarbital

Another dog (P3, possible ADR) was positive on intradermal testing for phenobarbital, but negative on the patch test (**Figure 4a/4b**). This dog was treated with phenobarbital for three years and showed pruritus and crusty lesions at the hind limbs and rhinarium. The cutaneous signs appeared shortly after phenobarbital therapy was started. Phenobarbital therapy was not discontinued in this dog due to the severe cluster seizures seen in that patient.

A third dog (P5) had an ambiguous patch test result against the 10 % phenobarbital. This dog received phenobarbital only for one week. Therapy was then discontinued because of the sudden appearance of severe pruritus and alopecia at the limbs, crusty lesions periocular, at the ears and the inguinal region and erosive lesions with ulcera at the foot pads. After cessation of phenobarbital treatment the skin lesions resolved completely within two weeks. This history supported a cutaneous adverse reaction to phenobarbital.

The other three tested dogs (P2; P4; P6) with skin lesions developed under

phenobarbital treatment were negative on IDT and PT.

None of the tested healthy laboratory beagle dogs showed a positive reaction on PT or IDT, neither did any of the private-owned dogs of the negative control group (epileptic dogs under phenobarbital treatment without any registered cutaneous signs - currently or previously to AED therapy).

Sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of PT and IDT are listed in **Table 6**.

#### **4. Discussion:**

This study was initiated based on our own unpublished clinical observations which suggested simultaneous appearance of skin disease and epilepsy more commonly than previously reported. This prompted further investigations of the prevalence of cutaneous signs and their relationship to antiepileptic drug treatment. Subsequently we confirmed a surprisingly high prevalence of cutaneous signs with 20 % in the retrospective data analysis, and identified 15 dogs with potentially AED-caused cutaneous signs in the prospective study part. The prevalence in the prospectively evaluated group was 10.9 % (15/137) and exceeded the prevalence of hepatopathy and pancreatitis in this investigation.

Dermatologic examination in our dogs was unable to delineate other etiologies than drug hypersensitivity, such as ectoparasite manifestations or allergies in all but one dog (P15), but not all diagnostic tests were applied to each dog (HILL et al., 2006). Literature describes a variety of cutaneous signs caused by an adverse drug reaction, ranging from urticaria and angioedema (immediate drug hypersensitivity), pruritus or exanthema to severe generalized syndromes such as lupoid/pemphigoid reactions or superficial necrolytic dermatitis (VOIE et al., 2012a). March et al. retrospectively evaluated the appearance of superficial necrolytic dermatitis (SND)/metabolic epidermal necrosis with chronic phenobarbital administration in dogs (MARCH et al., 2004). The two main differences between the results of this study and our results were the duration of AED treatment before onset of skin lesions (a median of seven years in March' study and weeks to months in our cases) and the severity of skin lesions (more severe and potentially life-threatening SND/MEN in March's study versus predominantly mild to moderate cutaneous signs in our study). March et al. focused on a phenobarbital-induced hepatopathy, while we evaluated any reaction

to the drug which may be the explanation for this difference.

In order to further highlight the relationship between AED treatment and appearance of cutaneous signs the ADR probability scale of Naranjo et al (NARANJO et al., 1981), a classification system validated in human medicine (LIANG et al., 2014; KHAN et al., 2015), was applied. This scale estimates the likelihood of an adverse drug reaction based on a number of criteria (Table 1). It is particularly helpful when proof of a drug reaction cannot be achieved under clinical circumstances with a drug challenge for ethical reasons, and also accounts for missing information on particular details e. g. whether cutaneous signs were present prior to AED treatment. The individual patient history was reviewed with regard to the chronological relationship between initiation of drug treatment and appearance of dermatologic signs, the precise localization and appearance of skin lesions and whether signs improved after withdrawal of AED whenever feasible. Based on this evaluation two of the 37 retrospective cases and six of the 15 prospective cases were classified as probably suffering from anticonvulsant drug hypersensitivity.

Another explanation for the high prevalence of dermatologic signs in epileptic dogs may be that there are common immunologic mechanisms underlying both, the skin disease and the epilepsy. Several different facts support this hypothesis: Food allergies or asthma might increase the risk of developing seizure disorders in humans and animals (LARSEN et al., 2014; SILVERBERG et al., 2014). Mouse models show inflammatory pathways involved in allergic diseases that may also be activated in the brain and may cause epilepsy (SILVERBERG et al., 2010). Dietary supplementation with either  $\omega$ 3 fatty acids or medium chain triglycerides are used to improve seizure control in individuals with refractory epilepsy (SCORZA et al., 2009; BORGES & SONNEWALD, 2012; DEGIORGIO et al., 2015; LAW et al., 2015; REDA et al., 2015) and are also successfully administered to dogs with atopic dermatitis (MUELLER et al., 2004; SCHUMANN et al., 2014). Thus, there may be a link between allergic diseases and epilepsy leading to cutaneous signs in epileptic dogs independent of antiepileptic therapy. Investigations indicate that in humans genetic factors are predisposing for developing an adverse reaction against AED (FRANCIOTTA et al., 2009). In contrast, in this study no breed predisposition for developing adverse

events could be determined.

Secondary goal of our study was to evaluate PT and IDT as potential diagnostic methods in suspected ADRs against antiepileptic drugs in dogs. In human medicine patch testing is already frequently used to confirm anticonvulsant hypersensitivity syndrome (AQUINO et al., 2013). In previous studies, the positive predictive value was much higher than the negative predictive value and the validity of the PT varied between the different AEDs (highest for carbamazepine, lowest for phenobarbital) (ELZAGALLAAI et al., 2009). In contrast, in veterinary medicine there are only few reports about the use of skin tests as diagnostic tools for adverse drug reactions. In 2008 Murayama described PT to identify an allergic reaction to ingredients of a shampoo in a miniature schnauzer (MURAYAMA et al., 2008; SANTIAGO et al., 2010). Apart from this, patch testing proved useful as an aid to choose the ingredients of an elimination diet in dogs with adverse food reaction (BETHLEHEM et al., 2012) and intradermal testing is widely used to identify offending environmental allergens in dogs with atopic dermatitis (HILLIER & DEBOER, 2001). Those established methods were used as guidance to develop the skin tests in our study. Both tests showed a high negative predictive value, none of the healthy controls and none of the epileptic dogs under PB therapy without dermatologic signs showed a positive reaction in either PT or IDT. In the positive control group (n=6), one of the tested dogs was positive on patch test and one of the dogs showed a positive reaction on intradermal test. The contradictory results of PT and IDT in these two dogs might be due to different underlying immune mechanisms. An IDT evaluated shortly after injection as in this study is more sensitive for immediate hypersensitivity reactions, in contrast PT is more sensitive for delayed-type hypersensitivity reactions (ROMANO et al., 2008; RUEFF et al., 2011; RIVE et al., 2013). A late judged IDT (evaluation of skin reaction after hours or days) might have revealed other results but was not feasible in this study. Thus, PT and IDT in the present form were insufficient to confirm suspected antiepileptic drug hypersensitivity, which might indicate that other mechanisms than drug hypersensitivity were involved, or that a modification of the skin test protocol with higher drug concentrations or different application methods is needed.

This study also provided insights into occurrence of adverse events of AEDs previously reported (MULLER et al., 2000; CHANG et al., 2006; DEWEY, 2006)

in comparison to the appearance of dermatologic signs. Ataxia and sedation occurred in approximately a quarter of the patients. These are known side effects of antiepileptic drugs (DEWEY, 2006; BOOTHE et al., 2012), occur most common during the first weeks of therapy and tend to improve (BOOTHE et al., 2012). Hepatopathy, pancreatitis and blood dyscrasias are of major concern in literature (GASKILL & CRIBB, 2000; KLUGER et al., 2008; WEISS, 2012; BERSAN et al., 2014; TIPOLD et al., 2015), but occurred less frequently than dermatologic signs in this study population (hepatopathy in 1/50, pancreatitis in 1/20, neutropenia in 1/30). This should be considered when educating clients about side effects of AED therapy.

Limitations of the study are certainly, that we did not use other approaches to confirm antiepileptic drug hypersensitivity. A major limitation of this study is that not all of the dogs were examined by a veterinary dermatologist and that further dermatologic examinations were not performed on each dog. Although cutaneous signs in a proportion of dogs were also suggestive of metabolic epidermal necrosis, histopathologic confirmation was only obtained in one dog and sonography of the liver to show typical sonographic changes of metabolic epidermal necrosis was not performed because of lacking owner-acquiescence. Also none of the dogs, in whom skin reactions disappeared after cessation of anticonvulsants, underwent a second challenge with the drug for ethical reasons, although this would have confirmed antiepileptic drug hypersensitivity reaction more reliably.

In summary, the results of the study lead to the conclusion that dermatologic signs seem to appear relatively frequently in epileptic dogs treated with AED. The pathomechanism of those cutaneous signs needs to be further investigated. Moreover, patch test and intradermal test as methods for diagnosing a suspected drug hypersensitivity should be evaluated in a larger number of positive controls to examine the validity of the skin tests. Changes in the protocol of those tests may increase the positive predictability while maintaining the safety of those tests.

## References

- Ackermann, A.L., Frank, L.A., McEntee, M.F., and May, E.R. (2015). Erythema multiforme associated with zonisamide in a dog. *Vet Dermatol* 26, 391-389. doi: 10.1111/vde.12237.
- Aquino, M.R., Sher, J., and Fonacier, L. (2013). Patch testing for drugs. *Dermatitis* 24, 205-214. doi: 10.1097/DER.0b013e3182a0d38a.
- Bavdekar, S.B., Muranjan, M.N., Gogtay, N.J., Kantharia, V., and Kshirsagar, N.A. (2004). Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: lymphocyte toxicity assay for the confirmation of diagnosis and risk assessment. *Ann Pharmacother* 38, 1648-1650. doi: 10.1345/aph.1E042.
- Berendt, M., Farquhar, R.G., Mandigers, P.J., Pakozdy, A., Bhatti, S.F., De Risio, L., Fischer, A., Long, S., Matiasek, K., Munana, K., Patterson, E.E., Penderis, J., Platt, S., Podell, M., Potschka, H., Pumarola, M.B., Rusbridge, C., Stein, V.M., Tipold, A., and Volk, H.A. (2015). International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. *BMC Vet Res* 11, 182. doi: 10.1186/s12917-015-0461-2.
- Bersan, E., Volk, H.A., Ros, C., and De Risio, L. (2014). Phenobarbitone-induced haematological abnormalities in idiopathic epileptic dogs: prevalence, risk factors, clinical presentation and outcome. *Vet Rec* 175, 247. doi: 10.1136/vr.102158.
- Bethlehem, S., Bexleyb, J., and Mueller, R.S. (2012). Patch testing and allergen-specific serum IgE and IgG antibodies in the diagnosis of canine adverse food reactions. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 145, 582-589.
- Bevier, D.E., Miller, M.A., Rohleder, J.J., and Wozniak, A.D. (2010). Pathology in practice. Superficial necrolytic dermatitis. *J Am Vet Med Assoc* 237, 365-367. doi: 10.2460/javma.237.4.365.
- Blaszczyk, B., Lason, W., and Czuczwar, S.J. (2015). Antiepileptic drugs and adverse skin reactions: An update. *Pharmacol Rep* 67, 426-434. doi: 10.1016/j.pharep.2014.11.009.
- Boothe, D.M., Dewey, C., and Carpenter, D.M. (2012). Comparison of phenobarbital with bromide as a first-choice antiepileptic drug for treatment of epilepsy in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 240, 1073-1083. doi:

10.2460/javma.240.9.1073.

- Borges, K., and Sonnewald, U. (2012). Triheptanoin--a medium chain triglyceride with odd chain fatty acids: a new anaplerotic anticonvulsant treatment? *Epilepsy Res* 100, 239-244. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2011.05.023.
- Boynosky, N.A., and Stokking, L.B. (2014). Potassium bromide-associated panniculitis. *J Small Anim Pract* 55, 640-642. doi: 10.1111/jsap.12129.
- Chang, Y., Mellor, D.J., and Anderson, T.J. (2006). Idiopathic epilepsy in dogs: owners' perspectives on management with phenobarbitone and/or potassium bromide. *J Small Anim Pract* 47, 574-581. doi: 10.1111/j.1748-5827.2006.00203.x.
- Criado, P.R., Avancini, J., Santi, C.G., Medrado, A.T., Rodrigues, C.E., and de Carvalho, J.F. (2012). Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a complex interaction of drugs, viruses and the immune system. *Isr Med Assoc J* 14, 577-582.
- DeGiorgio, C.M., Miller, P.R., Harper, R., Gornbein, J., Schrader, L., Soss, J., and Meymandi, S. (2015). Fish oil (n-3 fatty acids) in drug resistant epilepsy: a randomised placebo-controlled crossover study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 86, 65-70. doi: 10.1136/jnnp-2014-307749.
- Dewey, C.W. (2006). Anticonvulsant therapy in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 36, 1107-1127, vii. doi: 10.1016/j.cvsm.2006.05.005.
- Diener, W., Sorni, M., Ruile, S., Rude, P., Kruse, R., Becker, E., Bork, K., and Berg, P.A. (1998). Panniculitis due to potassium bromide. *Brain Dev* 20, 83-87.
- Elzagallaai, A.A., Knowles, S.R., Rieder, M.J., Bend, J.R., Shear, N.H., and Koren, G. (2009). Patch testing for the diagnosis of anticonvulsant hypersensitivity syndrome: a systematic review. *Drug Saf* 32, 391-408. doi: 10.2165/00002018-200932050-00003.
- Fischer, A., Jurina K., Potschka, H., Rentmeister K., Tipold A., Volk, H.A., Von Klopmann T., and (2013). *Die idiopathische Epilepsie des Hundes*. Stuttgart: Enke Verlag.
- Franciotta, D., Kwan, P., and Perucca, E. (2009). Genetic basis for idiosyncratic reactions to antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol* 22, 144-149. doi: 10.1097/WCO.0b013e328328f276.
- Friedmann, P.S., and Ardern-Jones, M. (2010). Patch testing in drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 10, 291-296. doi:

10.1097/ACI.0b013e32833aa54d.

- Gaskill, C.L., and Cribb, A.E. (2000). Pancreatitis associated with potassium bromide/phenobarbital combination therapy in epileptic dogs. *Can Vet J* 41, 555-558.
- Gogtay, N.J., Bavdekar, S.B., and Kshirsagar, N.A. (2005). Anticonvulsant hypersensitivity syndrome, a review. *Expert Opin. Drug Saf.* 4, 571-581.
- Hill, P.B., Lo, A., Eden, C.A., Huntley, S., Morey, V., Ramsey, S., Richardson, C., Smith, D.J., Sutton, C., Taylor, M.D., Thorpe, E., Tidmarsh, R., and Williams, V. (2006). Survey of the prevalence, diagnosis and treatment of dermatological conditions in small animals in general practice. *Vet Rec* 158, 533-539.
- Hillier, A., and DeBoer, D.J. (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XVII): intradermal testing. *Vet Immunol Immunopathol* 81, 289-304.
- Inadomi, T. (2010). Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): changing carbamazepine to phenobarbital controlled epilepsy without the recurrence of DRESS. *Eur J Dermatol* 20, 220-222. doi: 10.1684/ejd.2010.0887.
- Khan, A., Adil, M.S., Nematullah, K., Ihtisham, S., Aamer, K., and Aamir, S. (2015). Causality assessment of adverse drug reaction in Pulmonology Department of a Tertiary Care Hospital. *J Basic Clin Pharm* 6, 84-88. doi: 10.4103/0976-0105.160744.
- Khan, D.A., and Solensky, R. (2010). Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 126-137.
- Kluger, E.K., Malik, R., Ilkin, W.J., Snow, D., Sullivan, D.R., and Govendir, M. (2008). Serum triglyceride concentration in dogs with epilepsy treated with phenobarbital or with phenobarbital and bromide. *J Am Vet Med Assoc* 233, 1270-1277. doi: 10.2460/javma.233.8.1270.
- Larsen, J.A., Owens, T.J., and Fascetti, A.J. (2014). Nutritional management of idiopathic epilepsy in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 245, 504-508. doi: 10.2460/javma.245.5.504.
- Law, T.H., Davies, E.S., Pan, Y., Zanghi, B., Want, E., and Volk, H.A. (2015). A randomised trial of a medium-chain TAG diet as treatment for dogs with idiopathic epilepsy. *Br J Nutr* 114, 1438-1447. doi:



10.1017/S000711451500313X.

- Liang, R., Borgundvaag, B., McIntyre, M., Thwaites, C., Ragan, K., and Wyllie, A. (2014). Evaluation of the reproducibility of the Naranjo Adverse Drug Reaction Probability Scale score in published case reports. *Pharmacotherapy* 34, 1159-1166. doi: 10.1002/phar.1496.
- Mansur, A.T., Yasar, S.P., and Göktay, F. (2008). Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: clinical and laboratory features. *International Journal of Dermatology* 47, 1184-1189.
- March, P.A., Hillier, A., Weisbrode, S.E., Mattoon, J.S., Johnson, S.E., DiBartola, S.P., and Brofman, P.J. (2004). Superficial Necrolytic Dermatitis in 11 Dogs with a history of Phenobarbital Administration (1995-2002). *J Vet Intern Med* 18, 65-74.
- Miller, M.L., Center, S.A., Randolph, J.F., Lepherd, M.L., Cautela, M.A., and Dewey, C.W. (2011). Apparent acute idiosyncratic hepatic necrosis associated with zonisamide administration in a dog. *J Vet Intern Med* 25, 1156-1160. doi: 10.1111/j.1939-1676.2011.00783.x.
- Mueller, R.S., Fieseler, K.V., Fettman, M.J., Zabel, S., Rosychuk, R.A., Ogilvie, G.K., and Greenwalt, T.L. (2004). Effect of omega-3 fatty acids on canine atopic dermatitis. *J Small Anim Pract* 45, 293-297.
- Muller, P.B., Taboada, J., Hosgood, G., Partington, B.P., VanSteenhouse, J.L., Taylor, H.W., and Wolfsheimer, K.J. (2000). Effects of long-term phenobarbital treatment on the liver in dogs. *J Vet Intern Med* 14, 165-171.
- Murayama, N., Midorikawa, K., and Nagata, M. (2008). A case of superficial suppurative necrolytic dermatitis of miniature schnauzers with identification of a causative agent using patch testing. *Vet Dermatol* 19, 395-399. doi: 10.1111/j.1365-3164.2008.00708.x.
- Naranjo, C.A., Busto, U., Sellers, E.M., Sandor, P., Ruiz, I., Roberts, E.A., Janecek, E., Domecq, C., and Greenblatt, D.J. (1981). A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 30, 239-245.
- Reda, D.M., Abd-El-Fatah, N.K., Omar Tel, S., and Darwish, O.A. (2015). Fish Oil Intake and Seizure Control in Children with Medically Resistant Epilepsy. *N Am J Med Sci* 7, 317-321. doi: 10.4103/1947-2714.161248.
- Rive, C.M., Bourke, J., and Phillips, E.J. (2013). Testing for drug hypersensitivity

- syndromes. *Clin Biochem Rev* 34, 15-38.
- Romano, A., Viola, M., Gaeta, F., Rumi, G., and Maggioletti, M. (2008). Patch Testing in Non-Immediate Drug Eruptions. *Allergy, Asthma, and Clinical Immunology* 4, 66-74.
- Rueff, F., Bergmann, K.C., Brockow, K., Fuchs, T., Grubl, A., Jung, K., Klimek, L., Musken, H., Pfaar, O., Przybilla, B., Sitter, H., and Wehrmann, W. (2011). [Skin tests for diagnostics of allergic immediate-type reactions. Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology]. *Pneumologie* 65, 484-495. doi: 10.1055/s-0030-1256476.
- Santiago, F., Concalo, M., Viera, R., Coelho, S., and Figueiredo, A. (2010). Epicutaneous patch testing in drug hypersensitivity syndrome (DRESS). *Contact Dermatitis* 62.
- Schnyder, B., and Pichler, W.J. (2009). Mechanisms of drug-induced allergy. *Mayo Clin Proc* 84, 268-272. doi: 10.1016/S0025-6196(11)61145-2.
- Schumann, J., Basiouni, S., Guck, T., and Fuhrmann, H. (2014). Treating canine atopic dermatitis with unsaturated fatty acids: the role of mast cells and potential mechanisms of action. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* 98, 1013-1020. doi: 10.1111/jpn.12181.
- Schwartz, M., Munana, K.R., and Olby, N.J. (2011). Possible drug-induced hepatopathy in a dog receiving zonisamide monotherapy for treatment of cryptogenic epilepsy. *J Vet Med Sci* 73, 1505-1508.
- Scorza, F.A., Cavalheiro, E.A., Arida, R.M., Terra, V.C., Scorza, C.A., Ribeiro, M.O., and Cysneiros, R.M. (2009). Positive impact of omega-3 fatty acid supplementation in a dog with drug-resistant epilepsy: a case study. *Epilepsy Behav* 15, 527-528. doi: 10.1016/j.yebeh.2009.05.013.
- Silverberg, J., Ginsburg, D., Orman, R., Amassian, V., Durkin, H.G., and Stewart, M. (2010). Lymphocyte infiltration of neocortex and hippocampus after a single brief seizure in mice. *Brain Behav Immun* 24, 263-272. doi: 10.1016/j.bbi.2009.10.006.
- Silverberg, J.I., Joks, R., and Durkin, H.G. (2014). Allergic disease is associated with epilepsy in childhood: a US population-based study. *Allergy* 69, 95-103. doi: 10.1111/all.12319.
- Tipold, A., Keefe, T.J., Loscher, W., Rundfeldt, C., and de Vries, F. (2015). Clinical efficacy and safety of imepitoin in comparison with phenobarbital for the control of idiopathic epilepsy in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 38,

160-168. doi: 10.1111/jvp.12151.

Voie, K.L., Campbell, K.L., and Lavergne, S.N. (2012). Drug hypersensitivity reactions targeting the skin in dogs and cats. *J Vet Intern Med* 26, 863-874. doi: 10.1111/j.1939-1676.2012.00927.x.

Weiss, D.J. (2012). Drug-associated blood cell dyscrasias. *Compend Contin Educ Vet* 34, E1-8.

**Table 1:** Classification of skin lesions with the Naranjo probability index. Assignment of probability scores: total score  $\leq 0$  = doubtful, 1 - 4 = possible, 5 - 8 = probable,  $\geq 9$  = definite (Naranjo et al., 1981)

<b>question:</b>	<b>yes</b>	<b>no</b>	<b>do not know</b>
Are there previous conclusive reports on this reaction?	+ 1	- 1	0
Did the adverse event appear after the suspected drug was administered?	+ 2	-1	0
Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued or a specific antagonist was administered?	+ 1	0	0
Did the adverse reaction reappear when the drug was readministered?	+ 2	- 1	0
Are there alternative causes (other than the drug) that could on their own have caused the reaction?	- 1	+ 2	0
Did the reaction reappear when a placebo was given?	- 1	+ 1	0
Was the drug detected in the blood (or other fluids) in concentrations known to be toxic?	+ 1	0	0
Was the reaction more severe when the dose was increased, or less severe when the dose was decreased?	+ 1	0	0
Did the patient have a similar reaction to the same or similar drugs in any previous exposure?	+ 1	0	0
Was the adverse event confirmed by any objective evidence?	+ 1	0	0

**Table 2:** Antiepileptic agents used in patch-test

<b>active substance</b>	<b>trade name</b>	<b>concentration per pill</b>
phenobarbital	Luminal Vet <sup>®</sup>	100 mg
potassium bromide	Libromide <sup>®</sup>	325 mg
levetiracetam	Keppra <sup>®</sup>	100 mg
gabapentin	Gabapentin, 1A Pharma <sup>®</sup>	100 mg
zonisamide	Zonegran <sup>®</sup>	50 mg

**Table 3:** Evaluation of patch test sites

-	no visible reaction or irritation
1 +	mild erythema
2 +	moderate erythema
3 +	severe erythema
++	erythema and induration or edema (papules)
+++	erythema with vesiculation or more severe reactions

**Table 4:** Adverse events during AED therapy (n=185)

	polyuria/ polydypsia	poly-phagia	sedation	ataxia	gastro- intest. disorders	pancrea- titis	changes in behav.	resp. signs	derm. signs	hepato pathy
PB (n=93)	15	19	16	15	4	3	5	0	17	3
KBr (n=3)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
LEV (n=1)	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
PB + KBr (n=66)	15	11	18	24	11	4	8	1	12	1
PB + LEV (n=5)	1	2	5	3	0	0	0	0	1	0
PB + KBr + LEV (n=10)	4	4	4	4	4	3	3	0	4	0
other AED (n=7)	1	1	1	3	2	0	0	1	2	0
count	36	38	44	50	21	10	16	2	37	4
percentage of all reviewed dogs (n=185) in %	19.5	20.5	23.8	27.0	11.4	5.4	8.6	1.1	20.0	2.2

**Table 5:** Prospectively collected cases of skin lesions under antiepileptic treatment

No.	signalment	antiepileptic therapy	adverse events	dermatologic signs prior to AED therapy	description of dermatologic signs after initiation of AED	chronological appearance of dermatologic signs	discontinuation of AED therapy	classification of skin lesions according to Naranjo et al.	patch-test	intra-dermal skin test
P 1	mixed-breed, male, 8a	PB	dermatologic signs	none	severe erosive perianal inflammation with purulent secretion,	several months after initiation of AED	yes, but only for 2 weeks, no improving of skin lesions during that period	possible	positive (2+)	negative
P 2	Saluki, male-neutered, 5a	PB	dermatologic signs	none	erosive-crusty dermatitis, generalized spread, especially in the face, at the testicles and oral mucosa	several weeks after initiation of AED	yes -> complete remission within 1-2 weeks	probable	negative	negative
P 3	mixed-breed, male, 4a	PB later combination therapy PB/ LEV	dermatologic signs	none	pruritus, crusty lesions at the hind limbs and rhinarium	weeks to months after PB initiation	no	possible	negative	positive (++)
P 4	Golden Retriever, female-neutered, 7a	PB	dermatologic signs	none	pruritus and alopecia at the limbs	several months after initiation of AED	no	possible	negative	negative
P 5	mixed-breed, male, 3a	PB	dermatologic signs	none	erosive and crusty lesions periocular, at the limbs and foot pads	several days after initiation of AED	immediately after appearance of dermatologic signs - > complete remission within 1-2 weeks	probable	no definite result (+/-)	negative
P 6	mixed-breed, male, 5a	combination therapy PB/KBr	dermatologic signs	none	pruritus and alopecia at the limbs, crusty lesions at the ears and the inguinal region	several months after initiation of AED	no	possible	negative	negative
P 7	mixed-breed, male-neutered, 8a	PB	dermatologic signs, changes in behavior	none	pruritus and crusty lesions around the eyes, at the ears, at the armpit area and breast	several weeks after initiation of AED	yes, for several weeks, improving of skin lesions during that period	probable	-	-
P 8	mixed-breed, male-neutered, 2a	PB	dermatologic signs, ataxia	none	erosive and crusty lesions in the face and at the limbs	several weeks after initiation of AED	no	probable	-	-
P 9	Hovawart, male-neutered, 2a	PB	dermatologic signs	none	erosive lesions and discolouration of oral mucosa	weeks to months after drug initiation	no	possible	-	-
P 10	Australian shepherd, male-neutered, 8a	PB	dermatologic signs	none	generalized cornification of the skin, generalized spread papules and nodes	several months after initiation of AED	no	possible	-	-
P 11	Yorkshire terrier, male, 7a	PB	dermatologic signs	moderate pruritus because of flea several months before	severe pruritus and skin rash (pustules, papules, maculae) in the armpit region and at the flanks	4 days after initiation of AED	yes -> complete remission within 1 week, never received PB again	probable	-	-
P 12	French bulldog, female-neutered, 7a	PB	dermatologic signs PU/PD polyphagia	mild allergic skin disease (pruritus) already before AED initiation	aggravation of pruritus and appearance of crusty lesions at the rhinarium and hypotrichous areas and erythema at the limbs, perianal inflammation	weeks to months after drug initiation	No	doubtful	-	-
P 13	Australian shepherd, male, 3a	PB	dermatologic signs	none	generalized spread, severe erosive, necrolytic dermatitis, especially at the mucocutaneous boundary, foot pads, testicles, perianal, and in the inguinal and armpit area	one to two weeks after initiation of phenobarbital therapy	immediately after appearance of dermatologic signs - > complete remission within 1-2 weeks	probable	-	-
P 14	American bulldog, male, 2a	PB/KBr LEV (for several days) later additionally imepitoin	dermatologic signs, especially under levetiracetam	mild pruritus already before AED therapy	severe pruritus	days after initiation of LEV therapy	immediately after appearance of dermatologic signs - > complete remission within several days	possible	-	-
P 15	Labrador Retriever, male-neutered, 9a	PB	dermatologic signs, polyphagia	none	generalized spread, crusty, erosive lesions, alopecic areas, hypotrichosis at the limbs	weeks after drug initiation	no, but improvement of signs under corticosteroids	possible	-	-



**Table 6:** Statistical performance of patch test and intradermal test

	sensitivity	specificity	positive predictive value	negative predictive value
patch test	16.7 %	100.0 %	100.0 %	84.4 %
intradermal skin test	16.7 %	100.0 %	100.0 %	84.4 %

**Figure 1:** Dog P7 (mixed-breed, male-neutered, 8 years) developed a generalized spread, erosive-crusty dermatitis, especially in the face (A) and in the armpit area (B) several weeks after initiation of PB; clear improvement of dermatologic signs after PB withdrawal.



(A)

(B)

**Figure 2:** Dog P13 (Australian shepherd, male, 3 years) developed a generalized spread, severe, erosive necrolytic dermatitis, especially at the oral mucosa (**A**), at the mucocutaneous boundarys and the foot pads (**B**) 1-2 weeks after PB initiation; additionally affected were the testicles and the perianal, inguinal and armpit areas. After withdrawal of PB therapy, the skin lesions resolved completely within 2 weeks.



(A)



(B)

**Figure 3:** Dog P1 (mixed-breed, male, 8 years) developed a severe erosive perianal inflammation with purulent secretion after PB initiation (A). Patch-test revealed a positive reaction to the 10 % phenobarbital (arrowed) (B).



(A)



(B)

**Figure 4:** Dog P3 (mixed-breed, male, 4 years) developed pruritus and crusty lesions at the hind limbs and the rhinarium (A). Intradermal test revealed a positive reaction at the phenobarbital injection site (slim arrow), compared to positive control (big arrow) (B).



(A)

(B)

## **IV. Diskussion**

Zielsetzung der vorliegenden Studie war die Durchführung einer umfangreichen Untersuchung der Nebenwirkungen, welche durch die Gabe von Antiepileptika beim Hund hervorgerufen werden. Der besondere Schwerpunkt der Studie lag dabei auf dem Auftreten dermatologischer Symptome bei Patienten mit Epilepsie und einer antiepileptischen Therapie, sowie der Evaluierung der Validität dermatologischer Testverfahren als diagnostische Mittel zum Nachweis einer Medikamenten-Hypersensitivität.

### **Studiendesign**

Die Studie setzt sich aus drei verschiedenen Teilen zusammen: einer retrospektiven Untersuchung zum Auftreten von Nebenwirkungen – insbesondere dermatologische - unter antiepileptischer Therapie, sowie einer zweijährigen prospektiven Studie hierzu, und schließlich einer praktischen Versuchsreihe, in welcher sowohl der Patch-, als auch der Intrakutantest auf ihre mögliche Einsatzfähigkeit als Diagnostikum einer Medikamentenhypersensitivität überprüft wurden.

Die retrospektive Datenanalyse umfasst den Zeitraum Januar 2007 bis Dezember 2012. Aus diesem Zeitraum wurden von allen Epilepsie-Patienten, die im Service Neurologie der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität vorgestellt wurden, 185 Hunde, welche die Einschlusskriterien erfüllten, in die Studie inkludiert und deren Patienten-Dokumentationen auf das Auftreten von Nebenwirkungen während einer Therapie mit einem oder mehreren AED(s) untersucht. Nach Kenntnissen der Autorin handelt es sich hierbei um die bisher umfangreichste Studie mit Erhebung von Originaldaten zur Untersuchung von Nebenwirkungen durch AEDs in der Veterinärmedizin. Ähnlich hohe oder höhere Patientenzahlen wurden bislang nur in Review-Studien untersucht (BAIRD-HEINZ et al., 2012; CHARALAMBOUS et al., 2014).

Nachteile einer retrospektiven Studie liegen vor allem darin, dass die vorliegenden Dokumentationen mitunter unvollständig sein können und dass durchgeführte Untersuchungen keinem festgelegten Protokoll unterliegen. Dies trifft auch im besonderen Maße auf die im Fokus der Studie stehenden dermatologischen Symptome zu, die mitunter in den Patientenakten nur erwähnt,

nicht jedoch näher abgeklärt wurden, da bis dato nur selten ein Zusammenhang zur Epilepsie-Erkrankung, bzw. zur antiepileptischen Therapie vermutet wurde. Um diesbezüglich nähere Informationen zu erlangen, wurden im Rahmen der Studie nachträglich Besitzertelefonate in den Fällen durchgeführt, in denen nach Beginn einer antiepileptischen Therapie Hautveränderungen dokumentiert wurden, um eine mögliche Kausalität zur Medikation zu identifizieren. Da die Vorstellung der Tiere in der Klinik allerdings teilweise mehrere Jahre zurücklag, konnte nicht zu allen Besitzern Kontakt aufgenommen werden. Von 37 Hunden, in deren Unterlagen das Auftreten dermatologischer Symptome vermerkt ist, konnten 26 Besitzer telefonisch befragt werden. Hierbei ergab sich, dass in vier Fällen bereits dermatologische Symptome vor Beginn der antiepileptischen Therapie bestanden, in weiteren zwei Fällen waren die Besitzer nicht mehr in der Lage, sich an die zeitliche Reihenfolge von Therapie-Beginn und dem Auftreten der kutanen Läsionen zu erinnern.

Des Weiteren ist einschränkend zu erwähnen, dass in Bezug auf die registrierten Nebenwirkungen keine Unterscheidung gemacht wurde, ob die unerwünschten Wirkungen von Dauer waren oder nach gewisser Zeit ohne Modifikation der AED-Therapie wieder abklagen. Es wurde hier lediglich eine Einteilung in „aufgetreten“ oder „nicht aufgetreten“ vorgenommen.

Der zweite Teil dieser Studie bestand aus einer prospektiven Untersuchung epileptischer Hunde, die im Zeitraum Januar 2013 bis einschließlich Dezember 2014 im Service Neurologie der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität vorgestellt wurden. 137 Hunde erfüllten die Einschlusskriterien und wurden auf das Auftreten dermatologischer Nebenwirkungen nach Beginn der antiepileptischen Therapie untersucht. Hierbei handelt es sich um die erste prospektive Untersuchung von potentiellen dermatologischen Nebenwirkungen von Antiepileptika in der Veterinärmedizin. Der Vorteil dieser prospektiven Datenerhebung liegt darin, dass keine Fälle möglicher kutan manifestierter Nebenwirkungen durch mangelnde Dokumentation verloren gingen, da während des Untersuchungs-Zeitraums sowohl bei den Erstuntersuchungen, als auch bei sämtlichen Folgeuntersuchungen nach Beginn der AED Therapie ein besonderer Fokus auf mögliche Hautläsionen, sowie einer detaillierten Anamnese bezüglich dermatologischer Probleme vor und nach Therapiebeginn gelegt wurde. Hierdurch ergab sich bei einem Teil der



Hunde, dass dermatologische Symptome bereits vor Beginn der Epilepsie-Erkrankung, bzw. vor Beginn der antiepileptischen Therapie vorhanden waren, sodass diese nicht als potentielle Nebenwirkungen erfasst wurden. Es sei denn, es kam nach Therapiebeginn zu einer deutlichen Verschlechterung der dermatologischen Symptome, wie es bei drei der aufgeführten 15 Hunde mit Haut-Veränderungen der Fall war.

Die Einschlusskriterien für den retrospektiven und prospektiven Studien-Teil waren verglichen mit anderen Studien zu unerwünschten Wirkungen durch Medikamente relativ flexibel gehalten (TIPOLD et al., 2015). Es galten keine Einschränkungen für Rasse, Alter oder Geschlecht. Die zugrunde liegende Ursache der Epilepsie war ebenfalls irrelevant, es wurden sowohl Hunde mit idiopathischer, als auch mit struktureller Epilepsie eingeschlossen. Nicht bei allen Hunden lag eine sichere Diagnose des Epilepsie-Typus vor, da aufgrund mangelnder Besitzer-Compliance nur bei einem Teil der Tiere weiterführende Diagnostik, bestehend aus Kernspintomographie/Computertomographie und Liquor-Analyse, durchgeführt wurde. Hierdurch besteht die Möglichkeit, dass in einigen Fällen der Studie zugrunde liegende Erkrankungen Symptome verursacht haben, die dann als potentielle Nebenwirkungen der Antiepileptika eingestuft wurden. Allerdings wurden schwerwiegende systemische Erkrankungen als Ausschlusskriterium festgelegt, sodass ein Teil der Fälle struktureller Epilepsie, aufgrund des Vorhandenseins einer schwerwiegenden systemischen Erkrankung, aus der Studie ausgeschlossen wurde, zum Beispiel das Vorliegen eines portokavalen Shuntgefäßes als Ursache der Epilepsie. Als ein weiteres Einschlusskriterium wurde mindestens eine Folge-Vorstellung des Patienten in der Klinik festgesetzt, mindestens zwei Wochen nach Beginn der Therapie mit einem antiepileptischen Medikament. Der Zeitraum von mindestens zwei Wochen wurde zum einen aus dem Grund festgesetzt, dass in der neurologischen Abteilung der Medizinischen Kleintierklinik, München, ein Kontrolltermin 14 Tage nach Initiation einer AED-Therapie standardisiert durchgeführt wird, da der Therapieerfolg zu diesem Zeitpunkt in der Regel zuverlässig eingeschätzt werden kann, und zum anderen aufgrund der Ergebnisse bisheriger Studien zu Hypersensitivitäts-Reaktionen gegen Medikamente. Diese weisen darauf hin, dass bei einer Immunreaktion vom verzögerten Typ (Typ IV), von der in der vorliegenden Studie als zugrundeliegender Pathomechanismus ausgegangen



wurde, eine Hautreaktion in der Regel nach einigen Tagen bis zwei Wochen auftritt, selten auch später (nach 4 Wochen bis drei Monaten) (GÓMEZ et al., 2012; VOIE et al., 2012b).

Im praktischen Versuchsteil wurden in einem ersten Schritt die bereits aus anderen Anwendungsgebieten bekannten dermatologischen Testverfahren - der Patch-Test (PT), sowie der Intrakutan-Test (IDT) - so modifiziert, dass sie theoretisch eine potentielle Hypersensitivität gegen AEDs diagnostizieren können. Die Überprüfung der Validität erfolgte anschließend an sechs Positivkontrollen; als Negativkontrollen dienten zehn Versuchshunde, die zuvor keinen Kontakt zu AEDs hatten, sowie sieben privat gehaltene Hunde, die aufgrund einer vorliegenden idiopathischen Epilepsie Antiepileptika erhielten und keinerlei dermatologische Symptome aufwiesen. Berichte zum möglichen Einsatz des PT zur Diagnose von Hypersensitivitätsreaktionen gegen Inhalts-/Wirkstoffe finden sich bislang kaum in der veterinärmedizinischen Literatur. Lediglich ein Fallbericht von Murayama et al. (2008) beschreibt die erfolgreiche Anwendung des PT zum Nachweis einer Hypersensitivitätsreaktion gegen Inhaltsstoffe eines Shampoos bei einem Miniatur-Schnauzer (MURAYAMA et al., 2008). Zur Anwendung des IDT zum Nachweis von Medikamenten-Hypersensitivitäten beim Hund finden sich vereinzelt Berichte in der Literatur, so beschreiben Lanore et al. eine positive Reaktion eines Hundes im IDT als Bestätigung einer vermuteten Hypersensitivität gegen Carboplatin (LANORE & SAYAG, 2010). Zur Untersuchung einer möglichen Anwendung des PT oder des IDT beim Hund, im Bereich einer vermuteten Hypersensitivitätsreaktion gegen Antiepileptika, handelt es sich hier hingegen um die erste veröffentlichte Studie. Es lagen daher keine Empfehlungen zu geeigneten Wirkstoff-Konzentrationen und Ablesezeitpunkten für beide Testverfahren vor und so wurden etablierte Verfahren aus der Humanmedizin modifiziert angewendet. Für den Patch-Test wurden demnach Wirkstoffkonzentrationen von 5 % und 10 % gewählt, der Ablesezeitpunkt wurde auf 48 Stunden festgesetzt (ELZAGALLAAI et al., 2009; SANTIAGO et al., 2010; AQUINO et al., 2013). Die angewendete Wirkstoffkonzentration von 0,1 % für PB und KBr im Intrakutan-Test wurde in einem Vorversuch mittels einer hergestellten Verdünnungsreihe an einem nicht-sensibilisierten Versuchshund ermittelt. Die Beurteilungs-Zeitpunkte für den IDT von 15 und 25 Minuten wurden ebenfalls aufgrund der Resultate bisheriger Studien gewählt (RIVE et al.,

2013; HENSEL et al., 2015). Die beiden Hauttests wurden mindestens sechs Wochen nach Abheilung der potentiell AED-bedingten Hautläsionen und, sofern systemische Glukokortikoide verabreicht wurden, mindestens vier Wochen nach deren Absetzen durchgeführt, gemäß Empfehlungen in der Literatur (ROMANO et al., 2008; SANTIAGO et al., 2010; RIVE et al., 2013).

## **Ergebnisse**

### Retrospektive und prospektive Untersuchung:

Von den 185 in den retrospektiven Teil der Studie inkludierten Hunden erhielten 97 (52,4 %) eine antiepileptische Monotherapie und zwar überwiegend PB (n=93). Mit einer KBr-Monotherapie wurden drei Hunde therapiert und ein Hund wurde ausschließlich mit Levetiracetam behandelt. Die restlichen 88 Hunde (47,6 %) erhielten eine Kombinationstherapie, wobei hier die Kombination von PB und KBr deutlich am häufigsten Einsatz fand, und zwar bei 66 Hunden. Zehn Hunde wurden mit PB, KBr und Levetiracetam behandelt und fünf Hunde bekamen die Kombinationstherapie PB und Levetiracetam. Die restlichen sieben Hunde erhielten unterschiedliche andere PB-Kombinationen, teilweise auch mit humanen Präparaten, wie Gabapentin, Pregabalin und Zonisamid. In bisherigen Veröffentlichungen fand die Autorin keine Angaben zur Anwendungsverteilung der unterschiedlichen Antiepileptika beim Hund, sodass es nicht möglich ist, eine Aussage darüber zu treffen, ob die in dieser Studie ermittelten Therapie-Kombinationen mit den Ergebnissen anderer Studien zur Epilepsie-Therapie beim Hund übereinstimmen.

Das Auftreten der verschiedenen bereits bekannten Nebenwirkungen nach Beginn einer AED-Therapie, das sich in der vorliegenden Untersuchung ergab, entspricht in Verteilung und Häufigkeit überwiegend den Ergebnissen bisheriger Studien (PODELL, 1998; CHANG et al., 2006; DEWEY, 2006; BAIRD-HEINZ et al., 2012; THOMSON, 2014). Am häufigsten wurden Ataxie (27,0 %) und Sedation (23,8 %) als Nebenwirkung registriert, wobei diese vor allem zu Beginn (in den ersten zwei bis drei Wochen) einer AED-Therapie auftreten und anschließend in vielen Fällen durch Entwicklung einer Toleranz in ihrer Ausprägung abschwächen (DEWEY, 2006; BOOTHE et al., 2012). Kritisch ist diesbezüglich zu erwähnen, dass in der vorliegenden Studie keine Unterscheidung zwischen transienten und persistierenden Nebenwirkungen vorgenommen wurde, sondern lediglich eine

Einteilung in „aufgetreten“ oder „nicht aufgetreten“ erfolgte.

Die in den Fokus der vorliegenden Studie gefassten dermatologischen Symptome wurden in der retrospektiven Untersuchung bei einem überraschend hohen Anteil vermerkt, und zwar bei 37 der 185 untersuchten Hunde (entspricht 20,0 %). Im prospektiven Untersuchungszeitraum (01/2013 - 12/2014) wurden bei 15 der insgesamt 137 epileptischen Hunde, welche in die Studie inkludiert wurden, dermatologische Symptome nach Therapiebeginn registriert (entspricht 10,9 %). Das Auftreten von Hautveränderungen nach Beginn einer AED-Therapie wird bislang kaum in den Fokus der veterinär-medizinischen Literatur gestellt. Generell können sich dermatologisch manifestierte Medikamenten-Reaktionen beim Hund sehr unterschiedlich darstellen: Es kann zu Ausschlägen mit Rötungen, Papeln/Pusteln und Juckreiz kommen, aber auch zu schwerwiegenden systemischen Reaktionen, wie lymphoide/pemphigoide Reaktionen oder zu einer metabolischen epidermalen Nekrose. Bei systemischen Medikamentenreaktionen können auch die Funktionen innerer Organe oder des hämatopoetischen Systems betroffen sein, sodass es hier mitunter zu lebensbedrohlichen Zuständen kommen kann (VOIE et al., 2012b). Solche immun-medierten Arzneimittel-Reaktionen sind beim Hund bislang überwiegend bei der Gabe von Antiinfektiva, wie Sulfonamiden (TREPANIER et al., 2003; TREPANIER, 2004), oder nicht-steroidaler Antiphlogistika, wie Meloxicam (NIZA et al., 2007) oder Carprofen (MELLOR et al., 2005), beschrieben, jedoch nur vereinzelt bei der Gabe von AEDs.

Das Auftreten von Hypersensitivitätsreaktionen, hervorgerufen durch Antiepileptika, ist in der Humanmedizin bereits seit mehreren Jahrzehnten bekannt (*Hypersensitivitätssyndrom gegen Antiepileptika = Antiepileptic Hypersensitivity Syndrome, AHS*) und es findet sich hierzu in der wissenschaftlichen Literatur eine Vielzahl von Fallberichten und Review-Artikeln (BAVDEKAR et al., 2004; GOGTAY et al., 2005; AOUAM et al., 2008; FLEMING PETER & PAUL, 2011). Die zugrunde liegenden Pathomechanismen sind sehr komplex und konnten bislang noch nicht vollständig aufgeklärt werden. Es wird eine Immunreaktion vom verzögerten Typ mit überwiegender Beteiligung von T-Lymphozyten vermutet, wobei unterschiedliche weitere Ansätze diskutiert werden (siehe Literaturteil 1.2.3.) (BAVDEKAR et al., 2004; GOGTAY et al., 2005; ELZAGALLAAI et al., 2009; CRIADO et al., 2012).

Einer der wenigen Fallberichte zu Hypersensitivitätsreaktionen gegen Antiepileptika beim Hund stammt von Ackermann et al. (2015): Hier wird der Fall eines neun-jährigen Miniatur-Dackels beschrieben, der zwei Monate nach Beginn einer Zonisamid-Therapie schwere Hautausschläge entwickelte (ACKERMANN et al., 2015). In diesem Fall wurde eine Hypersensitivitätsreaktion als zugrundeliegender Pathomechanismus vermutet. Ebenso bei zwei Fällen von Kaliumbromid-induzierter Pannikulitis, beschrieben durch Boynosky et al. im Jahr 2014 (BOYNOSKY & STOKKING, 2014).

Zu dermatologisch manifestierten Nebenwirkungen durch Phenobarbital findet man lediglich die bereits im Literaturteil (Kapitel 1.2.4.) ausführlich behandelten Fallberichte von March et al. (MARCH et al., 2004) und Bevier et al. (BEVIER et al., 2010). Da bei den dort beschriebenen Fällen die Haut-Symptome allerdings erst nach jahrelanger Phenobarbital-Therapie (im Mittel sieben Jahre nach Therapiebeginn) auftraten und bei sechs der elf Hunden in March' Studie Phenobarbital bereits mehrere Wochen vor Auftreten der Symptome abgesetzt worden war, ist davon auszugehen, dass es sich hier nicht um Hypersensitivitätsreaktionen wie beim AHS des Menschen handelt. Es werden zudem bei keinem Hund aus diesen Fallberichten weitere klassische Symptome eines AHS, wie Hyperthermie, Lymphadenopathie oder Blutbildveränderungen (Eosinophilie, Thrombozytopenie) beschrieben. So gehen auch die Autoren der beiden Arbeiten davon aus, dass es sich bei den dort beschriebenen dermatologischen Symptomen um die klinische Manifestation eines hepatokutanen Syndroms (*Superfizielle Nekrolytische Dermatitis = superficial necrolytic dermatitis, SND* oder auch *Metabolische epidermale Nekrose = metabolic epidermal necrosis, MEN*) handelt, bedingt durch eine Phenobarbital-induzierte Hepatopathie, was zusätzlich durch die Befunde der sonographischen und histologischen Untersuchungen in beiden Fallserien unterstützt wird. Diese ergaben typische Veränderungen der Leber (sogenanntes Honeycomb-Muster in der sonographischen Untersuchung, sowie kollabiertes Parenchym und vakuolisierte Hepatozyten in der histologischen Untersuchung), wie sie klassischerweise bei einem hepatokutanen Syndrom zu finden sind (DEWEY, 2006; BRENSEKE et al., 2011). Hautläsionen im Rahmen einer metabolischen epidermalen Nekrose (MEN) können entweder durch einen Glukagon-sezernierenden Tumor oder durch eine Hepatopathie bedingt sein (BYRNE,

1999), wobei die Hepatopathie wiederum eine Vielzahl von unterschiedlichen zugrundeliegenden Ursachen haben kann (GROSS et al., 1993).

In welchem Zusammenhang das Auftreten einer SND mit der Gabe von Phenobarbital steht, ist allerdings noch weitgehend unklar. March et al. vermuten, dass die durch langfristige Phenobarbital-Gabe bedingte Enzym-Induktion der Alaninaminotransferase und der Alkalischen Phosphatase zu einer Reduktion der Plasma-Aminosäuren führt, welche zum Teil essentielle Funktionen in dermatologischen Stoffwechselfvorgängen innehaben: Differenzierung der Keratinozyten, Synthese der Matrix-Metalloproteinasen, sowie Formation von Elastin und Kollagen (CHU et al., 2003; KIMYAI-ASADI et al., 2003). Dies lässt vermuten, dass eine erniedrigte Konzentration dieser Aminosäuren eine entscheidende Rolle in der Pathophysiologie der SND spielt (MARCH et al., 2004; DEWEY, 2006). In der Literatur wird ein typisches Aminosäureprofil mit insgesamt erniedrigten Plasma-Aminosäuren als möglicher Marker für SND/hepatokutanes Syndrom beim Hund beschrieben (OUTERBRIDGE et al., 2002). Auch Gross et al. stellen in ihrer Untersuchung zur SND bei einer Mehrheit der von ihnen untersuchten Fälle einen reduzierten Gehalt an Plasma-Aminosäuren fest (GROSS et al., 1993). Diese These wird auch in March' Fallserie durch den Nachweis erniedrigter Aminosäuren im Plasma eines Hundes aus der Gruppe SND/PB gestützt; bei den anderen Hunden dieser Studie lagen keine Werte zu Plasmaaminosäure-Konzentrationen vor (MARCH et al., 2004).

Von den 37 Hunden der vorliegenden retrospektiven Untersuchung, die unter antiepileptischer Therapie dermatologische Symptome entwickelten, wurden bei 23 Hunden (62,1 %) eher milde Symptome, wie Juckreiz oder Alopezie, registriert. Bei 13 Hunden (35,1 %) lagen Papeln, Pusteln, erosive Läsionen und/oder Erytheme vor und lediglich bei einem Hund (2,7 %) wurden gravierende Hautläsionen einer epidermalen Nekrose diagnostiziert. Die Hautsymptome entwickelten sich Wochen (n=8), Monate (n=6) oder über ein Jahr (n=3) nach Therapiebeginn mit einem AED; bei einigen Hunden (n=16) konnte allerdings weder aus den Patientenunterlagen, noch aus der nachträglichen telefonischen Besitzerbefragung sicher evaluiert werden, wie groß der Zeitraum von Therapiebeginn bis Auftreten der Symptome war. Da die hier betrachteten Fälle mitunter mehrere Jahre zurücklagen, war es nicht möglich, alle Besitzer nachträglich zu befragen – in elf Fällen konnten diese nicht erreicht werden. Bei

vier Hunden ergab sich bei der nachträglichen Besitzerbefragung, dass, entgegen der Einträge in den Patientenunterlagen, doch bereits dermatologische Symptome vor AED-Therapiebeginn vorhanden waren, die sich aber zumindest bei einem dieser Hunde nach Beginn der AED-Therapie deutlich verschlechterten.

Von den 15 prospektiv gesammelten epileptischen Hunden mit dermatologischen Symptomen wiesen drei (20,0 %) milde Symptome wie Juckreiz/Alopezie auf, acht Hunde (53,3 %) moderate Symptome wie Papeln, Pusteln, Erytheme und/oder erosiv/krustige Läsionen und vier Hunde (26,7 %) zeigten schwerwiegende Läsionen mit hochgradigen erosiven Wunden, Hautablösungen an den Ballen oder epidermaler Nekrose.

Anhand der vorliegenden Informationen ist es schwierig, eine Aussage darüber zu treffen, ob die dermatologischen Symptome mit der antiepileptischen Therapie in Zusammenhang stehen, daher wurde in der vorliegenden Studie ein bereits in der Humanmedizin vielfach validiertes (LIANG et al., 2014; KHAN et al., 2015) Bewertungssystem zur Einstufung möglicher Arzneimittel-Reaktionen angewendet: der Naranjo-Index (NARANJO et al., 1981). Die Wahl dieses Validierungs-Systems für die vorliegende Studie wurde insbesondere auch deshalb getroffen, da hier ebenfalls das Fehlen von Informationen zu einem Fall berücksichtigt wird, wie beispielsweise Angaben dazu, ob eine Therapie abgesetzt wurde. Insbesondere bei der retrospektiven Datenerhebung war dies für die vorliegende Studie von großem Vorteil, da sich zu einigen Validierungs-Punkten des Naranjo-Indexes keine Informationen in den Patientenunterlagen fanden. Basierend auf diesem Bewertungssystem ergab sich im retrospektiven Teil der Studie, dass bei zwei der 37 Hunde (5,4 %) eine Arzneimittelreaktion wahrscheinlich ist, bei 22 Hunden (59,5 %) wurde diese als möglich und bei 13 Hunden (32,4 %) als unwahrscheinlich eingestuft. Im prospektiven Studienteil wurde eine Arzneimittelreaktion in sechs Fällen (40,0 %) als wahrscheinlich, in acht Fällen (53,3 %) als möglich und in nur einem Fall (6,7 %) als unwahrscheinlich klassifiziert.

Die deutlichen Unterschiede im Anteil der als wahrscheinliche und unwahrscheinliche Arzneimittelreaktionen eingestuften Fälle zwischen der retrospektiven und der prospektiven Untersuchung lassen sich dadurch erklären, dass bei einer prospektiven Untersuchung eine deutlich genauere und zielgerichtete Anamnese und dementsprechende Untersuchungen möglich sind,

sodass bereits im Vorfeld ein erheblicher Anteil von Fällen aus der Untersuchung ausgeschlossen wird, bei dem ein Zusammenhang zwischen den dermatologischen Symptomen und der AED-Therapie nicht zu vermuten ist. So ist auch die Varianz zwischen dem retrospektiv ermittelten Wert (20,0 %) für die Prävalenz von dermatologischen Nebenwirkungen und dem prospektiv ermittelten Wert (10,9 %) zu erklären.

Nur ein Hund der retrospektiven Untersuchung entwickelte schwerwiegende Hautläsionen mit der histologischen Diagnose „epidermale Nekrose“. Bei diesem lassen die dokumentierten Informationen darauf schließen, dass hier kein hepatokutanes Syndrom vorlag, wie es in den Fällen von March et al. vermutet wurde, da die Symptome in diesem Fall bereits einige Wochen nach Beginn der Phenobarbital-Therapie auftraten und die Befunde der durchgeführten sonographischen und labordiagnostischen Untersuchungen nicht auf das Vorliegen einer PB-induzierten Hepatopathie hinweisen, außer einer leicht erhöhten Enzymaktivität der alkalischen Phosphatase. Der Patient wies hingegen zeitgleich zum Auftreten der dermatologischen Läsionen eine erhöhte Körpertemperatur (40,2°C), Eosinophilie und Neutrophilie auf. Nach Absetzen von PB heilten die Läsionen unter unterstützender Therapie innerhalb von mehreren Wochen vollständig ab. Eine nachträgliche Besitzerbefragung, um den weiteren Verlauf der Erkrankung zu evaluieren und nachzufragen, ob es mit oder ohne erneuter PB-Gabe zu einem Rezidiv der dermatologischen Symptome kam, war in diesem Fall leider nicht möglich. Nach Anwendung des Naranjo-Index wurde dieser Fall als mögliche Medikamentenreaktion eingestuft. Die hier beschriebene Symptomatik wäre mit einer Medikamenten-Hypersensitivitätsreaktion, ähnlich dem AHS des Menschen, vereinbar (GOGTAY et al., 2005), eine sichere Diagnose konnte allerdings nicht gestellt werden.

Von den vier prospektiv gesammelten Hunden mit schwerwiegenden dermatologischen Läsionen, wurde nur bei einem die histologische Diagnose „epidermale Nekrose“ gestellt. Bei den anderen drei Patienten wurde keine histologische Untersuchung der Haut durchgeführt, ebenso wurden hier aufgrund mangelnder Besitzer-Compliance keine Blut- oder Sonographie-Untersuchungen vorgenommen, die näheren Aufschluss über das Vorliegen einer möglichen Hepatopathie hätten liefern können. Der verbleibende Hund dieser Gruppe

entwickelte hochgradige, generalisiert lokalisierte, erosive Läsionen, circa zwei Wochen nach Beginn der PB-Therapie. Die histologische Untersuchung der durchgeführten Haut-Biopsie führte zur Diagnose „epidermale Nekrose“. Nach Absetzen von PB und unterstützender antibiotischer Therapie heilten die Läsionen innerhalb von circa zwei bis drei Wochen vollständig ab. Eine erneute Verabreichung von PB wurde aus Sicherheitsgründen nicht durchgeführt; Hautsymptome traten bis zum Ende der Studie nicht mehr auf. Die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen sprechen auch bei diesem Hund gegen das Vorliegen eines hepatokutanen Syndroms (BYRNE, 1999; CAVE et al., 2007). Der Verlauf lässt das Vorliegen einer immun-mediierten Medikamentenreaktion vermuten (VOIE et al., 2012b), nach Anwendung des Naranjo-Index wurde dieser Fall als wahrscheinliche Medikamentenreaktion eingestuft.

Einschränkend ist zu erwähnen, dass besonders die wesentlich häufiger registrierten milden und moderaten dermatologischen Symptome in der vorliegenden Studie auch durch eine Vielzahl weiterer Erkrankungen bedingt sein können und nicht sicher mit der antiepileptischen Therapie in Verbindung zu bringen sind. So könnte ein Befall mit Ektoparasiten oder eine allergische Erkrankung (Atopische Dermatitis oder eine Futtermittelunverträglichkeit), wie sie in der Kleintiermedizin immer häufiger diagnostiziert wird, ebenfalls Ursache der registrierten dermatologischen Symptome sein (HILL et al., 2006), da das resultierende klinische Bild mitunter schwierig von dem einer möglichen Arzneimittelreaktion abzugrenzen ist (VOIE et al., 2012b). Zwar wurde bei der Mehrheit der prospektiv gesammelten Fälle eine umfassende dermatologische Untersuchung durchgeführt, ein sicherer Ausschluss anderer Ursachen für die kutanen Symptome ist dadurch aber nicht gewährleistet. Die Hunde der retrospektiven Untersuchung wurden zudem teilweise nicht vollständig dermatologisch untersucht, hier wurden teilweise lediglich die vorliegenden Läsionen in der Krankenakte beschrieben.

Ein völlig anderer Erklärungs-Ansatz, warum es bei epileptischen Hunden zu einem gehäuften Auftreten dermatologischer Symptome kommt, ist ein in der Literatur zunehmend diskutierter möglicher Zusammenhang zwischen der Entstehung von Neuropathien (und somit auch von Epilepsien) und dem Auftreten dermatologischer Erkrankungen, denen möglicherweise ein gemeinsamer Pathomechanismus zugrunde liegt (WARBURTON & WAKERLEY, 2011; NEAU



et al., 2014). So scheinen allergische Erkrankungen, wie Lebensmittelallergien und humanes Asthma bei Epilepsie-Erkrankten signifikant häufiger als bei Vergleichspopulationen aufzutreten (STRINE et al., 2005; SILVERBERG et al., 2014). Forschungen am Tiermodell (an Mäusen als Versuchstiere) ergaben außerdem, dass Immunreaktionen, die bei allergischen Erkrankungen involviert sind, auch im Gehirn nach experimentell provozierten epileptischen Anfällen nachweisbar sind (SILVERBERG et al., 2010), was möglicherweise auch auf einen gemeinsam zugrundeliegenden Pathomechanismus hinweist. Diese These wird durch weitere Studien gestützt, die ergaben, dass die diätetische Supplementation von Omega-3-Fettsäuren, sowie mittelkettiger Triglyceride zum einen zu einer Reduktion der Anfallshäufigkeit bei Patienten mit refraktärer Epilepsie – sowohl beim Menschen (BORGES & SONNEWALD, 2012; DEGIORGIO et al., 2015; REDA et al., 2015), als auch beim Hund (SCORZA et al., 2009; LAW et al., 2015) - zu führen scheint, und zum anderen erfolgreich Einsatz zur unterstützenden Therapie der atopischen Dermatitis in der Veterinärmedizin findet (MUELLER et al., 2004; SCHUMANN et al., 2014). In einer aktuellen Veröffentlichung von Lowrie et al. konnte zudem ein Zusammenhang zwischen dem epileptoiden Krampfsyndrom des Border Terriers und einer genetisch bedingten Gluten-Überempfindlichkeit nachgewiesen werden: In dieser Studie erhielten sechs Border Terrier, bei denen das epileptoides Krampfsyndrom diagnostiziert worden war, eine Gluten-freie Diät, woraufhin es zu einer deutlichen Besserung der neurologischen Symptome kam. Drei der Hunde hatten nach Beginn der Diät keine weiteren Krampfanfälle mehr, bei den anderen Hunden war ebenfalls eine deutliche Senkung der Anfallsfrequenz zu beobachten (LOWRIE et al., 2015). Auch dermatologische Veränderungen (Ekzeme, Ausschläge) können, neben den klassischen intestinalen Symptomen, durch eine Gluten-Überempfindlichkeit hervorgerufen werden (CATASSI, 2015). So spricht auch dieser kürzlich entdeckte Zusammenhang für eine mögliche gemeinsame Ursache von neurologischen Erkrankungen und dermatologischen Symptomen.

In der humanmedizinischen Literatur mehren sich zudem in den letzten Jahren Veröffentlichungen zu den sogenannten autoimmunen Epilepsie-Formen, bei denen Antikörper gegen neuronale Oberflächen-Proteine oder gegen Enzyme gebildet werden, wodurch es zu lokalen Immunreaktionen kommt, die dann

Enzephalopathien und somit auch epileptische Anfälle auslösen können (IRANI et al., 2011; BAUER et al., 2012; BIEN & BAUER, 2014). Möglicherweise kommt es durch diese inflammatorischen Prozesse im Gehirn sekundär zur Entstehung weiterer Auto-Antikörper und dadurch zu Entzündungen in anderen Organen, wie beispielsweise der Haut.

Sollten tatsächlich gemeinsame Pathomechanismen der Genese von Epilepsie und allergischen Hauterkrankungen zugrunde liegen, würde dies das häufige Auftreten dermatologischer Symptome unter epileptischen Hunden, wie es sich in der vorliegenden Studie ergab, zu einem gewissen Teil erklären. Dies würde jedoch unserer Hypothese widersprechen, dass die beobachteten Hautläsionen aufgrund einer Hypersensitivitäts-Reaktion gegen die verabreichten Antiepileptika hervorgerufen wurden.

#### Ergebnisse des Patch-und Intrakutan-Tests:

Im praktischen Teil der Studie sollte die Eignung des Patch-, sowie des Intrakutan-Tests als mögliche diagnostische Mittel zum Nachweis einer vermuteten Medikamenten-Hypersensitivität überprüft werden. Da sowohl alle zehn getesteten Versuchshunde (ohne vorherigen Kontakt zu AEDs), als auch die sieben getesteten epileptischen Hunde unter Phenobarbital-Therapie ohne dermatologische Symptome, im Patch-Test sowie im Intrakutan-Test bei allen getesteten Antiepileptika eindeutig negativ waren, scheinen beide Hauttests zur Diagnose einer potentiellen Hypersensitivität gegen AEDs eine hohe Spezifität, als auch einen hohen negativen prädiktiven Wert (NPV) aufzuweisen, wobei die niedrige Fallzahl in unserer Studie die Berechnung eines aussagekräftigen Wertes für den NPV nicht zulässt. Auch in der humanmedizinischen Literatur finden sich kaum Angaben zum NPV oder zur Spezifität des Patch-Tests bei der Anwendung zur Diagnose von AHS/DRESS. Meist handelt es sich hier lediglich um Fallberichte, in denen die Verdachtsdiagnose AHS/DRESS durch einen positiven Patch-Test bestätigt werden konnte (CHAUHAN et al., 2010; BUYUKTIRYAKI et al., 2012). Die wenigen Übersichtsstudien, welche die Autorin zu diesem Thema finden konnte, enthalten keine negativen Kontrollgruppen und lassen somit keine Rückschlüsse auf die Spezifität des Patch-Tests und dessen NPV zu (ELZAGALLAAI et al., 2009; SANTIAGO et al., 2010; BARBAUD et al., 2013).

Von den sechs getesteten Positivkontrollen in der vorliegenden Studie reagierte

nur der Hund P1 positiv im Patch-Test (keine Reaktion im Intrakutan-Test), der Hund P3 zeigte eine positive Reaktion im Intrakutan-Test, nicht jedoch im Patch-Test. Bei beiden Hunden wurde eine Medikamentenreaktion (ADR) als Ursache der Hautläsionen gemäß Naranjo et al. lediglich als möglich eingestuft. Dies lag vor allem daran, dass in beiden Fällen kein eindeutiger zeitlicher Zusammenhang zwischen AED-Initiation und dem Auftreten der dermatologischen Symptome festzustellen war, da beides bereits mehrere Jahre zurücklag. Bei Hund P3 wurde zudem das potentiell ursächliche AED nicht abgesetzt, um eine darauffolgende mögliche Verbesserung der Hautläsionen zu beurteilen. Bei Hund P1 erfolgte eine Umstellung der antiepileptischen Medikation nur für wenige Wochen, in denen es zu keiner merklichen Verbesserung der dermatologischen Symptome kam. Daher sind beide Fälle nur als mögliche Medikamentenreaktion eingestuft, sodass es nicht auszuschließen ist, dass die dermatologischen Symptome durch eine andere Ursache bedingt waren.

Die widersprüchlichen Ergebnisse von PT und IDT in diesen zwei Fällen sind möglicherweise dadurch bedingt, dass den beiden hier beobachteten Hautreaktionen unterschiedliche immunologische Pathomechanismen zugrunde liegen könnten. Ein früh abgelesener IDT - wie in der vorliegenden Studie durchgeführt - hat eine hohe Sensitivität für Immunreaktionen vom Sofort-Typ (Typ I nach Gell und Coombs), wohingegen der PT sensitiver für Immunreaktionen vom verzögerten Typ (Typ IV nach Gell und Coombs) ist (RUEFF et al., 2011; RIVE et al., 2013). Ein spät abgelesener IDT, bei dem eine Beurteilung der Hautreaktion erst nach mehreren Stunden bis Tagen erfolgt, hätte möglicherweise eine positive Reaktion bei Hund P1 ergeben, sofern hier tatsächlich eine Immunreaktion vom verzögerten Typ gegen Phenobarbital zugrunde lag (RIVE et al., 2013). Die Durchführung einer späteren Beurteilung des IDT war in der vorliegenden Studie allerdings nicht möglich.

Keiner der als wahrscheinliche Medikamentenreaktion (ADR) eingestuften Fälle (P2, P5) reagierte im Patch- oder Intrakutan-Test positiv. Der Studienteilnehmer P5 war im Patch-Test an der Teststelle des 10%-igen Phenobarbitals nicht ganz eindeutig als negativ einzustufen, allerdings auch nicht deutlich positiv. Auch die übrigen Positivkontrollen (P4, P6), die beide als mögliche ADR eingestuft wurden, waren in beiden Hauttests negativ.

Es ist nicht mit Sicherheit auszuschließen, dass den dermatologischen

Symptomen, die die als Positivkontrollen eingestuft Fälle aufwiesen, andere Erkrankungen zugrunde lagen und sie nicht, wie angenommen, durch Medikamentenreaktionen bedingt waren, da derzeit keine diagnostischen Mittel zur Verfügung stehen, die eine Medikamentenreaktion mit Sicherheit feststellen können.

Da es sich hierbei um die erste praktische Versuchsanordnung zur Überprüfung einer möglichen Anwendung des PT und des IDT zur Diagnose einer potentiellen Medikamentenreaktion gegen Antiepileptika beim Hund handelt, gibt es bisher keine Angaben zur Aussagekraft dieser dermatologischen Testverfahren für das überprüfte Anwendungsgebiet. In der Humanmedizin findet vor allem der PT bereits verbreitet Anwendung zur Diagnose eines vermuteten AHS/DRESS und scheint gemäß verschiedener Studien eine relativ hohe Aussagekraft inne zu haben, wobei diese zwischen den unterschiedlichen getesteten Medikamenten erheblich variiert. So kamen Elzagallaai et al. zu dem Ergebnis, dass der PT für Carbamazepin (PPV 75 %) und Phenytoin (PPV 60 %) einen deutlich höheren diagnostischen Wert hat, als für Phenobarbital und Lamotrigin (PPV 25 % für beide Letztgenannten) (ELZAGALLAAI et al., 2009). In der Studie von Santiago et al. zeigten 13 von 18 Fällen (72,2 %) mit vermuteten Carbamazepin-bedingten AHS eine positive Reaktion im PT, die anderen in dieser Studie überprüften AEDs ergaben einen deutlich geringeren Anteil positiver PT-Befunde: 40,0 % (2/5) für Lamotrigin, 14,3 % (1/7) für Phenytoin und 0,0 % (0/2) für Phenobarbital (SANTIAGO et al., 2010). Barbaud et al untersuchten 2012 ebenfalls die Aussagekraft des PT zur Diagnose von Arzneimittelreaktionen und veröffentlichten in ihren Ergebnissen, dass 11 von 13 Fällen, in denen AHS nach Carbamazepin-Gabe vermutet wurde, eine positive Reaktion im PT aufwiesen (BARBAUD et al., 2013). Gemäß diesen Veröffentlichungen ergibt sich für das Antiepileptikum Phenobarbital eine eher schlechte Validität des PT zum Nachweis einer Medikamenten-Reaktion, was eine mögliche Erklärung der überwiegend negativen Resultate bei den Positivkontrollen der vorliegenden Untersuchung sein könnte.

Zur Anwendung des IDT zur Diagnose einer Medikamentenreaktion gegen Antiepileptika finden sich in der Veterinärmedizin keine Berichte, und auch in der humanmedizinischen Literatur gibt es nur wenige Untersuchungen hierzu. So beschrieben Massot et al. im Jahr 2014 den Fall einer 41-jährigen Frau, die auf die

antiepileptische Therapie mit Eslicarbazepin einen schweren Hautausschlag entwickelte. Auch die abweichenden Blutwerte der Patientin (Eosinophilie, Lymphozytose und erhöhte Leberwerte) waren mit dem Vorliegen eines Antiepileptischen Hypersensitivitätssyndroms (AHS) vereinbar. Ein durchgeführter Prick-Test, sowie ein früh (nach 15 und 30 Minuten) abgelesener Intrakutan-Test waren deutlich positiv, wohingegen der spät abgelesene IDT und der durchgeführte PT negativ ausfielen (MASSOT & GIMENEZ-ARNAU, 2014). Dieses Ergebnis ist eigentlich nicht mit der vorherrschenden Annahme vereinbar, dass dem AHS eine Immunreaktion vom verzögerten Typ zugrunde liegt, da hierbei zu erwarten wäre, dass der spät abgelesene IDT und der PT positiv ausfallen. Abgesehen von diesem Fallbericht, wurden im Jahr 1990 in einer umfangreichen Studie 242 Fälle vermuteter Medikamenten-induzierter Hypersensitivitätsreaktionen untersucht und bei zehn Patienten, bei denen ein Antiepileptikum als Auslöser vermutet wurde, die Durchführung eines IDT beschrieben (OSAWA et al., 1990). Weitere Studien zur Anwendung des IDT zur Diagnose einer Medikamenten-Hypersensitivität finden sich lediglich zu anderen Wirkstoffgruppen, hauptsächlich Antibiotika, wobei sich hier überwiegend vielversprechende Ergebnisse zur Aussagekraft des IDT ergeben haben (FOX & PARK, 2011; RIVE et al., 2013; BARBAUD, 2014; ROSENFELD et al., 2015).

Es ist demnach schwierig, die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zur Anwendung des PT und IDT mit bisherigen Studien zu vergleichen. Die resultierenden Ergebnisse sprechen für eine mangelhafte diagnostische Aussagekraft der Testmethoden im untersuchten Anwendungsgebiet. Allerdings lässt die geringe Anzahl der durchgeführten Hauttests, insbesondere die an Positivkontrollen, keine sichere Aussage zur Validität der Testmethoden zu. Ebenfalls einschränkend zu erwähnen ist, dass die Positivkontrollen mehrheitlich nicht als wahrscheinliche, sondern lediglich als mögliche Arzneimittel-Reaktionen eingestuft waren und daher nicht optimal als Positivkontrollen geeignet waren. Eine weiterführende Untersuchungsreihe mit deutlich höheren Fallzahlen und gegebenenfalls auch einer Modifikation der Durchführung der Tests (spätere Ablesezeitpunkte, höhere Konzentrationen der zu testenden Substanzen) wäre nötig, um die mögliche Anwendbarkeit der Hauttests näher zu untersuchen. Weitere Untersuchungen hierzu wären durchaus wünschenswert, da Hypersensitivitäts-Reaktionen gegen Medikamente teilweise schwere systemische

Symptome auslösen können, die mitunter auch zu lebensbedrohlichen Zuständen führen können, sodass ein rasches Absetzen des ursächlichen Medikaments in solchen Fällen unabdingbar ist (BROCKOW et al., 2015). Jedoch steht dem entgegen, dass das Absetzen eines AEDs zum Auftreten schwerer Serienanfälle oder zu einem Status epilepticus führen kann. Daher wäre die Möglichkeit einer sicheren Identifizierung des auslösenden Medikaments sehr wichtig, um dieses dann begründet absetzen zu können.

Einschränkend ist hier noch zu erwähnen, dass die im Literaturteil bereits beschriebenen in-vitro-Testverfahren zum Nachweis einer Medikamenten-Hypersensitivität - der Lymphozytentoxizitätstest (LTA), sowie der Lymphozytentransformationstest (LTT) - in der vorliegenden Studie nicht zur zusätzlichen Überprüfung einer vermuteten Hypersensitivität durchgeführt wurden. Diese Entscheidung ist zum einen dadurch motiviert, dass die bisher ermittelten Werte für die Sensitivität der in-vitro-Tests eine schlechtere Aussagekraft als die der dermatologischen Testmethoden erreichen (GOGTAY et al., 2005; GÓMEZ et al., 2012; TANG et al., 2012) und zum anderen dadurch, dass im Vorfeld der Studie kein Labor ermittelt werden konnte, welches die nötigen Voraussetzungen für die Durchführung der Tests in der für diese Untersuchung erforderlichen Methodik aufwies.

### **Grenzen der Studie**

Da es sich beim ersten Teil der Studie um eine retrospektive Datenerhebung handelt, unterlagen die durchgeführten Untersuchungen keinem standardisierten Protokoll. So wurden die Hunde durch unterschiedliche Tierärzte der Abteilung für Neurologie untersucht, wobei sie bei jedem Besuch von einem Diplomate oder Resident des European College of Veterinary Neurology nachuntersucht wurden. Es wurde auch nur ein gewisser Teil der Hund einer kompletten dermatologischen Untersuchung unterzogen, ebenfalls durch unterschiedliche Tierärzte. Dies trifft auch auf den prospektiven Studienteil zu. Des Weiteren waren die zusätzlich durchgeführten dermatologischen diagnostischen Tests (Haut-Geschabsel, zytologische Untersuchung, etc.) in ihrem Umfang nicht bei allen in die Studie eingeschlossenen Hunden einheitlich. Eine histologische Untersuchung einer Haut-Biopsie erfolgte in lediglich einem Fall. Ein standardisiertes Untersuchungsprotokoll, welches bei allen Studienteilnehmern einheitlich, immer durch denselben Tierarzt durchgeführt wird und das bei allen Hunden eine

komplette dermatologische Untersuchung mit allen notwendigen diagnostischen Tests, inklusive histologischer Untersuchungen der veränderten Hautpartien einschließt, wäre für die Erhebung optimal vergleichbarer Daten notwendig gewesen, war in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht realisierbar.

Um eine vermutete Medikamenten-Hypersensitivität abzusichern, gilt die Durchführung einer erneuten Wirkstoff-Applikation nach Absetzen des Medikaments und vollständigem Abklingen der Symptome, als Goldstandard (Provokations-Test). Hiervon wurde aus ethischen Gründen in der vorliegenden Studie abgesehen, um mögliche schwerwiegende Reaktionen nicht zu riskieren. Ebenso wurden, aus den bereits beschriebenen Gründen, keine in-vitro-Testverfahren zur weiteren Abklärung einer möglichen Hypersensitivität eingeleitet. Es soll hier erwähnt werden, dass diese Testverfahren nach Kenntnisstand der Autorin bislang in keinem Gebiet der Veterinärmedizin Einsatz finden.

### **Ausblick**

Da sich bislang kaum Berichte zum Auftreten dermatologischer Symptome bei epileptischen Hunden unter AED-Therapie in der Literatur finden, sollten zukünftig weitere umfassende Untersuchungen hierzu angestrebt werden. Diese sollten auch möglichst Vergleichspopulationen ohne Epilepsie-Erkrankung beinhalten, um einen direkten Vergleich zur Häufigkeit dermatologischer Symptome bei neurologisch gesunden Hunden zu ermöglichen. Auch in der veterinärmedizinischen Praxis sollten Tierärzte einen besonderen Fokus auf potentielle dermatologische Nebenwirkungen nach Beginn einer antiepileptischen Therapie legen, um gegebenenfalls eine Therapieumstellung durchzuführen.

Die in der Humanmedizin stetig häufiger diskutierten autoimmunen Epilepsien, werden in den nächsten Jahren vermutlich auch vermehrt in den Fokus der veterinärmedizinischen Forschung gestellt, sodass künftig potentiell Epilepsie-auslösende Antikörper auch beim Hund identifiziert werden können. Ebenso sollte eine mögliche gemeinsame Pathogenese von neurologischen und dermatologischen Erkrankungen bei Tieren tiefergehend untersucht werden.

### **Schlussfolgerung**

Zusammenfassend konnte in der vorliegenden Arbeit ein gehäuftes Auftreten dermatologischer Symptome bei epileptischen Hunden unter AED-Therapie bestätigt werden. Insgesamt wiesen 37 von 185 retrospektiv analysierten Fällen (20,0 %), sowie 15 der 137 prospektiv untersuchten Hunde (10,9 %) dermatologische Symptome auf. Als wahrscheinliche Medikamenten-Reaktion wurden zwei der retrospektiven (5,4 %), sowie sechs der prospektiven Fälle (40,0 %) eingestuft. Die beschriebenen dermatologischen Symptome traten überwiegend innerhalb von wenigen Wochen bis Monaten nach Therapiebeginn auf, wodurch sich die Ergebnisse der vorliegenden Studie von den bisherigen Untersuchungen zu kutan manifestierten Nebenwirkungen durch Phenobarbital beim Hund (hauptsächlich die umfangreiche Studie von March et al.) unterscheiden und so in der veterinärmedizinischen Literatur auch noch nicht beschrieben wurden. Unklar bleibt jedoch, ob diese gehäufte Symptom-Kombination als Folge einer gemeinsamen Genese oder als Reaktion auf die antiepileptische Therapie auftritt. Die Studie ergab sowohl für den Patch- als auch für den Intrakutan-Test eine unzureichende Aussagekraft zum Nachweis einer möglichen Medikamentenreaktion, sodass es weiterer Untersuchungen bedarf, bevor sie standardisierten Einsatz in der veterinärmedizinischen Praxis finden.



## V. ZUSAMMENFASSUNG

Epilepsie ist die häufigste neurologische Erkrankung des Hundes und macht in vielen Fällen eine dauerhafte antiepileptische Therapie erforderlich. Neben den bislang weitreichend beschriebenen unerwünschten Wirkungen, die durch Antiepileptika beim Hund hervorgerufen werden können, wurden in einer zunehmenden Häufigkeit dermatologische Symptome registriert. Der vorliegenden Arbeit lag die Hypothese zugrunde, dass dermatologisch manifestierte Nebenwirkungen unter antiepileptischer Therapie beim Hund auftreten können und eine mögliche Hypersensitivität durch die Durchführung eines Patch- oder Intrakutan-Tests diagnostiziert werden kann.

In einer retrospektiven Untersuchung, die 185 epileptische Hunde umfasste, sowie in einer prospektiven Untersuchung, die 137 epileptische Hunde einschloss, wurde das Auftreten von dermatologischen Symptomen nach Beginn einer antiepileptischen Therapie evaluiert. Im praktischen Versuchsteil wurden dann in einem ersten Schritt dermatologische Testmethoden (Patch-, sowie Intrakutan-Test) so modifiziert, dass sie theoretisch eine bestehende Medikamenten-Hypersensitivität nachweisen können. Im zweiten Teil des praktischen Versuches wurden die beiden Hauttests an Negativkontrollen überprüft: An zehn Versuchshunden, die zuvor keinerlei Kontakt zu Antiepileptika hatten und an sieben Hunden unter Phenobarbital-Therapie, die keine dermatologischen Symptome aufwiesen. Zuletzt wurde die diagnostische Validität der Tests an sechs Positivkontrollen (Hunde, die nach Beginn einer Phenobarbital-Therapie dermatologische Symptome unterschiedlichen Ausmaßes entwickelt hatten) untersucht.

Im retrospektiven Studienteil ergab sich eine Prävalenz potentieller dermatologischer Nebenwirkungen durch antiepileptische Medikamente von 20,0 %, in der prospektiven Untersuchung von 10,9 %. Da ein Ausschluss anderer möglicher Ursachen für die kutanen Symptome nicht mit absoluter Sicherheit möglich ist, wurden die Fälle nach einem internationalen Bewertungssystem für potentielle Medikamenten-Reaktionen, dem Naranjo-Index, in unwahrscheinliche, mögliche und wahrscheinliche Medikamenten-Reaktionen eingestuft. Im praktischen Studienteil ergab sich für beide Hauttests eine hohe Spezifität, da

keine der Negativkontrollen eine positive Reaktion aufwies. Da jedoch jeweils nur eine der Positivkontrollen im Patch- und im Intrakutan-Test positiv reagierte, scheinen die Testverfahren eine zu geringe Sensitivität aufzuweisen, um als diagnostische Mittel zum Nachweis einer vermuteten Medikamenten-Hypersensitivität Anwendung zu finden.

Zusammenfassend wurde bei epileptischen Hunden, die sich unter Therapie mit Antiepileptika befinden, ein gehäuftes Auftreten dermatologischer Symptome beobachtet, wobei die Untersuchung der genauen Ursachenzusammenhänge den Rahmen dieser Arbeit sprengen. Weiterführende Studien zu diesem Thema sind hierfür notwendig. Zudem ergaben die praktischen Untersuchungen, dass der Patch-, sowie der Intrakutan-Test eine unzureichende Aussagekraft als potentielle diagnostische Tests einer Medikamenten-Hypersensitivität gegen Antiepileptika aufweisen. Modifikationen an der Durchführung der Tests, sowie deutlich größere Kontrollgruppen wären für weitere Untersuchungen unentbehrlich.

## VI. SUMMARY

Epilepsy is the most common neurologic disease in dogs and life-long treatment with antiepileptic drugs is required in a majority of cases. Besides the previously described potential adverse effects of antiepileptic drugs, dermatologic signs have been observed increasingly during the last years. The hypothesis of this research paper suggested that dermatologic adverse effects can be caused by antiepileptic drugs in dogs and dermatologic tests should be evaluated as potential diagnostic methods for drug hypersensitivity.

The appearance of dermatologic signs after initiation of antiepileptic therapy was analyzed in a retrospective case review, including 185 epileptic dogs, and further in a prospective case investigation, including 137 epileptic dogs. In the practical part of the study dermatologic diagnostic tests that were already used standardized in clinical practice in other fields (patch test and intradermal test) were modified in order to be theoretically able to diagnose drug hypersensitivity against antiepileptics in the first step. Afterwards, both skin tests were verified in a negative control group, consisting of ten laboratory dogs that never had received AEDs before and seven epileptic dogs treated with AEDs without appearing of dermatologic signs. Lastly, the diagnostic validity of the skin tests was analyzed in a group of six positive control dogs (dogs that developed dermatologic signs of varying extent after initiation of antiepileptic therapy).

The retrospective case review revealed a prevalence of 20.0 % for potential dermatologic adverse effects caused by antiepileptic drugs; the prospective investigation resulted in a prevalence of 10.9 %. Since a definite exclusion of other causes for the occurred cutaneous signs was not possible, an internationally established scaling system for potential adverse drug events – the Naranjo-index - was applied in order to classify the cases in improbable, possible and probable adverse events. The experiments of the practical study part showed that both examined skin tests were of high specificity since none of the negative controls was positive on either patch- or intradermal test. Whereas, in the positive control group, solely one dog showed a positive reaction in patch test and another one in intradermal test. So both test methods seem to lack significantly in their

sensitivity and therefore they are not qualified to ensure suspected adverse drug hypersensitivity, at least in this form.

In summary, dermatologic signs seem to appear frequently in dogs treated with antiepileptic drugs, although the underlying pathomechanism could not be determined in this study. So, further investigations in that direction will be necessary. Besides, the practical part of this study revealed that patch test and intradermal test are both of insufficient validity to be used as diagnostic methods to confirm suspected drug hypersensitivity against antiepileptics. Modifications concerning the implementation of the tests should be tried and larger control groups are indispensable for further examinations.

## VII. LITERATURVERZEICHNIS

Ackermann AL, Frank LA, McEntee MF, May ER. Erythema multiforme associated with zonisamide in a dog. *Vet Dermatol* 2015; 26: 391-e89.

Anzai S, Fujiwara S, Inuzuka M. Bromoderma. *Int J Dermatol* 2003; 42: 370-1.

Aouam K, Youssef M, Bel Hady AH, Chaabane A, Amri M, Boughattas NA, Zili JE. Carbamazepine-induced DRESS and HHV6 primary infection: The importance of skin tests. *Epilepsia* 2008; 49: 1630-3.

Aquino MR, Sher J, Fonacier L. Patch testing for drugs. *Dermatitis* 2013; 24: 205-14.

Baird-Heinz HE, Van Schoick AL, Pelsor FR, Ranivand L, Hungerford LL. A systematic review of the safety of potassium bromide in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2012; 240: 705-15.

Barbaud A, Collet E, Milpied B, Assier H, Staumont D, Avenel-Audran M, Grange A, Amarger S, Girardin P, Guinnepain MT, Truchetet F, Lasek A, Waton J. A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 2013; 168: 555-62.

Barbaud A. Skin testing and patch testing in non-IgE-mediated drug allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014; 14: 442.

Bauer J, Vezzani A, Bien CG. Epileptic encephalitis: the role of the innate and adaptive immune system. *Brain Pathol* 2012; 22: 412-21.

Bavdekar SB, Muranjan MN, Gogtay NJ, Kantharia V, Kshirsagar NA. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: lymphocyte toxicity assay for the

confirmation of diagnosis and risk assessment. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1648-50.

Berendt M, Farquhar RG, Mandigers PJ, Pakozdy A, Bhatti SF, De Risio L, Fischer A, Long S, Matiasek K, Munana K, Patterson EE, Penderis J, Platt S, Podell M, Potschka H, Pumarola MB, Rusbridge C, Stein VM, Tipold A, Volk HA. International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. *BMC Vet Res* 2015; 11: 182.

Bersan E, Volk HA, Ros C, De Risio L. Phenobarbitone-induced haematological abnormalities in idiopathic epileptic dogs: prevalence, risk factors, clinical presentation and outcome. *Vet Rec* 2014; 175: 247.

Bethlehem S, Bexleyb J, Mueller RS. Patch testing and allergen-specific serum IgE and IgG antibodies in the diagnosis of canine adverse food reactions. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2012; 145: 582-9.

Bevier DE, Miller MA, Rohleder JJ, Wozniak AD. Pathology in practice. Superficial necrolytic dermatitis. *J Am Vet Med Assoc* 2010; 237: 365-7.

Bien CG, Bauer J. Autoimmune epilepsies. *Neurotherapeutics* 2014; 11: 311-8.

Blake MK, Carr BJ, Mauldin GE. Hypersensitivity reactions associated with L-asparaginase administration in 142 dogs and 68 cats with lymphoid malignancies: 2007-2012. *Can Vet J* 2016; 57: 176-82.

Blaszczyk B, Lason W, Czuczwar SJ. Antiepileptic drugs and adverse skin reactions: An update. *Pharmacol Rep* 2015; 67: 426-34.

Boothe DM, Dewey C, Carpenter DM. Comparison of phenobarbital with bromide as a first-choice antiepileptic drug for treatment of epilepsy in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2012; 240: 1073-83.

Borges K, Sonnewald U. Triheptanoin--a medium chain triglyceride with odd chain fatty acids: a new anaplerotic anticonvulsant treatment? *Epilepsy Res* 2012; 100: 239-44.

Boynosky NA, Stokking LB. Potassium bromide-associated panniculitis. *J Small Anim Pract* 2014; 55: 640-2.

Brenseke BM, Belz KM, Saunders GK. Pathology in practice. Superficial necrolytic dermatitis and nodular hepatopathy (lesions consistent with hepatocutaneous syndrome). *J Am Vet Med Assoc* 2011; 238: 445-7.

Brockow K, Przybilla B, Aberer W, Bircher AJ, Brehler R, Dickel H, Fuchs T, Jakob T, Lange L, Pflutzner W, Mockenhaupt M, Ott H, Pfaar O, Ring J, Sachs B, Sitter H, Trautmann A, Treudler R, Wedi B, Worm M, Wurpts G, Zuberbier T, Merk HF. Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: S2K-Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and the German Dermatological Society (DDG) in collaboration with the Association of German Allergologists (AeDA), the German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Contact Dermatitis Research Group (DKG), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the Austrian Society for Allergology and Immunology (OGAI), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), the German Center for Documentation of Severe Skin Reactions and the German Federal Institute for Drugs and Medical Products (BfArM). *Allergo J Int* 2015; 24: 94-105.

Buyuktiryaki AB, Bezirganoglu H, Sahiner UM, Yavuz ST, Tuncer A, Kara A, Sackesen C. Patch testing is an effective method for the diagnosis of carbamazepine-induced drug reaction, eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome in an 8-year-old girl. *Australas J Dermatol* 2012; 53: 274-7.

Byrne KP. Metabolic epidermal necrosis-hepatocutaneous syndrome. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1999; 29: 1337-55.

Camilleri M. (2003) Panniculitis. In: Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine, Freedberg IM., Eisen AZ., Wolff K. , 6th edition, New York, Verlag McGraw-Hill Professional

Catassi C. Gluten Sensitivity. *Ann Nutr Metab* 2015; 67 Suppl 2: 16-26.

Cave TA, Evans H, Hargreaves J, Blunden AS. Metabolic epidermal necrosis in a dog associated with pancreatic adenocarcinoma, hyperglucagonaemia, hyperinsulinaemia and hypoaminoacidaemia. *J Small Anim Pract* 2007; 48: 522-6.

Chang Y, Mellor DJ, Anderson TJ. Idiopathic epilepsy in dogs: owners' perspectives on management with phenobarbitone and/or potassium bromide. *J Small Anim Pract* 2006; 47: 574-81.

Charalambous M, Brodbelt D, Volk HA. Treatment in canine epilepsy--a systematic review. *BMC Vet Res* 2014; 10: 257.

Chauhan A, Anand S, Thomas S, Subramanya HC, Pradhan G. Carbamazepine induced DRESS syndrome. *J Assoc Physicians India* 2010; 58: 634-6.

Chu D, Haako A, Holbrook K. (2003) The Structure and Development of Skin In: Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine, Freedberg IM., Eisen AZ., Wolff K. , 6th edition, New York, Verlag McGraw-Hill Professional. p. 89-115

Conroy JD. An overview of immune-mediated mucocutaneous diseases of the dog and cat. I. Diseases based on allergic reactions. *Am J Dermatopathol* 1983; 5: 505-9.

Couto M, Silva D, Ferreira A, Cernadas JR. Intradermal Tests for Diagnosis of Drug Allergy are not Affected by a Topical Anesthetic Patch. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014; 6: 458-62.



Criado PR, Avancini J, Santi CG, Medrado AT, Rodrigues CE, de Carvalho JF. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a complex interaction of drugs, viruses and the immune system. *Isr Med Assoc J* 2012; 14: 577-82.

Davis G, Rooney A, Cooles S, Evans G. Suspected adverse events, 2012. *Vet Rec* 2013; 173: 573-6.

Day MJ (2005) *Atlas der klinischen Immunologie bei Hund und Katze*. Schlütersche Verlagsgesellschaft, Hannover.

DeGiorgio CM, Miller PR, Harper R, Gornbein J, Schrader L, Soss J, Meymandi S. Fish oil (n-3 fatty acids) in drug resistant epilepsy: a randomised placebo-controlled crossover study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 65-70.

Dewey CW. Anticonvulsant therapy in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2006; 36: 1107-27, vii.

Diener W, Sorni M, Ruile S, Rude P, Kruse R, Becker E, Bork K, Berg PA. Panniculitis due to potassium bromide. *Brain Dev* 1998; 20: 83-7.

Elzagallaai AA, Knowles SR, Rieder MJ, Bend JR, Shear NH, Koren G. Patch testing for the diagnosis of anticonvulsant hypersensitivity syndrome: a systematic review. *Drug Saf* 2009; 32: 391-408.

Fischer A, Jurina K., Potschka H, Rentmeister K., Tipold A., Volk HA, Von Klopmann T., (2013) *Die idiopathische Epilepsie des Hundes*. Enke Verlag, Stuttgart.

Fleming Peter, Paul M. The DRESS Syndrome: The Great Clinical Mimicker. *Pharmacotherapy* 2011; 31: 332.

Fox S, Park MA. Penicillin skin testing in the evaluation and management of penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 106: 1-7.

Franciotta D, Kwan P, Perucca E. Genetic basis for idiosyncratic reactions to antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol* 2009; 22: 144-9.

Friedmann PS, Ardern-Jones M. Patch testing in drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10: 291-6.

Funk-Keenan J, Sacco J, Wong YY, Rasmussen S, Motsinger-Reif A, Trepanier LA. Evaluation of polymorphisms in the sulfonamide detoxification genes CYB5A and CYB5R3 in dogs with sulfonamide hypersensitivity. *J Vet Intern Med* 2012; 26: 1126-33.

Gaskill CL, Cribb AE. Pancreatitis associated with potassium bromide/phenobarbital combination therapy in epileptic dogs. *Can Vet J* 2000; 41: 555-8.

Gaskill CL, Miller LM, Mattoon JS, Hoffmann WE, Burton SA, Gelens HC, Ihle SL, Miller JB, Shaw DH, Cribb AE. Liver histopathology and liver and serum alanine aminotransferase and alkaline phosphatase activities in epileptic dogs receiving phenobarbital. *Vet Pathol* 2005; 42: 147-60.

Gell P, Coombs R (1968) *Clinical Aspects of Immunology*. Blackwell Scientific Publications, Oxford and Edingburgh.

Gogtay NJ, Bavdekar SB, Kshirsagar NA. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome, a review. *Expert Opin. Drug Saf.* 2005; 4: 571-81.

Gómez E, Torres MJ, Mayorga C, Blanca M. Immunologic Evaluation of Drug Allergy. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012; 4: 251-63.

Gross TL, Song MD, Havel PJ, Ihrke PJ. Superficial necrolytic dermatitis

(necrolytic migratory erythema) in dogs. *Vet Pathol* 1993; 30: 75-81.

Henricks PM. Dermatitis associated with the use of primidone in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 1987; 191: 237-8.

Hensel P, Santoro D, Favrot C, Hill P, Griffin C. Canine atopic dermatitis: detailed guidelines for diagnosis and allergen identification. *BMC Vet Res* 2015; 11: 196.

Hill PB, Lo A, Eden CA, Huntley S, Morey V, Ramsey S, Richardson C, Smith DJ, Sutton C, Taylor MD, Thorpe E, Tidmarsh R, Williams V. Survey of the prevalence, diagnosis and treatment of dermatological conditions in small animals in general practice. *Vet Rec* 2006; 158: 533-9.

Hillier A, DeBoer DJ. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XVII): intradermal testing. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 81: 289-304.

Inadomi T. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): changing carbamazepine to phenobarbital controlled epilepsy without the recurrence of DRESS. *Eur J Dermatol* 2010; 20: 220-2.

Irani SR, Bien CG, Lang B. Autoimmune epilepsies. *Curr Opin Neurol* 2011; 24: 146-53.

Jacobson LS KR, Nesbit JW. Hepatic ultrasonography and pathological findings in dogs with hepatocutaneous syndrome: new concepts. *J Vet Intern Med* 1995; 9: 399-404.

Jagasia M, Arora M, Flowers MED, Chao NJ, McCarthy PL, Cutler CS, Urbano-Ispizua A, Pavletic SZ, Haagenson MD, Zhang MJ, Antin JH, Bolwell BJ, Bredeson C, Cahn JY, Cairo M, Gale RP, Gupta V, Lee SJ, Litzow M, Weisdorf DJ, Horowitz MM, Hahn T. Risk factors for acute GVHD and survival after

hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2011; 119: 296-307.

Kano Y, Inaoka M, Shiohara T. Association between anticonvulsant hypersensitivity syndrome and human herpesvirus 6 reactivation and hypogammaglobulinemia. *Arch Dermatol* 2004; 140: 183-8.

Karande S, Gogtay NJ, Kanchan S, Kshirsagar NA. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome to lamotrigine confirmed by lymphocyte stimulation in vitro. *Indian J Med Sci* 2006; 60: 59-63.

Khan A, Adil MS, Nematullah K, Ihtisham S, Aamer K, Aamir S. Causality assessment of adverse drug reaction in Pulmonology Department of a Tertiary Care Hospital. *J Basic Clin Pharm* 2015; 6: 84-8.

Khan DA, Solensky R. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010: 126-37.

Kimyai-Asadi A, Jih M (2003) Epidermal Cell Kinetics, Epidermal Differentiation, and Keratinization. In: Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine, Freedberg IM., Eisen AZ., Wolff K. , 6th edition, New York, Verlag McGraw-Hill Professional. p. 116-123

Kluger EK, Malik R, Ilkin WJ, Snow D, Sullivan DR, Govendir M. Serum triglyceride concentration in dogs with epilepsy treated with phenobarbital or with phenobarbital and bromide. *J Am Vet Med Assoc* 2008; 233: 1270-7.

Lanore D, Sayag D. Probable cutaneous hypersensitivity to carboplatin single-agent chemotherapy in a dog. *J Small Anim Pract* 2010; 51: 654-6.

Larsen JA, Owens TJ, Fascetti AJ. Nutritional management of idiopathic epilepsy in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2014; 245: 504-8.

Law TH, Davies ES, Pan Y, Zanghi B, Want E, Volk HA. A randomised trial of a medium-chain TAG diet as treatment for dogs with idiopathic epilepsy. *Br J Nutr*

2015; 114: 1438-47.

Leeder JS, Riley RJ, Cook VA, Spielberg SP. Human anti-cytochrome P450 antibodies in aromatic anticonvulsant-induced hypersensitivity reactions. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 263: 360-7.

Liang R, Borgundvaag B, McIntyre M, Thwaites C, Ragan K, Wyllie A. Evaluation of the reproducibility of the Naranjo Adverse Drug Reaction Probability Scale score in published case reports. *Pharmacotherapy* 2014; 34: 1159-66.

Lowrie M, Garden OA, Hadjivassiliou M, Harvey RJ, Sanders DS, Powell R, Garosi L. The Clinical and Serological Effect of a Gluten-Free Diet in Border Terriers with Epileptoid Cramping Syndrome. *J Vet Intern Med* 2015; 29: 1564-8.

Mansur AT, Yasar SP, Göktay F. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: clinical and laboratory features. *International Journal of Dermatology* 2008; 47: 1184-9.

March PA, Hillier A, Weisbrode SE, Mattoon JS, Johnson SE, DiBartola SP, Brofman PJ. Superficial Necrolytic Dermatitis in 11 Dogs with a history of Phenobarbital Administration (1995-2002). *J Vet Intern Med* 2004; 18: 65-74.

Marsella R, Nicklin C, Lopez J. Atopy patch test reactions in high-IgE beagles to different sources and concentrations of house dust mites. *Veterinary Dermatology* 2005; 16: 308-14.

Marsella R, Olivry T, Maeda S. Cellular and cytokine kinetics after epicutaneous allergen challenge (atopy patch testing) with house dust mites in high-IgE beagles. *Vet Dermatol* 2006; 17: 111-20.

Massot A, Gimenez-Arnau A. Cutaneous adverse drug reaction type erythema

multiforme major induced by eslicarbazepine. *J Pharmacol Pharmacother* 2014; 5: 271-4.

Matthey C, Saalschmidt F, Wilke A, Ibrahim C (2010) Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) bei Haus- und Nutztieren. *Deutsches Tierärzteblatt* 2010; 12.

Mellor PJ, Roulois AJ, Day MJ, Blacklaws BA, Knivett SJ, Herrtage ME. Neutrophilic dermatitis and immune-mediated haematological disorders in a dog: suspected adverse reaction to carprofen. *J Small Anim Pract* 2005; 46: 237-42.

Miller ML, Center SA, Randolph JF, Lephherd ML, Cautela MA, Dewey CW. Apparent acute idiosyncratic hepatic necrosis associated with zonisamide administration in a dog. *J Vet Intern Med* 2011; 25: 1156-60.

Mueller RS, Fieseler KV, Fettman MJ, Zabel S, Rosychuk RA, Ogilvie GK, Greenwalt TL. Effect of omega-3 fatty acids on canine atopic dermatitis. *J Small Anim Pract* 2004; 45: 293-7.

Muller PB, Taboada J, Hosgood G, Partington BP, VanSteenhouse JL, Taylor HW, Wolfsheimer KJ. Effects of long-term phenobarbital treatment on the liver in dogs. *J Vet Intern Med* 2000; 14: 165-71.

Mullick FG, Ishak KG. Hepatic injury associated with diphenylhydantoin therapy. A clinicopathologic study of 20 cases. *Am J Clin Pathol* 1980; 74: 442-52.

Murayama N, Midorikawa K, Nagata M. A case of superficial suppurative necrolytic dermatitis of miniature schnauzers with identification of a causative agent using patch testing. *Vet Dermatol* 2008; 19: 395-9.

Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-45.

Neau JP, Godeneche G, Mathis S, Guillet G. Neurodermatology. *Handb Clin Neurol* 2014; 121: 1561-94.

Niza MM, Felix N, Vilela CL, Peleteiro MC, Ferreira AJ. Cutaneous and ocular adverse reactions in a dog following meloxicam administration. *Vet Dermatol* 2007; 18: 45-9.

Olivry T, Deangelo KB, Dunston SM, Clarke KB, McCall CA. Patch testing of experimentally sensitized beagle dogs: development of a model for skin lesions of atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2006; 17: 95-102.

Osawa J, Naito S, Aihara M, Kitamura K, Ikezawa Z, Nakajima H. Evaluation of skin test reactions in patients with non-immediate type drug eruptions. *J Dermatol* 1990; 17: 235-9.

Outerbridge CA, Marks SL, Rogers QR. Plasma amino acid concentrations in 36 dogs with histologically confirmed superficial necrolytic dermatitis. *Vet Dermatol* 2002; 13: 177-86.

Packer RM, Nye G, Porter SE, Volk HA. Assessment into the usage of levetiracetam in a canine epilepsy clinic. *BMC Vet Res* 2015; 11: 25.

Paloni G, Mattei I, Ravagnan E, Cutrone M. Infantile bromoderma. *J Pediatr* 2013; 163: 920 e1.

Podell M. Antiepileptic drug therapy. *Clin Tech Small Anim Pract* 1998; 13: 185-92.

Reda DM, Abd-El-Fatah NK, Omar Tel S, Darwish OA. Fish Oil Intake and Seizure Control in Children with Medically Resistant Epilepsy. *N Am J Med Sci* 2015; 7: 317-21.

Requena L, Sanchez Yus E. Erythema nodosum. *Semin Cutan Med Surg* 2007; 26: 114-25.

Rive CM, Bourke J, Phillips EJ. Testing for drug hypersensitivity syndromes. *Clin Biochem Rev* 2013; 34: 15-38.

Romano A, Viola M, Gaeta F, Rumi G, Maggioletti M. Patch Testing in Non-Immediate Drug Eruptions. *Allergy, Asthma, and Clinical Immunology* 2008; 4: 66-74.

Rosenfield L, Kalicinsky C, Warrington R. A retrospective comparison of false negative skin test rates in penicillin allergy, using pencilloyl-poly-lysine and minor determinants or Penicillin G, followed by open challenge. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2015; 11: 34.

Royaux E, Bhatti S, De Cock H, Van Ham L, Kitshoff A, Vandenabeele S. Cutaneous adverse drug reaction in a dog associated with imepitoin. *Vet Dermatol* 2016; 27: 118-e32.

Rueff F, Bergmann KC, Brockow K, Fuchs T, Grubl A, Jung K, Klimek L, Musken H, Pfaar O, Przybilla B, Sitter H, Wehrmann W. [Skin tests for diagnostics of allergic immediate-type reactions. Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology]. *Pneumologie* 2011; 65: 484-95.

Santiago F, Concalo M, Viera R, Coelho S, Figueiredo A. Epicutaneous patch testing in drug hypersensitivity syndrome (DRESS). *Contact Dermatitis* 2010; 62

Schnyder B, Pichler WJ. Mechanisms of drug-induced allergy. *Mayo Clin Proc* 2009; 84: 268-72.

Schumann J, Basiouni S, Guck T, Fuhrmann H. Treating canine atopic dermatitis with unsaturated fatty acids: the role of mast cells and potential mechanisms of



action. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* 2014; 98: 1013-20.

Schwartz M, Munana KR, Olby NJ. Possible drug-induced hepatopathy in a dog receiving zonisamide monotherapy for treatment of cryptogenic epilepsy. *J Vet Med Sci* 2011; 73: 1505-8.

Scorza FA, Cavalheiro EA, Arida RM, Terra VC, Scorza CA, Ribeiro MO, Cysneiros RM. Positive impact of omega-3 fatty acid supplementation in a dog with drug-resistant epilepsy: a case study. *Epilepsy Behav* 2009; 15: 527-8.

Shear NH, Spielberg SP. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. In vitro assessment of risk. *J Clin Invest* 1988; 82: 1826-32.

Silverberg J, Ginsburg D, Orman R, Amassian V, Durkin HG, Stewart M. Lymphocyte infiltration of neocortex and hippocampus after a single brief seizure in mice. *Brain Behav Immun* 2010; 24: 263-72.

Silverberg J, Joks R, Durkin HG. Allergic disease is associated with epilepsy in childhood: a US population-based study. *Allergy* 2014; 69: 95-103.

Strine TW, Kobau R, Chapman DP, Thurman DJ, Price P, Balluz LS. Psychological distress, comorbidities, and health behaviors among U.S. adults with seizures: results from the 2002 National Health Interview Survey. *Epilepsia* 2005; 46: 1133-9.

Sultan SJ, Sameem F, Ashraf M. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: manifestations, treatment, and outcome in 17 patients. *Int J Dermatol* 2015; 54: 537-42.

Sung AD, Chao NJ. Concise Review: Acute Graft-Versus-Host Disease: Immunobiology, Prevention, and Treatment. *Stem Cells Translational Medicine* 2012; 2: 25-32.

Tang YH, Mockenhaupt M, Henry A, Bounoua M, Naldi L, Le Gouvello S, Bensussan A, Roujeau JC. Poor relevance of a lymphocyte proliferation assay in lamotrigine-induced Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 248-54.

Thomson C. Monitoring side effects of antiepileptic drugs. *Vet Rec* 2014; 175: 245-6.

Tipold A, Keefe TJ, Loscher W, Rundfeldt C, de Vries F. Clinical efficacy and safety of imepitoin in comparison with phenobarbital for the control of idiopathic epilepsy in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 2015; 38: 160-8.

Trepanier LA, Danhof R, Toll J, Watrous D. Clinical findings in 40 dogs with hypersensitivity associated with administration of potentiated sulfonamides. *J Vet Intern Med* 2003; 17: 647-52.

Trepanier LA. Idiosyncratic toxicity associated with potentiated sulfonamides in the dog. *J Vet Pharmacol Ther* 2004; 27: 129-38.

Viscasillas J, Seymour C, Knudsen T, Levien A, Volk A. Cutaneous reaction after intravenous administration of medetomidine? *Vet Anaesth Analg* 2011; 38: 413-4.

Voie KL, Campbell KL, Lavergne SN. Drug hypersensitivity reactions targeting the skin in dogs and cats. *J Vet Intern Med* 2012; 26: 863-74.

Volk HA, Matiasek LA, Lujan Feliu-Pascual A, Platt SR, Chandler KE. The efficacy and tolerability of levetiracetam in pharmaco-resistant epileptic dogs. *Vet J* 2008; 176: 310-9.

Warburton KL, Wakerley B. Dermatological clues to neurological diagnoses. *Pract Neurol* 2011; 11: 289-95.

Weiss DJ. Drug-associated blood cell dyscrasias. *Compend Contin Educ Vet* 2012; 34: E1-8.

White JM. Patch testing: what allergists should know. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 180-5.

WHO (1972) International drug monitoring: the role of national centres. Report of a WHO meeting. In: *World Health Organ Tech Rep Ser*, 1972/01/01 edn. 1-25.

## VIII. DANKSAGUNG

Ich danke meiner Betreuerin Frau Prof. Dr. Andrea Fischer von Herzen für die Betreuung und Unterstützung bei der Anfertigung dieser Dissertation.

Frau Prof. Dr. Katrin Hartmann danke ich für die Ausbildung an der Medizinischen Kleintierklinik und für die Möglichkeit, meine Doktorarbeit hier anfertigen zu dürfen.

Herrn Prof. Dr. Ralf Müller danke ich für seine stets prompte und hilfreiche Unterstützung, nicht nur in Fragen zur Dermatologie.

Frau Dr. Dobenecker danke ich für ihre Mithilfe und die Möglichkeit, unsere praktischen Versuche am Versuchsgut Oberwiesefeld durchführen zu können.

Ich bedanke mich beim gesamten Team der Neurologie für die unvergessliche Zeit, besonders bei Velia und Katrin für alles, was sie mir beigebracht haben, bei Clara für ihre immerzu fröhliche Art und in ganz besonderem Maße bei Sissi, einer großartigen Kollegin und Freundin.

Auch beim restlichen Team der Medizinischen Kleintierklinik möchte ich mich herzlich für alles bedanken, vor allem bei Mareike, die seit dem ersten Tag des Studiums immer an meiner Seite war und die den oftmals beschwerlichen Weg bis hierhin mit ihrer treuen Freundschaft sehr erleichtert hat.

Ich danke außerdem meinen lieben Freundinnen Katrin, Katharina, Nadine und Johanna für ihre immerwährende Unterstützung und Freundschaft und meiner Lieblings-Kollegin Franzi für ihr häufiges Nachfragen nach dem Fortschritt dieser Arbeit, was zu Selbigem erheblich beigetragen hat.

Nicht zuletzt möchte ich meinem Bruder und Mitbewohner Steffen danken, der alle meine Launen – nicht nur im Zusammenhang mit dieser Arbeit – stets erträgt.

Ich danke außerdem meinem Vater aus tiefsten Herzen, der mich immer und bei allem sehr unterstützt, und es dadurch erst ermöglicht hat, dass ich diese Dissertation schreiben konnte.

Zum Abschluss möchte ich noch Christian danken. Für alles.