

Evaluierung von zwei Add-on-Therapiestrategien bei  
pharmakoresistenter idiopathischer Epilepsie des Hundes

von Sandra Romana Patricia Kriechbaumer

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

Evaluierung von zwei Add-on-Therapiestrategien bei  
pharmakoresistenter idiopathischer Epilepsie des Hundes

von Sandra Romana Patricia Kriechbaumer  
aus Steyr, Österreich

München 2023

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin der Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Lehrstuhl für Innere Medizin der Kleintiere

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

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Reinhard K. Straubinger, Ph.D.

Berichterstatter: Prof. Dr. Andrea Fischer

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. Eva-Lotta C. von Rüden

Tag der Promotion: 11. Februar 2023

*Meinen Großmüttern (†)*

*Hildegard Kriechbaumer und Hilda Schweinzer*

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>I.</b>	<b>EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
<b>II.</b>	<b>LITERATURÜBERSICHT .....</b>	<b>3</b>
<b>1.</b>	<b>Epilepsie beim Hund .....</b>	<b>3</b>
1.1.	Definitionen.....	3
1.2.	Idiopathische Epilepsie .....	4
1.3.	Lebensqualität („quality of life“) von Hunden mit Epilepsie .....	5
1.4.	Begleiterkrankungen und Verhaltensänderungen bei Epilepsie.....	6
1.5.	Lebenserwartung und deren Einflussfaktoren.....	6
<b>2.</b>	<b>Therapiestrategien gegen epileptische Anfälle beim Hund .....</b>	<b>7</b>
2.1.	Medikamentöse Therapiestrategien.....	7
2.1.1.	Zugelassene Tierarzneimittel .....	7
2.1.1.1.	Phenobarbital.....	7
2.1.1.2.	Bromid.....	8
2.1.1.3.	Imepitoin .....	8
2.1.2.	Humanmedizinische Arzneimittel.....	9
2.1.2.1.	Levetiracetam .....	9
2.1.2.2.	Gabapentinoide.....	10
2.1.2.2.1.	Gabapentin .....	11
2.1.2.2.2.	Pregabalin.....	11
2.1.2.3.	Zonisamid.....	12
2.1.2.4.	Felbamat .....	13
2.1.2.5.	Topiramat .....	13
2.1.3.	Medikamentennebenwirkungen .....	14
2.2.	Nicht-medikamentöse Therapiestrategien beim Hund.....	15
2.2.1.	Therapie mit Cannabidiol Öl.....	15
2.2.2.	Supplementation mittelkettiger Fettsäuren.....	16
2.2.3.	Vagusnervstimulation.....	17
2.2.4.	Transkranielle magnetische Stimulation .....	18
<b>3.</b>	<b>Pharmakoresistenz .....</b>	<b>18</b>
3.1.	Definition .....	18
3.2.	Target-Hypothese .....	19
3.3.	Transporter-Hypothese.....	19

---

3.4.	Pharmakokinetik-Hypothese .....	20
3.5.	Neuronale Netzwerk-Hypothese .....	20
3.6.	„Intrinsic severity“-Hypothese .....	20
3.7.	Genvarianten-Hypothese .....	21
3.8.	Epigenetik-Hypothese .....	21
3.9.	Entzündungsmechanismen und Dysfunktion der Blut-Hirn-Schranke .....	21
3.10.	Toleranzentwicklung .....	22
3.11.	Risikofaktoren für Pharmakoresistenz beim Hund .....	23
3.12.	Prävalenz pharmakoresistenter Epilepsie .....	23
<b>4.</b>	<b>Design von Therapiestudien .....</b>	<b>24</b>
4.1.	Arten von Therapiestudien .....	24
4.2.	Arten von Kontrollgruppen .....	24
4.3.	Cross-over und Parallelgruppendesign .....	25
4.4.	Outcome Parameter .....	25
4.5.	Individueller Endpunkt .....	26
<b>III.</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>28</b>
<b>1.</b>	<b>Publikation .....</b>	<b>28</b>
<b>2.</b>	<b>Ergänzungen .....</b>	<b>46</b>
2.1.	Material und Methoden .....	46
2.1.1.	Rekrutierungsphase .....	46
2.1.2.	Gruppenzuordnung .....	47
2.1.3.	Evaluierung der Verträglichkeit und Epilepsie-assoziiierter Komorbiditäten 48	
2.2.	Ergebnisse .....	48
2.2.1.	Rekrutierungsphase .....	48
2.2.2.	Ergänzungen zur Verträglichkeit der Therapiestrategien .....	49
2.2.3.	Epilepsie-assoziierte Komorbiditäten der Studienpopulation .....	50
<b>IV.</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>52</b>
<b>V.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>66</b>
<b>VI.</b>	<b>SUMMARY .....</b>	<b>68</b>
<b>VII.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>70</b>

---

<b>VIII. ANHANG.....</b>	<b>95</b>
<b>IX. DANKSAGUNG .....</b>	<b>96</b>

**ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

ACVIM	American College of Veterinary Internal Medicine
AMPA	$\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5- methyl-4- isoxazolpropionsäure
BID	zweimal täglich
CBD	Cannabidiol
EEG	Elektroenzephalogramm
GABA	$\gamma$ -Aminobuttersäure
ILAE	International League Against Epilepsy
i. v.	Intravenös
IVETF	International Veterinary Epilepsy Task Force
KBr	Kaliumbromid
LEV	Levetiracetam
MCT	<i>Medium-chain triglyceride/</i> mittelkettige Fettsäure
PB	Phenobarbital
PGB	Pregabalin
p. o.	Peroral
rTMS	Repetitive transkranielle magnetische Neurostimulation
TID	dreimal täglich

## I. EINLEITUNG

Epilepsie ist mit 0,6 - 0,75 % der Population in der Tierarztpraxis die häufigste chronische neurologische Erkrankung beim Hund (KEARSLEY-FLEET et al., 2013; HESKE et al., 2014; TAUBER, 2017). Der Großteil der Hunde leidet an idiopathischer Epilepsie mit oder ohne genetische Prädisposition. Aktuell stellt beim Hund die symptomatische Therapie mit Antikonvulsiva die einzig zugelassene und evaluierte Therapieoption dar. Leider wird jedoch nur ein kleiner Prozentsatz der Hunde mit medikamentöser Therapie anfallsfrei (POTSCHKA et al., 2015). Mehr als zwei Drittel der Hunde mit idiopathischer Epilepsie haben trotz Therapie weiterhin Anfälle (HEYNOLD et al., 1997; BERENDT et al., 2002; BERENDT et al., 2007; ARROL et al., 2012). Davon wiederum 20 - 30% sprechen nicht auf Therapie mit Phenobarbital und Kaliumbromid an, weshalb diese Hunde als schwer behandelbar gelten und Pharmakoresistenz diskutiert wird (SCHWARTZ-PORSCHKE et al., 1985; PODELL & FENNER, 1993; TREPANIER et al., 1998). Die Diagnose Epilepsie ist demnach häufig mit hoher emotionaler wie auch finanzieller Belastung der Hundehalter verbunden. In einer Studie von Jones et al. war Forschung an neuen Medikamenten oder alternativen Therapiestrategien unter den Top drei der Halterwünsche (JONES et al., 2021). Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es über die zugelassenen Tierarzneimittel hinaus aber nur wenige kontrollierte Therapiestudien bei Hunden mit pharmakoresistenter idiopathischer Epilepsie. Diese Studie sollte daher einen Beitrag zur Verbesserung der Datenlage zu Therapieoptionen für diese schwer behandelbare Gruppe an Hunden leisten. Wenn die zugelassenen Tierarzneimittel gegen epileptische Anfälle beim Hund ausgeschöpft sind, werden als nächster Schritt oft humanmedizinische Medikamente umgewidmet. Meist werden diese Medikamente zusätzlich zu den bereits verabreichten Antikonvulsiva gegeben (Add-on-Behandlung). Das vermutlich bei Hunden am häufigsten eingesetzte und am besten evaluierte humanmedizinische Antikonvulsivum ist Levetiracetam als Add-on in einer Dosierung von 20 mg/kg dreimal täglich (TID) (MUÑANA et al., 2012a; PODELL et al., 2016). Levetiracetam ist gut verträglich und kann auch als Notfalltherapie nach einem Anfall in deutlich höherer Dosierung (bis zu 60 mg/kg p. o. / i. v.) zur Anfallsunterbrechung eingesetzt werden (Levetiracetam Pulstherapie) (VOLK et al., 2008; HARDY et al., 2012; PACKER et al., 2015a; CHARALAMBOUS et al.,

2016). Die dreimal tägliche Gabe stellt für viele Halter eine zeitliche Herausforderung dar oder ist in manchen Fällen nicht möglich. Weiters wurde bei chronischer Gabe von Levetiracetam nach Wochen bis Monaten ein Wirkungsverlust festgestellt (FRENCH et al., 2005; VOLK et al., 2008; KUTLU et al., 2013; PACKER et al., 2015a). Eine leistbare Alternative ist Pregabalin, welches laut der Pharmakokinetik Studie von Salazar et al. in einem 12 h Intervall verabreicht werden kann (SALAZAR et al., 2009). Zur Add-on-Therapie mit Pregabalin wurde bisher eine unkontrollierte Pilotstudie mit dreimal täglicher Gabe publiziert (DEWEY et al., 2009). Die vorliegende Arbeit vergleicht zwei Add-on-Therapiestrategien, wie sie im Praxisalltag angewandt werden, bei Hunden mit pharmakoresistenter idiopathischer Epilepsie. Die erste Therapiestrategie ist Pregabalin Add-on-Behandlung 4 mg/kg zweimal täglich (BID). Die zweite Strategie umfasst eine Levetiracetam Dosiserhöhung um 30 %, wobei Levetiracetam zuvor schon über mindestens 2 Monate verabreicht worden sein musste. Das Ziel der Studie war die Effektivität und Verträglichkeit beider Therapiestrategien zu vergleichen. Weiters wurde postuliert, dass Pregabalin 4 mg/kg BID Add-on-Behandlung bei Hunden zu Serumkonzentrationen im therapeutischen Bereich für Menschen führen.

## II. LITERATURÜBERSICHT

### 1. Epilepsie beim Hund

#### 1.1. Definitionen

Ein epileptischer Anfall ist das Sichtbarwerden von synchronen, meist selbstlimitierenden neuronalen Entladungen im Gehirn, welche sich als transiente Episoden von Krämpfen, motorischen oder autonomen Merkmalen oder Verhaltensänderungen äußern (BERENDT et al., 2015). Epileptische Anfälle sind ein häufiger Vorstellungsgrund von Hunden in der tierärztlichen Praxis mit einer Prävalenz von 0,65 - 2,4 % der Gesamtpopulation (KEARSLEY-FLEET et al., 2013; HESKE et al., 2014; HAMAMOTO et al., 2016; ERLÉN et al., 2018). Epilepsie ist eine Erkrankung des Gehirns, die durch eine Veranlagung zu epileptischen Krampfanfällen gekennzeichnet ist (FISHER et al., 2014; BERENDT et al., 2015). Das Auftreten von zwei voneinander unabhängigen, nicht provozierten Anfällen im Abstand von mindestens 24 Stunden ist Voraussetzung, um das Vorliegen einer Epilepsie zu vermuten (BERENDT et al., 2015). Von epileptischen Anfällen sind reaktive Anfälle zu unterscheiden, bei denen Einflüsse von außen durch eine transiente Funktionsstörung eines gesunden Gehirns zu Anfällen führen (z. B. durch Stoffwechselprodukte oder Toxine) (BERENDT et al., 2015). Ursächlich werden die zwei großen Gruppen idiopathische und strukturelle Epilepsie unterschieden. Idiopathische Epilepsie ist eine Erkrankung für sich, ohne pathologische Veränderungen im Gehirn und stellt eine Ausschlussdiagnose dar. Bei struktureller Epilepsie führen pathologische morphologische Veränderungen im Gehirn (wie z. B. Anomalien, Tumore, Entzündungen oder Speichererkrankungen) zu epileptischen Anfällen (BERENDT et al., 2015). Hinsichtlich des Ursprungs und der Ausprägung (Semiologie) epileptischer Anfälle unterscheidet man fokale Anfälle, generalisierte Anfälle und fokale Anfälle mit sekundärer Generalisierung (BERENDT et al., 2015). Das Wort „fokal“ bezieht sich vorwiegend auf den Entstehungsort der abnormalen neuronalen Aktivität in einer Gehirnhälfte (BERENDT et al., 2015; FISHER et al., 2017). Fokale Anfälle zeigen sich meist auch klinisch in lokal begrenzten Symptomen wie z. B. Zuckungen auf einer Körperseite. Fokale Anfälle können sich durch motorische (z. B. in Zuckungen einer Lefze oder Extremität, Blinzeln,

Kopfwackeln) oder autonome Symptome (z. B. durch Hypersalivation, Erbrechen, Mydriasis) oder Verhaltensänderungen (z. B. Ängstlichkeit, Unruhe, abnormale Aufmerksamkeitsbedürftigkeit) äußern (BERENDT et al., 2015). Generalisierte Anfälle charakterisieren sich durch epileptische Aktivität beider Gehirnhälften sowie beidseitiger körperliche Symptome (tonische, tonisch-klonische, klonische, myoklonische oder atonische Krämpfe) in der Regel einhergehend mit Bewusstseinsverlust (BERENDT et al., 2015). Der häufigste Anfallstyp beim Hund ist der fokale Anfall mit sekundärer Generalisierung (BERENDT et al., 2015), wobei Rasseunterschiede beschrieben sind (HÜLSMEYER et al., 2015).

Clusteranfälle sind definiert als zwei oder mehr epileptische Anfälle in 24 Stunden. Status epilepticus liegt vor, wenn ein generalisierter epileptischer Anfall länger als fünf Minuten dauert oder der Patient zwischen zwei oder mehr Anfällen das Bewusstsein nicht vollständig wiedererlangt (BERENDT et al., 2015).

## 1.2. Idiopathische Epilepsie

Idiopathische Epilepsie ist die häufigste Ursache für epileptische Anfälle bei Hunden im Alter von sechs Monaten bis sechs Jahren (ARROL et al., 2012; HALL et al., 2020). Kriterien zur Diagnosestellung idiopathischer Epilepsie wurden von der International Veterinary Epilepsy Task Force (IVETF) in einem 3-stufigen tier System definiert (BHATTI et al., 2015; DE RISIO et al., 2015a). Tier I umfasst die Diagnose basierend auf dem Vorbericht von mindestens zwei unprovzierten epileptischen Anfällen mit einem zeitlichen Abstand von mindestens 24 Stunden, einem Anfallsbeginn im Alter von mindestens sechs Monaten und maximal sechs Jahren, einer unauffälligen interiktalen neurologischen Untersuchung und unauffälliger Blut- und Urinuntersuchung. Tier II beinhaltet überdies einen unauffälligen Gallensäurenstimulationstest, eine unauffällige Magnetresonanztomografie des Gehirns sowie eine unauffällige Liquoruntersuchung. Diagnosestellung idiopathische Epilepsie nach tier III Konfidenzlevel umfasst zusätzlich die Identifikation typischer epileptischer Aktivität im Elektroenzephalogramm (EEG). Idiopathische Epilepsie kann in drei Subgruppen unterteilt werden (BERENDT et al., 2015): 1. Genetische Epilepsie mit einem bereits identifizierten Gen als Auslöser der Epilepsie (z. B. juvenile generalisierte Myoklonus-Epilepsie der Ridgebacks *DIRAS1* Gen (WIELAENDER et al., 2017), 2. Vermutete genetische Epilepsie aufgrund z. B. erhöhter Rasseprävalenz (> 2 %) oder familiärer Häufung,

3. Epilepsie unbekannter Ursache. Hunderassen mit erhöhter Prävalenz an angeborener idiopathischer Epilepsie sind u. a. Labrador Retriever, Belgischer Schäferhund, Border Collie, Australian Shepherd, Border Terrier und Vizsla (BERENDT et al., 2015; HÜLSMEYER et al., 2015).

### **1.3. Lebensqualität („quality of life“) von Hunden mit Epilepsie**

Die Lebensqualität von Hunden mit Epilepsie wird insgesamt als gut eingestuft (LORD & PODELL, 1999; WESSMANN et al., 2016; MOLINA et al., 2020; MASUCCI et al., 2021). Hundertvierzehn von 159 befragten Hundehaltern (72 %) bewerteten die Lebensqualität ihres an Epilepsie erkrankten Hundes mit 8 oder mehr auf einer Skala von eins bis zehn (WESSMANN et al., 2016). Die meisten Halter eines Hundes mit Epilepsie sehen ihren Hund als Familienmitglied, Kind oder Freund (MASUCCI et al., 2021), weshalb für die Halter die Lebensqualität ihres Tieres an erster Stelle steht (CHANG et al., 2006; MASUCCI et al., 2021). Faktoren, welche in mehreren Studien die Lebensqualität dieser Hunde beeinträchtigten, sind die Anfallsfrequenz, der Schweregrad der Anfälle sowie Nebenwirkungen von Medikamenten (LORD & PODELL, 1999; CHANG et al., 2006; DE RISIO et al., 2016; WESSMANN et al., 2016; NETTIFEE et al., 2017; MASUCCI et al., 2021). In der Studie von Wessmann et al. gaben 83 von 137 Hundehaltern die postiktale Phase als unangenehmste Phase eines epileptischen Anfalls ihres Hundes an (WESSMANN et al., 2016). Hunde mit Clusteranfällen und unkontrollierten Anfällen wurden von den Haltern mit einer niedrigeren Lebensqualität bewertet (NETTIFEE et al., 2017). Die Beeinträchtigung der Lebensqualität betrifft jedoch nicht nur die Hunde, sondern auch die Hundehalter. Einen Hund mit Epilepsie zu pflegen, ist für die Halter mit Verantwortung, Verpflichtungen, finanzieller Belastung, Stress und teilweise Frustration verbunden (CHANG et al., 2006; WESSMANN et al., 2016; PACKER et al., 2017a; PACKER et al., 2017b; MASUCCI et al., 2021). Zweiundvierzig bis 60 % der Hundehalter nannten eine Einschränkung ihres Alltags- oder Berufslebens durch die Betreuung ihres Hundes mit Epilepsie (CHANG et al., 2006; DE RISIO et al., 2016; MASUCCI et al., 2021). Lord und Podell berichteten jedoch, dass die meisten Hundehalter die Entscheidung ihr Tier zu therapieren und zu pflegen erneut treffen würden (LORD & PODELL, 1999). Laut der Studie von Wessmann et al. stellt für 45 von 158 Hundehalter (28 %) nur Anfallsfreiheit und für 34 von 158 Halter (21 %) ein Anfall alle drei bis sechs Monate eine akzeptable Anfallsfrequenz dar

(WESSMANN et al., 2016).

#### **1.4. Begleiterkrankungen und Verhaltensänderungen bei Epilepsie**

In der Humanmedizin ist belegt, dass Epilepsie mit interiktalen Veränderungen und Begleiterkrankungen, wie z. B. Depressionen oder Angststörungen, assoziiert ist (PACKER & VOLK, 2015). In der Veterinärmedizin wurde bei 71 % der Hunde mit idiopathischer Epilepsie mindestens eine Verhaltensänderung seit Beginn der Epilepsie beschrieben (SHIHAB et al., 2011). Hunde mit Epilepsie litten zwischen den Anfällen an Angststörungen, Aggression, Aufmerksamkeits- und Lerndefiziten und scheinen früher an kaniner kognitiver Dysfunktion zu erkranken (SHIHAB et al., 2011; PACKER et al., 2018; LEVITIN et al., 2019; HOBBS et al., 2020; WATSON et al., 2020). Signifikante Verhaltensänderungen traten auch bei nicht-therapierten Tieren auf, weshalb diese als Begleiterkrankungen der Epilepsie eingestuft wurden (SHIHAB et al., 2011). Die Therapie mit mehreren Medikamenten im Vergleich zu Monotherapie war in einer Studie jedoch mit weniger Freude vor dem Spaziergang, vermehrter Trennungsangst und vermehrter Aufregung bei Begegnung mit anderen Personen oder Hunden assoziiert (LEVITIN et al., 2019). Die Anfallsfrequenz und der Schweregrad der Anfälle korrelierte nicht mit den Verhaltensänderungen (LEVITIN et al., 2019). In der Humanmedizin können Interventionen wie Stressreduktionsmanagement, Anfalls-Trigger-Vermeidung und psychologische Unterstützung insbesondere bei pharmakoresistenter Epilepsie zu besserer Anfallskontrolle und mehr Lebensqualität führen (PACKER et al., 2019). Ob ausgewählte Verhaltenstherapie-Techniken auch als ergänzende Epilepsie-Therapie beim Hund Erfolg hätten, müssen zukünftige Studien erst zeigen (PACKER et al., 2019).

#### **1.5. Lebenserwartung und deren Einflussfaktoren**

Die mediane Lebenserwartung bei Hunden mit Epilepsie ungeachtet der Ursache wurde mit 7 bis 7,6 Jahren beschrieben (BERENDT et al., 2007; MONTEIRO et al., 2012; FREDSDØ et al., 2014), bei Hunden mit idiopathischer Epilepsie 7,9 bis 9,2 Jahre (MONTEIRO et al., 2012; FREDSDØ et al., 2014). Die mediane Überlebenszeit nach Diagnosestellung von Epilepsie allgemein wird mit 1,5 bis 3 Jahren (BERENDT et al., 2007; FREDSDØ et al., 2014; HESKE et al., 2014), bei Diagnose idiopathische Epilepsie mit 5,5 Jahren angegeben (FREDSDØ et al., 2014). Für jedes weitere Jahr nach Diagnosestellung erhöht sich das Sterberisiko um sechs

Prozent (HESKE et al., 2014). Risikofaktoren für eine verkürzte Lebenserwartung bei Hunden mit Epilepsie sind Clusteranfälle, Status epilepticus und Euthanasie aus Epilepsie-bedingten Gründen (BERENDT et al., 2007; MONTEIRO et al., 2012; FREDSE et al., 2014). Bei Border Collies und Australian Shepherds wurde zusätzlich ein Anfallsbeginn im Alter von weniger als zwei Jahren als negativ prognostischer Faktor beschrieben (HÜLSMEYER et al., 2010; WEISSEL et al., 2012). Hündinnen leben nach Diagnosestellung Epilepsie signifikant länger als Rüden (BERENDT et al., 2007; FREDSE et al., 2014; HESKE et al., 2014). Der Anfallstyp hatte keinen Einfluss auf die Lebenserwartung (BERENDT et al., 2007).

## **2. Therapiestrategien gegen epileptische Anfälle beim Hund**

### **2.1. Medikamentöse Therapiestrategien**

Die Therapie mit Antikonvulsiva stellt bisher die einzige zugelassene und routinemäßig eingesetzte Therapieform der idiopathischen Epilepsie beim Hund dar (BHATTI et al., 2015; PODELL et al., 2016).

#### **2.1.1. Zugelassene Tierarzneimittel**

##### **2.1.1.1. Phenobarbital**

Phenobarbital gehört zur Wirkstoffklasse der Barbiturate, welche durch simultane Bindung mit dem inhibitorischen Neurotransmitter Gammaaminobuttersäure (GABA) am GABA<sub>A</sub>-Rezeptor zu einem verlängerten Einstrom von Chloridionen in die Nervenzelle führt (TWYMAN et al., 1989). Der verlängerte Einstrom von Chloridionen reduziert die Erregbarkeit der Nervenzelle. Weiters wurde in humanen Zellkulturen nachgewiesen, dass Phenobarbital in höheren Konzentrationen exzitatorische AMPA ( $\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure)-Rezeptoren blockiert (JIN et al., 2010; SILLS & ROGAWSKI, 2020). Phenobarbital ist zur Vorbeugung generalisierter epileptischer Krampfanfälle beim Hund zugelassen (BHATTI et al., 2015; PODELL et al., 2016). Sechzig bis 93 % der Hunde mit idiopathischer Epilepsie sprechen mit einer Anfallsreduktion auf Phenobarbital an, sofern die Serumkonzentration zwischen 25 und 35 mg/l liegt (BHATTI et al., 2015). Kumulativ liegt laut ACVIM Consensus Statement die Rate an Hunden mit > 50 % Anfallsreduktion unter Phenobarbital-Monotherapie bei 82 % (258/311 Hunde), die kumulative Rate an anfallsfreien Hunden bei 31% (93/311 Hunde) und die Rate an

Hunden ohne relevante Besserung der Anfälle bei 15 % (48/311 Hunde) (PODELL et al., 2016).

#### **2.1.1.2. Bromid**

Der Wirkstoff Bromid wird für gewöhnlich als Salzverbindung mit Kalium (Kaliumbromid) verabreicht (PODELL et al., 2016). Kaliumbromid ist nicht plasmagebunden und diffundiert frei durch Zellmembranen (BHATTI et al., 2015). Durch Verdrängung von Chloridionen und Verstärkung GABAerger Mechanismen führt es zur Hyperpolarisierung und damit Stabilisierung der Nervenzellmembran (DOWLING, 1994; BOOTHE, 1998; MEIERKORD et al., 2000). Kaliumbromid ist zur Anwendung bei Hunden mit schwer-behandelbarer Epilepsie als Add-on-Therapie mit Phenobarbital zugelassen (BHATTI et al., 2015). Bisher wurden sieben Add-on-Therapiestudien und eine Monotherapie-Studie zum Einsatz von Kaliumbromid beim Hund publiziert (PEARCE, 1990; SCHWARTZ-PORSCHKE & JÜRGENS, 1991; PODELL & FENNER, 1993; TREPANIER et al., 1998; LÖSCHER et al., 2004; RIECK et al., 2006; BOOTHE et al., 2012; CHARALAMBOUS et al., 2014). In der Monotherapiestudie wurde Kaliumbromid mit Phenobarbital als first-line Medikament verglichen und eine Überlegenheit von Phenobarbital demonstriert (BOOTHE et al., 2012). Von den mit Phenobarbital behandelten Hunden wurden 85 % sechs Monate anfallsfrei, von den mit Kaliumbromid behandelten nur 52 % (BOOTHE et al., 2012). Bei Kombinationstherapie von Kaliumbromid und Phenobarbital verringerte sich die Anzahl und der Schweregrad der Anfälle bei der Mehrzahl der Hunde und 21 – 72 % der behandelten Hunde wurden anfallsfrei (SCHWARTZ-PORSCHKE & JÜRGENS, 1991; PODELL & FENNER, 1993; TREPANIER et al., 1998; PODELL et al., 2016). Das ACVIM befürwortet daher den Einsatz von Kaliumbromid sowohl als Monotherapie als auch als Add-on-Therapie beim Hund (PODELL et al., 2016).

#### **2.1.1.3. Imepitoin**

Imepitoin ist ein partieller Benzodiazepin-Agonist am GABA<sub>A</sub>-Rezeptor und hat eine schwache blockierende Wirkung am neuronalen Kalzium-Kanal (BHATTI et al., 2015; EMA, 2018). Beide Mechanismen führen zu einer Minderung der Erregungsweiterleitung im Gehirn (EMA, 2018). Imepitoin ist zur Unterdrückung von generalisierten Anfällen bei idiopathischer Epilepsie und zur Therapie von

Geräuschangst beim Hund zugelassen (EMA, 2018). Zum aktuellen Zeitpunkt wird mangels ausreichender Studien die Therapie mit Imepitoin bei Hunden mit Clusteranfällen oder Status epilepticus nicht empfohlen bzw. kritisch diskutiert (BHATTI et al., 2015; RUNDGELDT et al., 2015; GALLUCCI et al., 2017; NEBLER et al., 2017). In einer Langzeitstudie mit Imepitoin als „first-line“ Antikonvulsivum zeigten 54 % der Hunde mit idiopathischer Epilepsie eine signifikante Anfallsreduktion und 25 % (14/56) der Hunde waren nach 12 Monaten anfallsfrei (GALLUCCI et al., 2017). Obwohl initial eine gleich gute Effektivität von Imepitoin und Phenobarbital gegen epileptische Anfälle postuliert wurde (TIPOLD et al., 2015), zeigte eine zweite Studie eine signifikant höhere Reduktion der Anfälle mit Phenobarbital Monotherapie im Vergleich zu Imepitoin Monotherapie (STABILE et al., 2019). Hunde mit Imepitoin Monotherapie entwickelten überdies häufiger und schneller Clusteranfälle (STABILE et al., 2019).

### **2.1.2. Humanmedizinische Arzneimittel**

#### **2.1.2.1. Levetiracetam**

Die Haupt-Wirkmechanismus von Levetiracetam beruht auf einer Modulation der Neurotransmitterausschüttung durch Bindung an das synaptische Vesikel-Protein SV2A (XU & BAJJALIEH, 2001; LYNCH et al., 2004; CONTRERAS-GARCÍA et al., 2022). Weiters blockiert Levetiracetam spannungsabhängige Kalzium-Kanäle und die Freisetzung von Kalzium aus dem endoplasmatischen Retikulum der Neuronen (CONTRERAS-GARCÍA et al., 2022). In der Europäischen Union ist Levetiracetam für Menschen als Monotherapie zur Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung und als Add-on-Behandlung bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, myoklonischen Anfällen und primär generalisiert tonisch-klonischen Anfällen bei idiopathischer Epilepsie zugelassen (EMA, 2022c). In den letzten Jahrzehnten wurden viele weitere Wirkstoffziele von Levetiracetam entdeckt, weshalb mittlerweile einige Studien zu alternativen Einsatzgebieten, wie u. a. zur Therapie von neuropathischen Schmerzen, Migräne, Bewegungsstörungen oder diversen psychische Erkrankungen, publiziert wurden (CONTRERAS-GARCÍA et al., 2022). Bei Hunden wird Levetiracetam als Add-on-Therapie bei pharmakoresistenter idiopathischer Therapie eingesetzt (MOORE et al., 2011; BHATTI et al., 2015).

Bei gleichzeitiger Gabe mit Phenobarbital wird Levetiracetam schneller verstoffwechselt, sodass eine Minimaldosierung von 20 mg/kg TID und gegebenenfalls auch weitere Dosiserhöhungen empfohlen werden (MOORE et al., 2011; BHATTI et al., 2015; MUÑANA et al., 2015; PODELL et al., 2016). Die Rate an Hunden mit  $\geq 50$  % Reduktion generalisierter Anfälle durch Levetiracetam Add-on-Therapie lag in den bisher publizierten Studien bei 56 % bis 69 %, die Rate an anfallsfreien Hunden bei 15 bis 17 % (VOLK et al., 2008; MUÑANA et al., 2012a; CHARALAMBOUS et al., 2014; PACKER et al., 2015a). Laut ACVIM Consensus Statement und dem Review von Charalambous et al. ist die Evidenz ausreichend, um Levetiracetam als Add-on-Therapie beim Hund zu empfehlen (CHARALAMBOUS et al., 2014; PODELL et al., 2016).

#### **2.1.2.2. Gabapentinoide**

Die Gabapentinoide Gabapentin und Pregabalin sind Derivate des inhibitorischen Neurotransmitters GABA, wirken jedoch nicht an GABA-Rezeptoren (BRYANS & WUSTROW, 1999; BEN-MENACHEM, 2004), stattdessen modulieren sie die Ausschüttung exzitatorischer Neurotransmitter wie Glutamat, Noradrenalin und Substanz P über Bindung an die präsynaptische alpha-2-delta-Untereinheit neuronaler spannungsabhängiger Kalzium-Kanäle (DOOLEY et al., 2000b; DOOLEY et al., 2000a; DOOLEY et al., 2002; BEN-MENACHEM, 2004; DOOLEY et al., 2007; TAYLOR et al., 2007; BRAWEK et al., 2008; QUINTERO et al., 2011). Pregabalin ist das Nachfolgemedikament von Gabapentin und zeigt eine höhere Affinität zur gemeinsamen Bindungsstelle als Gabapentin (TAYLOR et al., 1993). Bei Mensch und Ratte zeigt die Absorption von Gabapentin bei oraler Gabe eine dosisabhängige, nicht-lineare Sättigung, wodurch keine Wirkspiegelsteigerung mehr erreicht wird (STEWART et al., 1993; BOCKBRADER et al., 2010). Bisherige Studien beim Hund sprechen nicht für eine dosisabhängige Sättigung der Absorption von Gabapentin, jedoch wären größere Fallzahlen zur Absicherung nötig (RADULOVIC et al., 1995; KUKANICH & COHEN, 2011). Für Pregabalin wurde beim Menschen eine lineare Dosis-Wirkspiegel- und Dosis-Wirkungsbeziehung nachgewiesen (FRENCH et al., 2003; BOCKBRADER et al., 2010; MURAWIEC et al., 2020). Pregabalin wies in Tiermodellen eine bessere Bioverfügbarkeit und Potenz im Vergleich zu Gabapentin auf (BRYANS & WUSTROW, 1999; VARTANIAN et al., 2006; SCHULZE-BONHAGE, 2013) und zeigte in klinischen Studien beim Menschen

eine gleiche bis bessere antikonvulsive Wirkung (BRYANS & WUSTROW, 1999; SCHULZE-BONHAGE, 2013; FRENCH et al., 2016).

#### **2.1.2.2.1. Gabapentin**

Gabapentin ist in den USA beim Menschen als Add-on-Therapie für fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung sowie für postherpetische Neuralgie zugelassen (BOCKBRADER et al., 2010). Laut dem Review von Charalambous et al. aus dem Jahr 2014 gab es mit zwei Therapiestudien zu dem Zeitpunkt zu wenige Belege für die Wirksamkeit von Gabapentin als Add-on-Therapie beim Hund (GOVENDIR et al., 2005; PLATT et al., 2006; CHARALAMBOUS et al., 2014). Im Jahr 2021 publizierte Ranjithkumar et al. eine randomisierte, ungeblendete Studie mit 36 Phenobarbital-resistenten Hunden, in der Gabapentin Add-on-Therapie im Vergleich zu Levetiracetam Add-on-Therapie zu einer signifikant besseren Anfallsreduktion und Verlängerung des interiktalen Intervalls führte (RANJITHKUMAR et al., 2021). Einschränkend zu erwähnen ist jedoch, dass in der Studie keine genaue Angabe zur Anfallsfrequenz vor und nach Studienbeginn gemacht wird und in der Einleitung und im Methodenteil zwei unterschiedliche Dosierungen von Gabapentin genannt werden (RANJITHKUMAR et al., 2021). Die Autoren schilderten, dass die dreimal tägliche Gabe der Medikation von vielen Hundehaltern kritisiert wurde.

#### **2.1.2.2.2. Pregabalin**

Pregabalin ist in der Europäischen Union als Add-on-Therapie für fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung sowie für die Therapie neuropathischer Schmerzen und generalisierter Angststörung beim Menschen zugelassen (EMA, 2022b). In Epilepsie-Therapiestudien der Humanmedizin gab es zwischen BID und TID Gabe keinen Unterschied im Effektivitäts- oder Nebenwirkungsprofil von Pregabalin und eine Reduktion der Anfälle trat bereits in der ersten Woche nach Therapiestart ein (EMA, 2022b). Bei Mensch und Hund ist die Absorption von Pregabalin aus dem Darm sehr schnell, sodass die maximale Plasmakonzentration beim Hund bereits nach 1,5 Stunden erreicht wird (SALAZAR et al., 2009). Da Pregabalin beim Menschen (und vermutlich auch Hund) überwiegend unverändert im Urin ausgeschieden wird und kaum an Plasmaproteine gebunden ist, ist es unwahrscheinlich, dass Pregabalin pharmakokinetische Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln hervorruft (EMA, 2022b). In der Humanmedizin wird bei

Nierenerkrankungen eine Dosisreduktion empfohlen (EMA, 2022b). Zur Effektivität und Verträglichkeit von Pregabalin Add-on-Therapie bei kaniner idiopathischer Epilepsie gibt es eine prospektive, ungeblindete Pilotstudie ohne Kontrollgruppe (DEWEY et al., 2009). Elf Phenobarbital- und/oder Kaliumbromid-resistente Hunde wurden über drei Monate dreimal täglich mit Pregabalin 3 - 4 mg/kg behandelt. Die durchschnittliche Anfallsreduktion in dieser Studie betrug 57 % (median 50 %) und 7/11 Hunden hatten während des Studienzeitraums eine Anfallsreduktion um  $\geq 50$  %. Nebenwirkungen von Pregabalin -Behandlung waren mit 10/11 Hunden häufig, jedoch nicht schwerwiegend und bestanden meist aus Sedation, Ataxie und einer Leberenzymerrhöhung von unklarer Signifikanz (DEWEY et al., 2009). Laut den Ergebnissen pharmakokinetischer Untersuchungen könnte eine zweimal tägliche Gabe von Pregabalin 4 mg/kg ausreichen, um einen Wirkspiegel im humanen therapeutischen Bereich zu erreichen (SALAZAR et al., 2009). Eine zweimal tägliche Gabe wäre für Pregabalin ein wesentlicher Therapievorteil gegenüber Gabapentin und Levetiracetam Add-on-Behandlung. Die bisher publizierten Studiendaten reichen laut Charalambous et al. nicht aus, um Pregabalin als Add-on-Therapie beim Hund zu empfehlen (CHARALAMBOUS et al., 2014). Drei Studien zu neuropathischen Schmerzen bei Hunden mit unterschiedlichen Dosierungen (5mg/kg BID (SANCHIS-MORA et al., 2019); 4mg/kg TID (SCHMIERER et al., 2020); 13-19 mg/kg BID (THOEFNER et al., 2020)) ergaben eine deutliche Besserung der Schmerzen unter Therapie und befürworteten den Einsatz von Pregabalin als neuropathisches Analgetikum.

### **2.1.2.3. Zonisamid**

Zonisamid ist ein Sulfonamid-basiertes Antikonvulsivum und das bisher einzige Antikonvulsivum mit dieser chemischen Grundstruktur (BITON, 2007; BHATTI et al., 2015). Zonisamid blockiert spannungsabhängige Natrium- und T-Typ Kalzium-Kanäle und senkt die Glutamat-Konzentration im synaptischen Spalt (BITON, 2007; BHATTI et al., 2015). Es ist beim Menschen zur Mono- und Add-on-Therapie von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung zugelassen (EMA, 2022a). In Japan ist Zonisamid auch zur Therapie von Epilepsie bei Hunden zugelassen, bisher wurden jedoch nur drei unkontrollierte, klinische Studien (1 Monotherapie, 2 Add-on-Therapie) publiziert (DEWEY et al., 2004; VON KLOPMANN et al., 2007; CHUNG et al., 2012; PODELL et al., 2016). Von 23

Hunden reagierten 58 – 80 % bei Zonisamid Add-on-Behandlung mit einer Anfallsreduktion um  $\geq 50$  % (DEWEY et al., 2004; VON KLOPMANN et al., 2007). Die 80%ige Wirksamkeit bezieht sich dabei auf die ersten 4 Monate der Behandlung mit Zonisamid (VON KLOPMANN et al., 2007). Die ACVIM spricht für Zonisamid Add-on-Therapie eine moderate und für Zonisamid Monotherapie eine geringe Empfehlung aus (PODELL et al., 2016).

#### **2.1.2.4. Felbamat**

Felbamat moduliert durch Bindung an den *N*-Methyl-Aspartat (NMDA) -Rezeptor die Wirkung von Glutamat, blockiert spannungsabhängige Natrium- und Kalziumkanäle und verstärkt die Wirkung von GABA am GABA<sub>A</sub>-Rezeptor (WHITE, 1999; BHATTI et al., 2015; SILLS & ROGAWSKI, 2020). Felbamat ist beim Menschen zur Therapie des Lennox-Gastaut-Syndroms als Add-on-Behandlung zugelassen. Bisher wurden drei Fallsammlungen mit Felbamat Add-on-Therapie publiziert: bei sechs Hunden mit fokalen Anfällen (RUEHLMANN et al., 2001), sechs Hunden mit generalisierten, pharmakoresistenten Anfällen (DEWEY et al., 2022) und 16 Hunde mit nicht-definiertem Anfallstyp (DAYRELL-HART et al., 1991) publiziert. Dayrell-Hart et al. machten keine genauen Angaben zur Effektivität der Therapie, jedoch berichteten sie von vier Hunden mit Leberproblemen nach Felbamat-Start (DAYRELL-HART et al., 1991). Alle Hunde mit fokalen Anfällen (RUEHLMANN et al., 2001) und 83 % (5/6) der Hunde mit generalisierten Anfällen reagierten mit  $\geq 50$  % Anfallsreduktion, wobei der Effekt bei vier Hunden mit generalisierten Anfällen auch  $\geq 6$  Monate anhielt (DEWEY et al., 2022). Aufgrund fehlender kontrollierter Studien und schwerwiegender idiosynkratischer Medikamentenreaktionen nach Arzneimittelzulassung (Leberversagen, aplastische Anämie) in der Humanmedizin rät die IVETF, Felbamat nur bei Hunden anzuwenden, wenn besser evaluierte Medikamente nicht wirken (BHATTI et al., 2015). Dewey et al. halten Felbamat aufgrund bisheriger Berichte und persönlicher Erfahrungen für ein vielversprechendes Medikament zur Therapie von pharmakoresistenten, generalisierten Anfällen beim Hund und raten zu kontrollierten, prospektiven Studien (DEWEY et al., 2022).

#### **2.1.2.5. Topiramat**

Topiramat beeinflusst wie Felbamat multiple Signalkaskaden im zentralen

Nervensystem (SILLS & ROGAWSKI, 2020). Die Wirkung von GABA am GABA<sub>A</sub>-Rezeptor wird verstärkt, Natrium- und Kalziumkanäle gehemmt, Kainat-induzierte Ströme reduziert und die Wirkung zweier Carboanhydrase-Enzyme gehemmt (ZHANG et al., 2000; BHATTI et al., 2015; SILLS & ROGAWSKI, 2020). Topiramat ist beim Menschen zur Behandlung fokaler und generalisierter Anfälle als Mono- oder Add-on-Therapie sowie zur Migräne-Prophylaxe zugelassen. Kiviranta et al. publizierten eine Topiramat Add-on-Studie mit 10 pharmakoresistenten Hunden und einem Dosis-Eskalations-Protokoll (KIVIRANTA et al., 2013). In der Studie zeigten 5/10 Hunden eine Anfallsreduktion  $\geq 50\%$  während des Studienzeitraums, wobei zwei Hunde im Langzeit-Follow-up einen Rückfall hatten (KIVIRANTA et al., 2013). Laut der Analyse von Charalambous et al. gibt es aktuell jedoch zu wenig Evidenz, Topiramat als Add-on-Therapie beim Hund zu empfehlen (CHARALAMBOUS et al., 2014).

### **2.1.3. Medikamentennebenwirkungen**

Medikamentennebenwirkungen sind für alle Antikonvulsiva beschrieben, jedoch ist die Verträglichkeit individuell sehr unterschiedlich (POTSCHKA et al., 2015). Generell sind Antikonvulsiva der zweiten und dritten Generation besser verträglich als Antikonvulsiva der ersten Generation (LÖSCHER & KLEIN, 2021). Es werden vier Kategorien von Nebenwirkungen unterschieden: Typ I ist abhängig von der Pharmakologie des Medikaments, ist dosisabhängig und meist reversibel nach Absetzen des Medikaments; Typ II ist eine idiosynkratische Reaktion, die nicht erklärbar und unvorhersehbar ist und unabhängig von der Medikamentendosierung auftreten kann; Typ III tritt erst bei Langzeitgabe auf (kumulativ) und ist potenziell lebensbedrohlich, Typ IV tritt verzögert ein und ist lebensbedrohlich, hierzu zählen auch teratogene und kanzerogene Medikamenteneigenschaften (ZACCARA et al., 2007; CHARALAMBOUS et al., 2016; PODELL et al., 2016). Die meisten Nebenwirkungen bei Hunden unter medikamentöser Therapie entsprechen dem Typ I, sind nicht lebensbedrohlich und klingen nach Dosisreduktion des Medikaments ab (CHARALAMBOUS et al., 2016). Die häufigsten Typ I Nebenwirkungen der Antikonvulsiva beim Hund sind Sedation, Ataxie, Polydipsie, Veränderungen im Fressverhalten (Polyphagie oder Anorexie) und Unruhe (CHANG et al., 2006; THOMSON, 2014; CHARALAMBOUS et al., 2016). Der Schweregrad der Sedation und Ataxie reduziert aus Sicht der Halter signifikant die

Lebensqualität ihres Hundes (WESSMANN et al., 2016). Polytherapie erhöht das Risiko von Nebenwirkungen (LÖSCHER & KLEIN, 2021). Die bekanntesten Typ II Nebenwirkungen sind z. B. bei Phenobarbital eine immunvermittelte Anämie, Neutropenie oder Thrombozytopenie, die oberflächliche nekrotisierende Dermatitis, bei Phenobarbital und Zonisamid eine akute toxische Leberschädigung und bei Bromid Pankreatitis (PODELL et al., 2016). Typ III Nebenwirkungen sind bei Phenobarbital und Zonisamid im Zusammenhang mit Schilddrüsen-Hemmung und potentieller Lebertoxizität beschrieben (PODELL et al., 2016). Typ IV Nebenwirkungen von Antikonvulsiva wurden beim Hund bisher nicht beschrieben. Im Review von Charalambous et al. hatten Imepitoin und Levetiracetam das beste Nebenwirkungsprofil, gefolgt von Phenobarbital und Kaliumbromid (CHARALAMBOUS et al., 2016). Von den Studienmedikamenten Pregabalin und Levetiracetam gibt es bei Hunden bisher nur Berichte zu Nebenwirkungen vom Typ I (CHARALAMBOUS et al., 2016; PODELL et al., 2016).

## **2.2. Nicht-medikamentöse Therapiestrategien beim Hund**

Aufgrund oftmals anhaltender Anfälle trotz Therapie oder relevanter Medikamentennebenwirkungen steigt das Interesse der Patientenhalter für nicht-medikamentöse Therapiestrategien (MCGRATH et al., 2019; JONES et al., 2021). Folglich werden die vier Therapiestrategien mit den aktuellsten Veröffentlichungen vorgestellt.

### **2.2.1. Therapie mit Cannabidiol Öl**

Cannabidiol (CBD) ist im Gegensatz zu THC ein nicht-psychootrop wirkendes Extrakt aus der Cannabis Pflanze (MCGRATH et al., 2019). In der Humanmedizin wird CBD-Öl erfolgreich in der Therapie von refraktärer Epilepsie bei Kindern angewandt (STOCKINGS et al., 2018). In der Tiermedizin wurde 2019 eine randomisierte, placebokontrollierte Studie mit 26 pharmakoresistenten Hunden publiziert, in der die Hunde in der CBD-Öl Gruppe eine signifikante Anfallsreduktion (median 33 %) im Vergleich zu den Hunden in der Placebo-Öl Gruppe hatten (MCGRATH et al., 2019). Jedoch waren nur zwei Hunde in jeder Gruppe Responder mit 50 % Anfallsreduktion. Da die Plasmakonzentration des CBDs mit der Anfallsreduktion korrelierte, wurde diskutiert, ob höhere Dosierungen des CBD-Öls zu einem besseren Outcome führen könnten (MCGRATH et al., 2019).

### 2.2.2. Supplementation mittelkettiger Fettsäuren

Bei Kindern ist der Einsatz einer sehr fettreichen und kohlehydratarmen (ketogenen) Diät eine etablierte und wenig invasive Therapie bei pharmakoresistenter Epilepsie (GIORDANO et al., 2014; WELLS et al., 2020). In aktuellen Studien wurde die Diät von Hunden mit Epilepsie durch Supplementation mittelkettiger Fettsäuren (MCTs) so modifiziert, dass sie einer ketogenen Diät nahe kommt (LAW et al., 2015; BERK et al., 2020; MOLINA et al., 2020). Der Wirkmechanismus der MCTs auf die Anfallsreduktion ist komplex und nicht vollständig geklärt (MOLINA et al., 2020; WELLS et al., 2020; HAN et al., 2021). Die mittelkettigen Fettsäuren Octan- und Decansäure sowie deren Stoffwechselprodukte (Ketonkörper wie z.B. Betahydroxybuttersäure) können vom Gehirn als alternative Energiequelle genutzt werden (HAN et al., 2021). Als Wirkmechanismen der MCT-Diät werden eine durch die Verstoffwechslung von Ketonen erhöhte Synthese des inhibitorischen Neurotransmitters GABA, eine gesteigerte mitochondriale Funktion der Gehirnzellen, sowie anti-oxidative und anti-inflammatorische Effekte diskutiert (HAN et al., 2021). In vitro konnte für die Decansäure in hohen Konzentrationen eine direkte nicht-kompetitive, antagonistische Wirkung am AMPA-Rezeptor nachgewiesen werden (CHANG et al., 2016).

Die erste randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppel-geblindete Crossover Studie ergab eine gute Akzeptanz eines Futters, welches durch einen 5,5 %igen Gehalt an MCT-Öl 10 % der Kalorienaufnahme deckte (LAW et al., 2015). Sieben Hunde in der Studie (48 %) zeigten eine Anfallsreduktion um  $\geq 50$  % und 3 Hunde (14 %) wurden anfallsfrei und die Therapiegruppe zeigte eine signifikant niedrigere monatliche Anfallsfrequenz über den Studienzeitraum (LAW et al., 2015). Zehn Hunde wurden jedoch von der Auswertung aus verschiedenen Gründen ausgeschlossen (LAW et al., 2015). In einer Folgestudie mit gleichem Studienprotokoll wurde ein MCT-Öl, welches 9 % des Energiebedarfs lieferte, als Futterzusatz zur ursprünglichen Diät von Hunden mit idiopathischer Epilepsie verabreicht (BERK et al., 2020). Die Studie mit 28 Hunden ergab eine signifikante Verbesserung der Anfälle in der Therapiegruppe versus Placebo mit 2 anfallsfreien Hunden (7 %), 3 Hunden mit einer Anfallsreduktion  $\geq 50$  % (28 %), und 12 Hunden mit einer Anfallsreduktion  $\leq 50$  % (43 %) (BERK et al., 2020). Vier Hunde wurden aufgrund von unkontrollierten Anfällen ausgeschlossen, ein Hund wurde nur von

der Analyse ausgeschlossen (BERK et al., 2020). Die dritte Studie wurde als Feldstudie mit 21 Hunden und einer Diät mit 6,5 % MCT-Öl-Gehalt durchgeführt. Die monatliche Anfallsfrequenz und Anfallstagesfrequenz reduzierten sich auch in dieser Studie signifikant im Vergleich zur Baseline um respektive 32 und 42 % (MOLINA et al., 2020).

### 2.2.3. Vagusnervstimulation

Vagusnervstimulation ist bei Menschen mit Epilepsie eine Methode der dritten Wahl, wenn mindestens zwei Medikamente keinen Erfolg gebracht haben und keine Resektion eines epileptogenen Focus möglich ist (NOWAKOWSKA et al., 2022). In der Humanmedizin wird durch Vagusnervstimulation bei ca. 60 % der Patienten eine  $\geq 50$  %ige Anfallsreduktion berichtet, wobei die Erfolge nach zwei Jahren ihr Maximum erreichen (MORRIS & MUELLER, 1999; PANEBIANCO et al., 2016; NOWAKOWSKA et al., 2022). Bei Hunden wird eine Elektrode im Halsbereich um den linken Truncus vagosympathicus platziert und im Falle eines Anfalls durch den Hundehalter von außen aktiviert (NOWAKOWSKA et al., 2022). Die bisherigen klinischen Studien beschränken sich auf eine placebokontrollierte, doppelt-geblindete Pilotstudie mit 10 Hunden und einen Fallbericht. In der Pilotstudie mit pharmakoresistenten Hunden konnte über die Studiendauer von 13 Wochen kein signifikanter Unterschied in der Anfallsfrequenz bemerkt werden, jedoch zeigten vier Hunde in den letzten vier Wochen der Studie eine Anfallsreduktion  $\geq 50$  % (MUÑANA et al., 2002). Der Fallbericht beschreibt das Outcome eines Hundes mit Vagusnervstimulations-Device ein Jahr nach Implantation (HIRASHIMA et al., 2021). Der Hund litt an unzähligen fokalen Anfällen und an Clustern von generalisierten Anfällen mit fokalem Beginn an vier bis 14 Tagen pro Monat. Die generalisierten Anfälle des Hundes konnten um 87 % reduziert, die Clusteranfälle um 89 %. Ein generalisierter Anfall könnte während des fokalen Beginns durch Aktivierung der Vagusnervstimulation unterdrückt werden. Auf fokale Anfälle oder bereits manifestierte generalisierte Anfälle hatte die Intervention keinen Einfluss (HIRASHIMA et al., 2021). Bis auf Husten, Muskelzuckungen bei Aktivierung und Operations-bedingte Komplikationen wird die Vagusnervstimulation von Hunden sehr gut toleriert (NOWAKOWSKA et al., 2022).

Im Jahr 2020 publizierte Robinson et al. eine Pilotstudie mit einem portablen, transkutanen Vagusnervstimulator (ROBINSON et al., 2020). Vierzehn

pharmakoresistente Hunde wurden über 8 oder 16 Wochen dreimal täglich über 90 - 120 Sekunden im Bereich der linken Halsseite von außen stimuliert. Vier Hunde zeigten eine Anfallsreduktion von  $\geq 50\%$ , weitere vier Hunde jedoch auch eine Anfallszunahme. Halter von vier Hunden berichteten Nebenwirkungen, wobei diese bei zweien zum vorzeitigen Beenden der Studie führten (Verhaltensänderung und abrupte Steigerung der Anfallsfrequenz seit Therapiebeginn). Die Methode der Vagusnervstimulation von außen war für die Halter einfach durchzuführen. Die Autoren merkten an, dass der Beobachtungszeitraum eventuell zu kurz war, um signifikante Verbesserungen der Anfallsfrequenz zu detektieren, und empfahlen weitere Studien (ROBINSON et al., 2020).

#### **2.2.4. Transkranielle magnetische Stimulation**

Studienergebnisse in der Humanmedizin betreffend transkranielle magnetische Stimulation sind widersprüchlich (NOWAKOWSKA et al., 2022). Bisher wurde eine einfach-geblindete, kontrollierte, randomisierte Studie an zwölf Hunden mit pharmakoresistenter idiopathischer Epilepsie publiziert (CHARALAMBOUS et al., 2020). Sieben Hunde erhielten an fünf aufeinander folgenden Tagen über je 1 Stunde eine repetitive transkranielle magnetische Neurostimulation (rTMS) in Sedation. In der Kontrollgruppe mit fünf Hunden war die rTMS inaktiv bei sonst gleicher Intervention. rTMS wirkte sich signifikant positiv die Anfalls- und Anfallstagesfrequenz aus, jedoch war der Unterschied zur Kontrollgruppe und der Effekt auf Clusteranfälle nicht signifikant (CHARALAMBOUS et al., 2020). Die Reduktion der Anfälle hielt vier Monate an, danach nahm die Anfallsfrequenz der Hunde wieder zu (CHARALAMBOUS et al., 2020). Es wurden keine Nebenwirkungen durch die Behandlung berichtet. Größere kontrollierte Studien sind nötig, um eine bessere Aussage über die Effektivität dieser Behandlung treffen zu können (CHARALAMBOUS et al., 2020).

### **3. Pharmakoresistenz**

#### **3.1. Definition**

Pharmakoresistente Epilepsie wurde von der ILAE 2010 so definiert, dass trotz tolerierter, adäquat gewählter und verabreichter Therapie mit mindestens zwei antikonvulsiven Medikamenten keine Anfallsfreiheit erreicht wird (KWAN et al., 2010). Die IVETF hat diese Definition auch für die Tiermedizin übernommen (POTSCHKA et al., 2015). Die Mechanismen der Pharmakoresistenz sind

multifaktoriell und nicht mit einer Hypothese zu erklären (LÖSCHER et al., 2020). Genetische, krankheitsspezifische oder therapiespezifische Mechanismen können separat oder kombiniert zu Pharmakoresistenz führen (LÖSCHER et al., 2020). Im folgenden Kapitel werden die einzelnen Hypothesen der Pharmakoresistenzmechanismen erläutert.

### 3.2. Target-Hypothese

Die Target-Hypothese postuliert, dass sich die Zielstrukturen („targets“) von Antikonvulsiva durch anhaltende epileptische Anfallsaktivität verändern und dadurch die Wirkung der Antikonvulsiva abnimmt (REMY & BECK, 2006). Gegen die Target-Hypothese spricht, dass pharmakoresistente Epilepsie meist verschiedene Antikonvulsiva betrifft, welche häufig mehrere „targets“ haben (TANG et al., 2017).

### 3.3. Transporter-Hypothese

Die Transporter-Hypothese besagt, dass sogenannte „multidrug efflux“-Transportproteine Antikonvulsiva durch aktiven Auswärtstransport an der Blut-Hirn-Schranke am Eindringen in das Gehirn hindern (TANG et al., 2017; LÖSCHER et al., 2020). Folglich sinkt die Arzneimittelkonzentration im Gewebe, welche eine Therapieresistenz gegen multiple Antikonvulsiva erklären könnte (TISHLER et al., 1995; TANG et al., 2017). Die Transporter-Hypothese geht auf Tishler et al. zurück, welcher in chirurgisch entfernten epileptogenen Gehirnarealen von pharmakoresistenten Patienten eine Zunahme des Transportproteins P-Glykoprotein berichtete (TISHLER et al., 1995). Die wichtigsten Transportproteine in diesem Zusammenhang sind das P-Glykoprotein (kodiert durch das *ABCB1*-Gen), Vertreter der „multidrug resistance proteins“-Familie und das „breast cancer-related protein“ (TANG et al., 2017; LÖSCHER et al., 2020). Diese Proteine kommen ebenso in anderen Organen (z.B. Leber, Niere, Darm) vor, da ihre natürliche Funktion im Transport von Metaboliten sowie im Schutz des Körpers vor Giftstoffen besteht (TANG et al., 2017). Bei Border Collies mit idiopathischer Epilepsie wurde das G-Allel eines „single nucleotid polymorphism“ (SNP, c.-6-180T > G) in einem Intron in der Promotor-Region des *ABCB1*-Gens, welches zur Überexpression von P-Glykoprotein führen könnte, mit einem erhöhten Risiko für Phenobarbital-Resistenz in Verbindung gebracht (ALVES et al., 2011). Ein erhöhtes Pharmakoresistenz-Risiko durch den G-Genotyp dieses SNPs im *ABCB1*-

Gen konnte jedoch in einer größeren Studie mit 102 Hunden verschiedener Rassen nicht reproduziert werden (GAGLIARDO et al., 2019). Collies weisen in > 50 % der Population eine Mutation im *ABCB1* Gen auf, welche zu einem nicht-funktionalen P-Glykoprotein und folglich zu einem reduziertem Efflux an Substraten bzw. Medikamenten aus dem Gehirn zurück in die Kapillaren führt (MEALEY et al., 2001; NEFF et al., 2004; MUÑANA et al., 2012b). Eine klinische Studie mit 29 Collies ergab, dass für die Mutation homozygote Hunde eine signifikant niedrigere Anfallsfrequenz und Inzidenz von Clusteranfällen hatten (MUÑANA et al., 2012b). Dieses Ergebnis legt nahe, dass Pharmakoresistenz in dieser Studie mit dem Vorhandensein von mindestens einem normalen Allel des *ABCB1* Gens assoziiert ist (MUÑANA et al., 2012b).

#### **3.4. Pharmakokinetik-Hypothese**

Die Pharmakokinetik-Hypothese postuliert, dass die Serumkonzentration der Antikonvulsiva durch Efflux-Transportproteine in peripheren Organen wie Leber, Niere oder Darm in subtherapeutische Bereiche gesenkt wird (TANG et al., 2017). Dies könnte zum Beispiel auf Patienten zutreffen, die trotz Dosiserhöhungen konstant niedrige Serumkonzentrationen von antikonvulsiven Medikamenten aufweisen. Alternativ ist dieses Phänomen auch durch eine gesteigerte Aktivität von Enzymen (wie z.B. Cytochrom P450) erklärbar, welche Pharmaka verstoffwechseln (LÖSCHER et al., 2020).

#### **3.5. Neuronale Netzwerk-Hypothese**

Die neuronale Netzwerk-Hypothese beruht auf der Annahme, dass anfallsinduzierte Veränderungen des Gehirns zur Bildung eines abnormalen neuronalen Netzwerks beitragen, welches sowohl das endogene antiepileptische System des Gehirns als auch den Transport von Antikonvulsiva zu epileptischen Foci stört (FANG et al., 2011). Ein klassisches Beispiel dieser Hypothese ist die Hippocampussklerose bei Temporallappenepilepsie des Menschen, wonach die Pharmakoresistenz nach Entfernung des betroffenen Gehirnareals häufig reversibel ist (LÖSCHER et al., 2020). Gegen die neuronale Netzwerk-Hypothese spricht, dass Veränderungen im neuronalen Netzwerk in jedem epileptischen Gehirn entstehen, jedoch nicht jeder Patient pharmakoresistent ist/wird (TANG et al., 2017).

#### **3.6. „Intrinsic severity“-Hypothese**

Die „intrinsic severity“-Hypothese besagt, dass Pharmakoresistenz und

Schweregrad einer Epilepsie von den gleichen neurobiologischen Faktoren abhängen, sodass schwerer betroffene Patienten (z. B. Patienten mit einer hohen Anfallsfrequenz), schwieriger zu behandeln sind (ROGAWSKI & JOHNSON, 2008; ROGAWSKI, 2013). Mittlerweile wurden neben einer hohen Anfallsfrequenz noch viele weitere Faktoren beschrieben, die eine schwer behandelbare Epilepsie beim Menschen vorhersagen (HITIRIS et al., 2007; CHEN et al., 2018; KALILANI et al., 2018; FATTORUSSO et al., 2021). Bei Hunderassen mit einer Prädisposition für schwer behandelbare Epilepsie wie beispielsweise Australian Shepherds wird ebenso die „intrinsic severity“-Hypothese diskutiert (WEISSL et al., 2012). Die Hypothese erklärt jedoch viele Aspekte der Pharmakoresistenz nicht, wie z.B. ein zeitlich fluktuierendes Ansprechen auf Therapie, Verbesserung der Anfälle nach chirurgischer Resektion epileptogener Foci beim Menschen und die genauen zugrundeliegenden biologischen oder genetischen Vorgänge (SCHMIDT & LÖSCHER, 2009).

### **3.7. Genvarianten-Hypothese**

Die Genvarianten-Hypothese basiert auf der Annahme, dass bestimmte Polymorphismen in Genen, welche für Ionenkanäle, Neurotransmitter-Rezeptoren oder Antikonvulsiva metabolisierende Enzyme kodieren, zu Pharmakoresistenz veranlassen (DEPONDT, 2006; TANG et al., 2017). Die bisherigen Studien stützen sich auf eher kleine Fallzahlen mit schlechter Reproduzierbarkeit, weshalb bisher noch keine allgemein anerkannte genetische Varianz identifiziert wurde, die eindeutig mit Pharmakoresistenz bei allen Epilepsieformen assoziiert werden kann (LÖSCHER et al., 2020).

### **3.8. Epigenetik-Hypothese**

Neben den eigentlichen Genen existieren parallel diverse andere Systeme, wie das Epigenom, Proteom oder Mikrobiom, welche Einfluss auf Stoffwechselfvorgänge im gesamten Körper wie auch dem Gehirn nehmen. Die Unterscheidung von Ursache, Konsequenz und Relevanz dieser Systeme bei pharmakoresistenter Epilepsie ist jedoch schwierig und die bisher publizierten Studien sind spärlich (LÖSCHER et al., 2020).

### **3.9. Entzündungsmechanismen und Dysfunktion der Blut-Hirn-Schranke**

Bei chronischer Epilepsie kommt es durch Entzündungsmediatoren im Gehirn, wie

z. B. IL-1 $\beta$ , COX-2 oder TGF- $\beta$ , unter anderem zum Aufbruch von „tight-junctions“ in der Bluthirnschranke, vermehrtem transendothelialen Vesikeltransport, fehlerhafter Angiogenese, Hochregulierung von Multidrug-Transportproteinen wie P-Glykoprotein und reduzierter Pufferfunktion der Astrozyten (LÖSCHER et al., 2020). Die Extravasation von Albumin wirkt zusätzlich proinflammatorisch und kann durch Bindung von Medikamenten die Wirkung der Antikonvulsiva reduzieren (SALAR et al., 2014). In Summe führen diese Mechanismen zu einer Übererregbarkeit und Schädigung der Nervenzellen und tragen zur Pharmakoresistenz bei Epilepsie-Patienten bei (VEZZANI et al., 2019; LÖSCHER et al., 2020). Ein besseres Verständnis dieser Entzündungskaskaden erweitert das mögliche Therapiespektrum pharmakoresistenter Epilepsie deutlich (VEZZANI et al., 2019). Eine aktuelle nicht-kontrollierte Studie mit 17 Phenobarbital-resistenten Hunden, welche über 6 Monate mit dem COX-2-Hemmer Firocoxib behandelt wurden, ergab keine relevante Anfallsreduktion in dieser Studienpopulation (FISCHER et al., 2022). Die zwei Responder der Studie ( $\geq 50\%$  Anfallsreduktion) waren interessanterweise die Hunde mit der höchsten Anfallsfrequenz ( $> 10$  Anfälle pro Monat) (FISCHER et al., 2022).

### **3.10. Toleranzentwicklung**

Unter pharmakologischer Toleranz versteht man die Reduktion bis den Verlust der Wirkung von Medikamenten nach wiederholter Gabe (akquirierte Toleranz). Davon zu unterscheiden ist eine genetisch bestimmte, inhärente Toleranz gegenüber einem Medikament bereits vor der ersten Gabe, welche als „innate tolerance“ bezeichnet wird (O'BRIEN, 2015). Bei akquirierter Toleranz werden zwei Haupttypen unterschieden: pharmakokinetische (metabolische) und pharmakodynamische (funktionelle) Toleranz (LÖSCHER & SCHMIDT, 2006). Pharmakokinetische Toleranz entsteht durch Induktion von Medikamenten-abbauenden Enzymen und folglich sinkenden Serumkonzentrationen (O'BRIEN, 2015). Sie kommt vor allem bei Antikonvulsiva der ersten Generation, wie z. B. Phenobarbital, vor und kann durch Dosiserhöhungen des Medikaments überwunden werden (LÖSCHER & SCHMIDT, 2006). Pharmakodynamische Toleranz entsteht durch adaptive Veränderungen der Zielstrukturen der Antikonvulsiva (z. B. Reduktion der Zielrezeptordichte) und folglich vermindertem Ansprechen auf das Antikonvulsivum bei gleichbleibender Serumkonzentration (O'BRIEN, 2015). Sie

ist bei allen Generationen an Antikonvulsiva beschrieben und kann zum gänzlichen Wirkungsverlust des Medikaments sowie zu Kreuztoleranzen führen (LÖSCHER & SCHMIDT, 2006). In der Humanmedizin betrifft Toleranzentwicklung gegen Antikonvulsiva nur einen kleinen Teil der Patienten, sollte aber insbesondere bei ursprünglichem Ansprechen auf eine Therapiestrategie berücksichtigt werden (LÖSCHER & SCHMIDT, 2006). In der Tiermedizin ist eine Toleranzentwicklung bei Therapie mit Phenobarbital, Levetiracetam und Zonisamid beschrieben (VON KLOPMANN et al., 2007; VOLK et al., 2008; BHATTI et al., 2015; PACKER et al., 2015a).

### **3.11. Risikofaktoren für Pharmakoresistenz beim Hund**

Bei Hunden ist insbesondere das Auftreten von Clusteranfällen mit einem erhöhten Risiko für Pharmakoresistenz verbunden (PACKER et al., 2014; NEBLER et al., 2017; GAGLIARDO et al., 2019). Weitere Faktoren wie z. B. die Anfallsfrequenz vor Therapiebeginn oder der Anfallstyp haben keinen signifikanten Einfluss auf Pharmakoresistenz bei kaniner Epilepsie (PACKER et al., 2014). In der Studie von Gagliardo et al. hatten Border Collies als einzige Rasse ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko an pharmakoresistenter Epilepsie zu leiden (GAGLIARDO et al., 2019). Für die Rassen Australian Shepherd (WEISSEL et al., 2012), Italian Spinoni (DE RISIO et al., 2015b), Deutscher Schäferhund und Staffordshire Bullterrier (PACKER et al., 2014) wird aufgrund ihrer (vermutlich genetischen) Prädisposition für schwer behandelbare Epilepsie und im Sinne der „intrinsic severity“-Hypothese auch ein erhöhtes Risiko für Pharmakoresistenz angenommen (BHATTI et al., 2015).

### **3.12. Prävalenz pharmakoresistenter Epilepsie**

In der Humanmedizin gelten je nach Studie 15 – 30 % der Patienten mit Epilepsie (ungeachtet ihrer Epilepsieform und Altersklasse) laut aktueller ILAE Definition als pharmakoresistent (KALILANI et al., 2018; DENTON et al., 2021; SULTANA et al., 2021). In der Tiermedizin existieren keine aktuellen Studien zur Prävalenz von Hunden mit pharmakoresistenter Epilepsie nach den Kriterien der IVETF (POTSCHKA et al., 2015). Bisher werden weiterhin die Studien, welche Pharmakoresistenz auf Phenobarbital- und Kaliumbromid-Resistenz beziehen (SCHWARTZ-PORSCHKE et al., 1985; PODELL & FENNER, 1993; TREPANIER et al., 1998), als allgemein gültig betrachtet. Diese geben beim Hund die

durchschnittliche Prävalenz pharmakoresistenter Epilepsie mit 20 - 30 % an. Bei der Klassifikation pharmakoresistenter Epilepsie sollte kritisch zwischen echter Pharmakoresistenz und unkontrollierter Epilepsie, bei der die therapeutischen Möglichkeiten noch nicht völlig ausgenutzt worden sind (z.B. aufgrund von Compliance-Problemen oder Medikamentenunterdosierung), unterschieden werden (HAO et al., 2013). Je nach Hunderasse und Art der Stichprobe wurden Häufigkeiten von pharmakoresistenten Hunden mit idiopathischer Epilepsie von bis zu 71 % beschrieben (HÜLSMEYER et al., 2010).

## **4. Design von Therapiestudien**

### **4.1. Arten von Therapiestudien**

Eine Therapiestudie sollte im besten Fall kontrolliert, geblendet und randomisiert sein sowie adäquate Dosierungen und Applikationsintervalle von Medikamenten verwenden, um Pseudoresistenz zu vermeiden (CHARALAMBOUS et al., 2014; POTSCHKA et al., 2015). Pseudoresistenz ist definiert als fehlendes Ansprechen auf Therapie aufgrund zu geringer Dosierung oder falscher Anwendung und hängt in der Tiermedizin stark von den Compliance der Tierhalter ab (POTSCHKA et al., 2015). Je nach Studienpopulation im Fokus unterscheidet man Monotherapie- und Add-on-Therapiestudien. Monotherapiestudien eignen sich für Patienten zu Beginn ihrer Epilepsie, wohingegen Add-on-Therapiestudien üblicherweise bei chronischer Epilepsie oft in Verbindung mit Pharmakoresistenz durchgeführt werden (POTSCHKA et al., 2015).

### **4.2. Arten von Kontrollgruppen**

Bei Epilepsiestudien werden vier Arten von Kontrollgruppen unterschieden: 1. Placebo-Kontrolle: die Kontrollgruppe erhält ein gleich aussehendes Medikament ohne Wirkung, 2. Pseudo-Placebo: das Studienmedikament wird der Kontrollgruppe in niedrigerer, vermutlich nicht wirksamer Dosierung verabreicht, 3. Aktive/Positive-Kontrolle („head-to-head trial“): die Kontrollgruppe erhält ebenso ein wirksames Medikament, 4. Pseudo-/Negative Kontrolle: Kontrollgruppe ohne Therapie (POTSCHKA et al., 2015). In der Humanmedizin wird weiters die Verwendung historischer Kontrollgruppen diskutiert (FRENCH et al., 2010; PERUCCA, 2010).

Es stellt sich zunehmend die Frage, ob bei Epilepsiestudien der Einsatz von Placebo

als Kontrollgruppe ethisch vertretbar ist (POTSCHKA et al., 2015; FUREMAN et al., 2017). Das Problem kann zum Beispiel durch den Einsatz von „head-to-head trials“ adressiert werden. Nachteile des Studiendesigns sind kleinere Effekte zwischen den Gruppen, weshalb in der Regel mehr Studienteilnehmer nötig sind, um einen signifikanten Unterschied demonstrieren zu können (POTSCHKA et al., 2015).

### **4.3. Cross-over und Parallelgruppendesign**

Kontrollierte klinische Studien können entweder im Cross-over Design oder Parallelgruppendesign durchgeführt werden.

In den letzten 10 Jahren wurden mehrere Epilepsie-Therapiestudien bei Hunden mit einem placebokontrollierten Cross-over Design publiziert (MUÑANA et al., 2012a; LAW et al., 2015; BERK et al., 2020). Ein Cross-over Design ermöglicht es jedem Studienpatienten, beide Therapien (aktive Therapie und Placebo oder zwei verschiedene Therapiestrategien) zu erhalten, wodurch jeder Patient als seine eigene Kontrolle dient (LIM & IN, 2021). Bei einem Parallelstudien-Design erhält ein Proband nur eine Therapie, daher wird der Unterschied im Therapie-Outcome aus einem Vergleich zwischen unterschiedlichen Probanden abgeleitet (LIM & IN, 2021). Das Cross-over Studiendesign hat eine hohe statistische Power (Teststärke), sodass bei gleicher Genauigkeit bei weniger Patienten als im Paralleldesign eine Aussage getroffen werden kann (LIM & IN, 2021). Ein Vorteil des Cross-over Studiendesigns bei Epilepsiestudien ist, dass die Baseline-Parameter für die Analyse in der Regel außer Acht gelassen werden können und dadurch Regression zur Mitte-Effekte und Placebo-Effekte reduziert werden (LAW et al., 2015; BERK et al., 2019). Nachteile des Cross-over Designs sind einerseits ethisch begründet, z. B. durch das Absetzen einer eventuell wirksamen Therapie während der Wash-out Phase und folglich erhöhtem Risiko für Drop-outs (MUÑANA et al., 2012a; LIM & IN, 2021). Weiters kann die erste Phase des Cross-over Designs einen Effekt auf die zweite Studienphase haben und das Outcome dieser beeinflussen („carryover“-Effekt) (LIM & IN, 2021). Die statistische Auswertung von Cross-over Designs ist komplex und fehlende Daten durch Drop-outs sind im Vergleich zum Paralleldesign problematischer (LIM & IN, 2021).

### **4.4. Outcome Parameter**

Konventionelle Outcome Parameter in der Humanmedizin sind die mediane

Anfallsreduktion in %, die Rate an anfallsfreien Patienten und die Rate an Patienten mit  $\geq 50$  % Anfallsreduktion im Vergleich zur Baseline (POTSCHKA et al., 2015; FUREMAN et al., 2017). Diese konventionellen Outcome Parameter verlangen, dass über einen vordefinierten Zeitraum therapiert wird (FUREMAN et al., 2017). Die Verfolgung einer ineffektiven Therapiestrategie über einen vorgegebenen Studienzeitraum kann zu vermehrt Studienabbruchern, mangelnder Haltercompliance und fehlender Anfallsaufzeichnung führen (POTSCHKA et al., 2015). Dadurch sind konventionelle Parameter anfällig für Placebo-Responder und reflektieren nur gering das primäre Therapieziel der Anfallsfreiheit (FRENCH, 2001; KWAN et al., 2010; POTSCHKA et al., 2015). Die IVETF hat Therapieerfolg in Epilepsiestudien bei Hunden (angelehnt an die Empfehlungen der ILAE) neu definiert: Kurzzeit-Therapieerfolg liegt vor, wenn durch eine Therapie eine anfallsfreie Zeit erreicht wird, die mindestens der dreifachen Dauer des längsten anfallsfreien Intervalls im Jahr vor Studienbeginn entspricht und Minimum drei Monate anhält (KWAN et al., 2010; POTSCHKA et al., 2015). Unterschiede in der Anfallsfrequenz, den Anfallstagen, Clusteranfällen oder Status epilepticus zwischen den Gruppen stellen sekundäre Outcome Parameter dar, die insbesondere bei chronisch-refraktären Patienten einen partiellen Therapieerfolg beschreiben können (POTSCHKA et al., 2015). Ein Follow-up der Patienten nach der Studie wird für mindestens ein Jahr empfohlen.

Die ILAE-Leitlinien geben einen absoluten Unterschied von  $\geq 20$  % zwischen den Behandlungsgruppen an, um ein klinisch relevantes Ergebnis festzustellen (GLAUSER et al., 2013; POTSCHKA et al., 2015). Es bleibt jedoch fraglich, ob in der Veterinärmedizin ein Gruppenunterschied von 20 % einen klinisch relevanten Unterschied darstellt (POTSCHKA et al., 2015).

#### **4.5. Individueller Endpunkt**

Ein individueller Endpunkt definiert ein Ereignis, ab dessen Eintritt die Studie für den jeweiligen Patienten abgeschlossen ist und beschreibt gleichzeitig auch den Haupt-Outcome Parameter der Studie (FUREMAN et al., 2017; AUVIN et al., 2019). Individuelle Endpunkte stellen ein Instrument in Epilepsiestudien dar, die eine unnötig lange Verfolgung einer unwirksamen Therapiestrategie verhindern sollen (FUREMAN et al., 2017; AUVIN et al., 2019). Ein typisches Beispiel für einen individuellen Endpunkt bei Epilepsiestudien ist die Zeit bis zum Eintreten einer definierten Anzahl an Anfällen während der Therapiephase (z. B. *time to n<sup>th</sup>*

---

*seizure or time to prerandomization monthly seizure count*) (FRENCH, 2001; FRENCH et al., 2015; FUREMAN et al., 2017; AUVIN et al., 2019). Für Add-on-Studien bei Hunden mit pharmakoresistenter Epilepsie, bei denen das Ziel der Anfallsfreiheit unwahrscheinlich erreicht werden kann, wurde von der IVETF z. B. die Zeit bis zum zweiten oder  $n$ -ten Anfall nach Titrationsphase als alternativer Outcome Parameter vorgeschlagen (POTSCHKA et al., 2015).

### III. ERGEBNISSE

#### 1. Publikation

##### **Pregabalin Add-On vs. Dose Increase in Levetiracetam Add-On Treatment: A Real-Life Trial in Dogs With Drug-Resistant Epilepsy**

Sandra R. P. Kriechbaumer<sup>1,2</sup>, Konrad Jurina<sup>2</sup>, Franziska Wielaender<sup>1</sup>, Henning C. Schenk<sup>3</sup>, Tanja A. Steinberg<sup>2</sup>, Sven Reese<sup>4</sup>, Gesine Buhmann<sup>1</sup>, Stefanie Doerfelt<sup>1,2</sup>, Heidrun Potschka<sup>5</sup> and Andrea Fischer<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Centre for Clinical Veterinary Medicine, Clinic of Small Animal Medicine, Ludwig-Maximilians-Universität München, Munich, Germany

<sup>2</sup>AniCura Small Animal Clinic Haar, Haar, Germany

<sup>3</sup>Small Animal Clinic Lüneburg, Lüneburg, Germany

<sup>4</sup>Department of Veterinary Sciences, Institute of Anatomy, Histology and Embryology, Ludwig-Maximilians-Universität München, Munich, Germany

<sup>5</sup>Department of Veterinary Sciences, Institute of Pharmacology, Toxicology, and Pharmacy, Ludwig-Maximilians-Universität München, Munich, Germany\*

**Frontiers in Veterinary medicine, Veterinary Neurology and Neuroanatomy,**  
veröffentlicht

*Frontiers in Veterinary Science* 2022 July; Volume 9: Article 910038.

doi:10.3389/fvets.2022.910038

Copyright: © 2022 Kriechbaumer SRP, Jurina K, Wielaender F, Schenk HC, Steinberg TA, Reese S, Buhmann G, Doerfelt S, Potschka H and Fischer A.



# Pregabalin Add-On vs. Dose Increase in Levetiracetam Add-On Treatment: A Real-Life Trial in Dogs With Drug-Resistant Epilepsy

Sandra R. P. Kriechbaumer<sup>1,2</sup>, Konrad Jurina<sup>2</sup>, Franziska Wielaender<sup>1</sup>, Henning C. Schenk<sup>1,3</sup>, Tanja A. Steinberg<sup>2</sup>, Sven Reese<sup>4</sup>, Gesine Buhmann<sup>1</sup>, Stefanie Doerfelt<sup>1,2</sup>, Heidrun Potschka<sup>5</sup> and Andrea Fischer<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Centre for Clinical Veterinary Medicine, Clinic of Small Animal Medicine, Ludwig-Maximilians-University Munich, Munich, Germany, <sup>2</sup> AniCura Small Animal Clinic Haar, Haar, Germany, <sup>3</sup> Small Animal Clinic Lüneburg, Lüneburg, Germany, <sup>4</sup> Department of Veterinary Sciences, Institute of Anatomy, Histology and Embryology, Ludwig-Maximilians-University Munich, Munich, Germany, <sup>5</sup> Department of Veterinary Sciences, Institute of Pharmacology, Toxicology, and Pharmacy, Ludwig-Maximilians-University Munich, Munich, Germany

## OPEN ACCESS

### Edited by:

Catherine Elizabeth Stalin,  
University of Glasgow,  
United Kingdom

### Reviewed by:

Wolfgang Löscher,  
University of Veterinary Medicine  
Hannover, Germany  
Zoe Polizopoulou,  
Aristotle University of  
Thessaloniki, Greece

### \*Correspondence:

Andrea Fischer  
andrea.fischer@lmu.de

### Specialty section:

This article was submitted to  
Veterinary Neurology and  
Neurosurgery,  
a section of the journal  
Frontiers in Veterinary Science

**Received:** 31 March 2022

**Accepted:** 16 May 2022

**Published:** 06 July 2022

### Citation:

Kriechbaumer SRP, Jurina K,  
Wielaender F, Schenk HC,  
Steinberg TA, Reese S, Buhmann G,  
Doerfelt S, Potschka H and Fischer A  
(2022) Pregabalin Add-On vs. Dose  
Increase in Levetiracetam Add-On  
Treatment: A Real-Life Trial in Dogs  
With Drug-Resistant Epilepsy.  
Front. Vet. Sci. 9:910038.  
doi: 10.3389/fvets.2022.910038

Epilepsy is a common neurological disorder affecting 0.6–0.75% of dogs in veterinary practice. Treatment is frequently complicated by the occurrence of drug-resistant epilepsy and cluster seizures in dogs with idiopathic epilepsy. Only few studies are available to guide treatment choices beyond licensed veterinary drugs. The aim of the study was to compare antiseizure efficacy and tolerability of two add-on treatment strategies in dogs with drug-resistant idiopathic epilepsy. The study design was a prospective, open-label, non-blinded, comparative treatment trial. Treatment success was defined as a 3-fold extension of the longest baseline interseizure interval and to a minimum of 3 months. To avoid prolonged adherence to a presumably ineffective treatment strategy, dog owners could leave the study after the third day with generalized seizures if the interseizure interval failed to show a relevant increase. Twenty-six dogs (mean age 5.5 years, mean seizure frequency 4/month) with drug-resistant idiopathic epilepsy and a history of cluster seizures were included. Dogs received either add-on treatment with pregabalin (PGB) 4 mg/kg twice daily (14 dogs) or a dose increase in levetiracetam (LEV) add-on treatment (12 dogs). Thirteen dogs in the PGB group had drug levels within the therapeutic range for humans. Two dogs in the PGB group (14.3%; 2/14) and one dog in the LEV group (8.3%; 1/12) achieved treatment success with long seizure-free intervals from 122 to 219 days but then relapsed to their early seizure frequency 10 months after the study inclusion. The overall low success rates with both treatment strategies likely reflect a real-life situation in canine drug-resistant idiopathic epilepsy in everyday veterinary practice. These results delineate the need for research on better pharmacologic and non-pharmacologic treatment strategies in dogs with drug-resistant epilepsy.

**Keywords:** epilepsy, seizures, dog, drug-resistance, pregabalin, levetiracetam, drug level

## INTRODUCTION

Epilepsy is a common neurological disorder affecting 0.6–0.75% of dogs in veterinary practice (1, 2). Treatment is complicated by the frequent occurrence of drug-resistant epilepsy in dogs with idiopathic epilepsy (3, 4).

In clinical practice in Europe, legal regulations define the use of phenobarbital (PB), potassium bromide (KBr), and imepitoin as first-line antiseizure medications (ASMs) in dogs with idiopathic epilepsy. Imepitoin is only licensed for the treatment of single seizures. Its efficacy for cluster seizures is a matter of ongoing debate (5–8). Dog owners and veterinarians considered the development of new ASMs among the three most important research topics for the future (9). Evidence for the efficacy of non-licensed ASMs in dogs is poor as there are only few prospective controlled studies evaluating treatment strategies in dogs with drug-resistant epilepsy (10–13). Considering that applying a placebo to individuals with drug-resistant epilepsy may be unethical, there is a trend toward comparative active-controlled studies in epilepsy research (4, 14–20).

We, therefore, designed a prospective clinical trial comparing two treatment strategies for dogs with drug-resistant idiopathic epilepsy. The first treatment strategy was pregabalin (PGB) add-on therapy with 4 mg/kg q12 h PO (BID). The second treatment strategy was a 30% increase in the dose of levetiracetam (LEV) add-on treatment given q8 hours (TID). Both LEV and PGB target non-GABAergic pathways and therefore likely exhibit additive antiseizure efficacy to first-line GABAergic drugs (5, 17). PGB showed promising antiseizure efficacy TID dosing in a previous uncontrolled pilot study (21) and had a favorable pharmacokinetic profile suggesting that even BID dosing may be sufficient to achieve effective serum concentrations (22). The American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) consensus statement on seizure management in dogs recommended LEV as an add-on medication based on evidence and risk profile (23). Both ACVIM and International Veterinary Epilepsy Task Force (IVETF) recommendations suggested an increase in dosage or more frequent application of LEV add-on treatment to overcome tolerance issues (5, 23–25). Little is known about the efficacy of these two treatment strategies in canine drug-resistant idiopathic epilepsy in real life.

Our clinical trial aimed to evaluate and compare these two treatment strategies in dogs with drug-resistant epilepsy. Furthermore, we hypothesized that add-on treatment with 4 mg/kg PGB given BID to dogs would achieve serum concentrations within the therapeutic range for humans.

**Abbreviations:** PB, phenobarbital; KBr, potassium bromide; ASM, antiseizure medication; BID, every 12 h; TID, every 8 h; ACVIM, American College of Veterinary Internal Medicine; IVETF, International Veterinary Epilepsy Task Force; GTC, generalized tonic-clonic; MRI, magnetic resonance imaging; CSF, cerebrospinal fluid; T1, longest baseline interseizure interval; MSF, monthly seizure frequency; MSDF, monthly seizure day frequency; MCDF, monthly cluster seizure day frequency; longest ISI, longest interseizure interval during treatment phase; SD, standard deviation; PGB, pregabalin; LEV, levetiracetam.

## MATERIALS AND METHODS

The study design was a prospective, open-label, non-blinded, comparative treatment trial for the evaluation of two add-on treatment strategies.

Dogs with drug-resistant idiopathic epilepsy and monthly generalized tonic-clonic (GTC) seizures (interseizure intervals  $\leq 40$  days) were recruited at study centers and with study calls placed on websites. Idiopathic epilepsy was diagnosed based on a history of epileptic seizure onset between 6 months and 6 years, review of video footage, documentation of unremarkable physical and neurologic examination, unremarkable blood tests (hematology, serum biochemistry), and bile acid stimulation test. Brain imaging with magnetic resonance imaging (MRI) and cerebrospinal fluid (CSF) analysis (tier II) was encouraged but not mandatory (26). Only dogs with drug-resistant idiopathic epilepsy as defined previously were included (4), i.e., failure to achieve seizure freedom with  $\geq 2$  ASMs. This required documentation of serum concentrations within the therapeutic range (PB  $> 20$  mg/L, KBr  $> 1,000$  mg/L) and/or treatment with adequate dosages (imepitoin 20–30 mg/kg BID; LEV, 15–20 mg/kg TID) unless these were not tolerated. Study participation was denied for the following criteria: dogs younger than 1 year or older than 12 years of age, dogs with post-traumatic epilepsy, ASMs or their dosages modified in the 2 months preceding patient enrolment, dogs treated with immunosuppressants or anti-inflammatory drugs, or in case of any other concurrent relevant metabolic, endocrine, neoplastic, immune, or cardiac disease. Four months (112 days) were selected as the baseline period to provide information on a minimum of three seizure cycles in dogs with monthly seizures. Baseline seizure data were collected from an online questionnaire and written seizure logs provided by the dog owners. Only GTC seizures with and without focal onset were considered. Cluster seizures and status epilepticus were identified as previously described (27). The following baseline parameters were calculated: longest interseizure interval during baseline (T1), and monthly seizure frequency (MSF) during baseline. For T1, the longest seizure-free period between two GTC seizures during baseline was extracted from written seizure logs. For MSF, GTC seizure counts during the 112 days baseline period were divided by four (28 days/month), and each GTC seizure of a cluster event was counted. Furthermore, monthly seizure day frequency (MSDF) and cluster day frequency (MCDF) were calculated to compare baseline characteristics between treatment groups. Owners provided details regarding seizure onset and semiology, triggers, prodromal signs, duration of seizures, postictal signs, and suspicious focal seizure signs. Owners were asked to assign numerical scores for seizure severity (score 1–5; 1 mild, 5 severe), quality of life of their dogs (0–10; 0, poor; 10, excellent), behavioral changes (playfulness, activity level, 0–10; 0, very low; 10, excellent), and observations on possible side effects of ASMs (weakness, ataxia, disorientation, sedation, restlessness, and increased appetite; 0–10; 0, none; 10, severe). Owners were also asked to provide home videos if severe side effects were reported.

**TABLE 1** | Matching criteria.

Prioritization	Definition of criteria	Subgroup
C1	Longest interval between two seizure days during 4 months baseline period (T1)	S1: $\leq 14$ days S2: $> 14$ days
C2	Monthly seizure day frequency (MSDF)	S1: $> 2$ S2: $\leq 2$
C3	Cluster seizures	S1: yes S2: no
C4	Age at onset of epilepsy	S1: $\leq 2$ years of age S2: $> 2$ years of age
C5	Predisposed breed	S1: yes S2: no

Matching criteria were defined according to potential impact on study outcome with C1 being most and C5 being least influencing. Matched pair partners had to agree in  $\geq 3$  criteria subgroups in ascending order. C, criterion; S, subgroup.

## Treatment

Dogs were assigned to either PGB add-on treatment (PGB group) or treatment with increased dosages of LEV add-on treatment (LEV group, only for dogs already treated with LEV). Allocation to treatment groups followed a stratified randomization approach. Matching criteria aimed to establish pairs of dogs with similar disease severity and characteristics (Table 1). Dogs were randomized to treatment groups (<https://www.random.org>) if there was no matching partner available. Dogs in the PGB group received add-on treatment with PGB 4 mg/kg BID. PGB was supplied in different tablet sizes, e.g., 100, 75, 50, and 25 mg, which could be divided into halves (PregaTab<sup>®</sup>, Neuraxpharm, Germany). In order to avoid excessive sedation, the starting dose was 1 mg/kg BID, the dosage was increased every 4th day by 1 mg/kg BID until the target dose of 4 mg/kg BID was reached resulting in a 2-week titration phase. For dogs in the LEV group, the baseline dosage of LEV add-on treatment given TID was increased by 30% without a change in brand or manufacturer, and a 1-week titration phase was considered. There was no change in emergency treatment protocols. Dog owners were able to leave the study after the 3rd GTC seizure day during the treatment phase (individual endpoint) if there was no relevant short-term effect, which was defined as  $\geq 1.5$ -fold extension of the longest interseizure interval of the 4-month baseline period (T1). Seizures during the titration phase were not counted. Study exit was also offered if status epilepticus or severe side effects occurred.

## Voluntary Study Extension

Owners were offered to extend study participation beyond the individual endpoint (3rd GTC seizure day) and remain in the study for up to 6 months or even longer. In case of treatment failure, owners in the PGB group were offered to increase the daily PGB dose and apply PGB add-on treatment TID. Likewise, in the LEV group, owners were offered to increase the dose of LEV TID add-on treatment by another 30%.

## Evaluation of Efficacy

Only GTC seizures and the longest interseizure interval during the treatment phase (longest ISI) were considered. Treatment

success was defined as seizure freedom or three-fold extension of the longest baseline interseizure interval (longest ISI  $\geq 3$  T1; minimum 3 months) (4, 5, 28). Furthermore, time (days) to the 3rd seizure day in the treatment phase was calculated as an additional outcome parameter for all dogs (14, 29–32). For the dogs, which remained in the study for  $\geq 56$  days, mean MSF was calculated for the first 56 days of the treatment phase and compared to the 4-month baseline period. Drug retention rates 6 months after treatment initiation and long-term follow-up data were obtained from all dogs.

## Statistical Analysis

The sample size was calculated taking an alpha error probability of  $p < 0.05$ , a power  $> 80\%$ , and a postulated large effect (Cohen's  $d$  0.8) as a basis. Power-based sample size calculation resulted in a minimum of 12 dogs in each treatment arm using a stratified matched pair design. The generalized mixed linear model was used to compare the PGB group to the LEV group. The matched pairs were defined as subjects and the grouping variable as the repeated measure and fixed effect. The individual dogs were added as a random effect. Depending on the kind of target variable, the target distribution was defined as normal distributed (tested by visualization of Q-Q plots and the Kolmogorov–Smirnov test), gamma distributed with log link, or binomial. In the case of a multinomial target variable (scores), we used the generalized linear model without considering the random effect of the individual dogs. The reason is the technical restrictions of SPSS in the case of multinomial data. Correlations between drug serum concentrations and extension of the interseizure interval were assessed for both treatment groups by calculating the correlation coefficient Spearman's rho. Time to the 3rd GTC seizure day was evaluated with Kaplan–Meier curves and log-rank test (bivariate) and Cox regression analysis in a multivariate setting. Changes in MSF compared to baseline were only assessed for dogs with  $\geq 56$  days of study participation. The analysis was performed by using the statistical software package SPSS 28.0.1.0 (IBM, Ehningen, Germany).

## RESULTS

### Study Population

In total, 142 dogs were screened for eligibility and 26 dogs (18 male, eight female; mean age 5.5 years, range 1.9–11.3) with idiopathic epilepsy were enrolled in the study (Table 2; Supplementary Table S1). Breeds were as follows: mixed breed (10 dogs), Australian Shepherd (two dogs), Golden Retriever (two dogs), Beagle, Border Terrier, Boxer, Cane Corso Italiano, Elo, Labrador Retriever, Magyar Vizsla, Old German Shepherd, Old English Bulldog, Rhodesian Ridgeback (wild-type JME gene variant *DIRAS1*), Siberian Husky, and White German Shepherd (one dog each). Age at seizure onset was 2.3 years (mean; range 8 months–4.8 years). All dogs experienced generalized seizures with or without a focal onset; all dogs had a history of cluster seizures (24 dogs during a 4-month baseline period, 2 dogs before baseline). The focal onset of generalized seizures was suspected in 46.2% of the dogs (12/26), and this was the predominant seizure type in 26.9% of the dogs (7/26).

**TABLE 2 |** Baseline characteristics of enrolled dogs with drug-resistant idiopathic epilepsy.

Parameter	All dogs n = 26	Pregabalin n = 14	Levetiracetam n = 12	p-value
Predisposed breed	15 dogs (58%)	9 dogs (64%)	6 dogs (50%)	0.805
Body weight, mean (range)	29.5 kg (9–50)	29.2 kg (9–50)	29.8 kg (20–38)	0.932
Sex	18 males (69%)	9 male (64%)	9 male (75%)	1.000
Age at onset of IE	2.3 y (0.7–4.8)	2.2 y (0.7–4.8)	2.5 y (0.9–4.6)	0.599
Age at study inclusion	5.5 y (1.9–11.3)	4.8 y (1.9–9.6)	6.1 y (4.0–11.3)	0.367
GTC seizures	26 (100%)	14 (100%)	12 (100%)	1.000
- frequent focal onset	5 (19.2%)	2 (14.3%)	3 (25.0%)	1.000
- rare focal onset	7 (26.9%)	4 (28.6%)	3 (25.0%)	1.000
Susp. focal seizure signs	16 (61.5%)	8 (57.1%)	8 (66.7%)	1.000
T1, mean (range)	26.0 d (6–39)	26.4 d (10–38)	25.5 d (6–39)	0.847
MSF, mean (range)	4.0 (1.3–9.8)	4.0 (1.3–9.8)	3.9 (1.5–9.5)	0.923
MSDF, mean (range)	2.6 (1.0–9.3)	2.6 (1.0–4.3)	2.5 (1.0–9.3)	0.872
MCDF, mean (range)	1.0 (0.3–3.5)	1.1 (0.3–3.5)	0.9 (0.0–2.3)	0.607
Duration of postictal signs, mean (range)	38 min (0.5–120)	42 min (5–90)	35 min (0.5–120)	0.746
Seizure severity score, mean (range 1–5)	3.7 (2–5)	3.8 (3–5)	3.6 (2–5)	0.713
Quality of life score, mean (range 1–10)	6.6 (2–10)	6.4 (2–10)	6.7 (3.5–9)	0.876
<b>Baseline treatment</b>				
PB concentration, mean	26.6 mg/l	27.2 mg/l	25.9 mg/l	0.576
KBr concentration, mean	1,493.3 mg/l	1,503.8 mg/l	1,482.8 mg/l	0.950
No. ASMs, mean (range)	2.5 (1–3)	2.2 (1–3)	2.8 (1–3)	0.077
- phenobarbital	24 dogs	14 dogs	10 dogs	
- potassium bromide	17 dogs	11 dogs	6 dogs	
- levetiracetam	17 dogs	5 dogs	12 dogs	
- pregabalin	4 dogs	0 dogs	4 dogs	
- other (topiramate, gabapentin, amantadine)	3 dogs	1 dog	2 dogs	
Levetiracetam pulse therapy	15 dogs (57.7%)	8 dogs (57.1%)	7 dogs (58.3%)	1.000

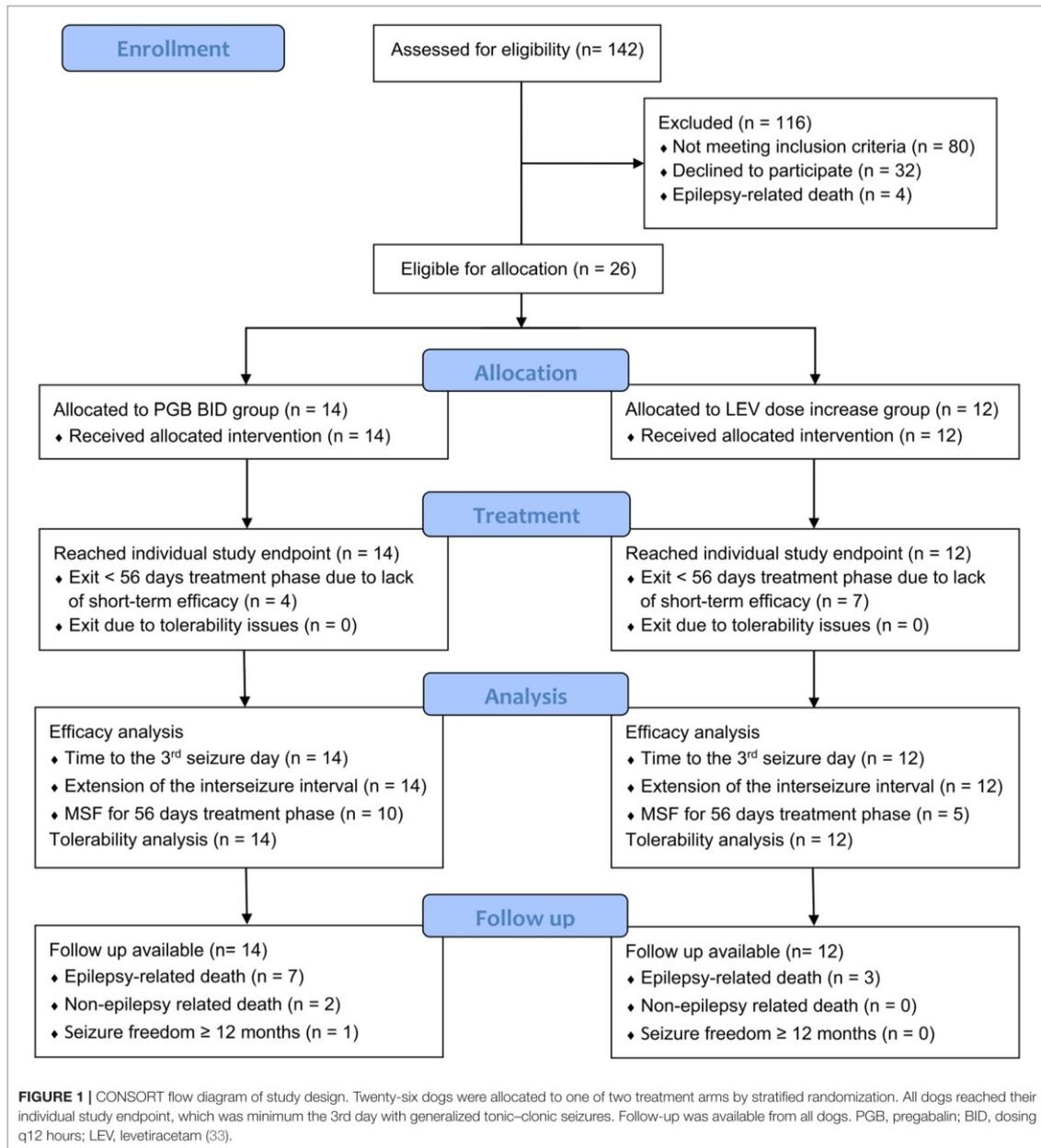
IE, idiopathic epilepsy; d, days; y, years; min, minutes; T1, longest interseizure interval during 4 months baseline period (days); MSF, monthly seizure frequency; MSDF, monthly seizure day frequency; MCDF, monthly cluster day frequency; GTC, generalized tonic-clonic; PB, phenobarbital; KBr, potassium bromide; No., number; ASM, antiseizure medication.

Additional episodes suspicious for focal epileptic seizures (e.g., twitches and jerks) occurred in 61.5% (16/26) of dogs. Diagnosis of idiopathic epilepsy was supported by unremarkable brain imaging and CSF analysis in 11 dogs (eight MRI, two CT) and unremarkable brain imaging only in three more dogs (two MRI, one CT). EEG was performed on three dogs. Dogs in the PGB and LEV groups did not differ regarding seizure frequency, seizure day frequency, cluster seizures, drug serum concentrations (PB and KBr), and other parameters ( $p < 0.05$ ; **Table 2**). All dogs had minimum two failed adequate ASM trials. At study inclusion, 13 dogs were treated with two ASMs, seven dogs with three ASMs, four dogs with four ASMs, and two dogs with one ASM. Detailed information on the current and previous ASMs is provided in **Supplementary Table S1** for each dog. All dogs were treated with PB and KBr at study inclusion or before, except four dogs (one PGB, three LEV), which had yet not received KBr due to lack of drug supply in 2020/2021. Thirteen dogs were previously treated with imepitoin, but treatment was discontinued due to lack of efficacy in twelve dogs and side effects in one dog. Thirteen dogs had yet not received imepitoin because of a history of cluster seizures.

In the LEV group, the mean dose of LEV at study inclusion was 23.8 mg/kg TID (range 17.2–37.8 mg/kg), which had been provided for a mean of 8.3 months. The mean baseline LEV serum concentration was 10.6 mg/L (0–27.6 mg/L, therapeutic range 10–40 mg/L; MVZ Labor Krone GmbH; Bad Salzflun, Germany), whereas 50% of dogs had serum concentrations below the therapeutic range for humans. Behavioral changes and side effects of ASMs were commonly reported in both groups (**Supplementary Table S2**).

### Treatment Phase

All 26 dogs completed the titration phase and entered the treatment phase: 14 in the PGB group and 12 in the LEV group (**Figure 1**). Mean PGB dosage was 3.96 mg/kg BID (3.66–4.10 mg/kg). Dosage of LEV add-on treatment was increased from 30.4% (mean, range 25–34%) to 31.1 mg/kg TID (mean; range 23.0–50.3 mg/kg). All dogs were treated according to the study protocol until the 3rd day with generalized epileptic seizures or longer (**Figure 2**). The owners of 16 dogs (nine PGB and seven LEV) decided to extend the treatment phase beyond the 3rd GTC seizure day. Overall, dogs from the PGB group participated in the BID treatment phase of the study between 9 and 205

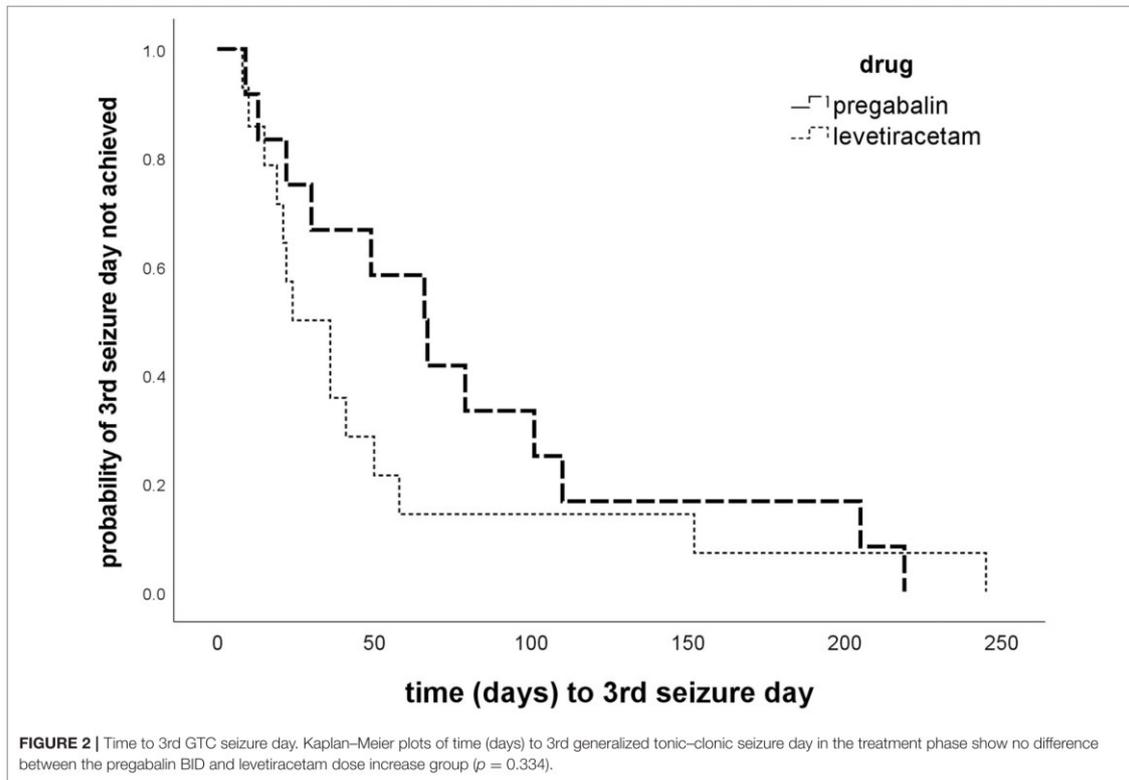


days (median 80; mean 97 days), and dogs from the LEV group between 22 and 245 days (median 49; mean 74 days).

**Efficacy**

Overall success rates were low with no obvious difference in treatment success between the two treatment strategies (14.3

vs. 8.3%;  $p > 0.05$ ). There was also no significant difference between the two treatment groups in time to the 3<sup>rd</sup> GTC seizure day ( $p = 0.334$ ; **Figure 2**), duration of study participation, and proportions of dogs with  $\geq 50\%$  decrease in MSF in the first 56 treatment days (**Table 3**). The 3<sup>rd</sup> GTC seizure day occurred within 3 months in 77% of the dogs (20/26; 10 PGB, 10 LEV),



between 3 and 6 months in 11.5% (3/26; 2 PGB, 1 LEV), and after 6 months of treatment in another 11.5% (3/26; 2 PGB, 1 LEV; **Figure 2**). The interseizure interval increased 1.61-fold (mean) in the PGB group and 1.49-fold in the LEV group ( $p = 0.681$ ) compared to baseline (**Table 3**).

**Pregabalin group ( $n = 14$ ):** Two dogs (14.3%; 2/14) achieved treatment success with a 3.3-fold and 6.4-fold extension of T1 corresponding to seizure-free intervals of 122 and 180 days (longest ISI). Time to the 3rd GTC seizure day was 205 and 219 days, respectively. Both dogs had GTC seizures with suspected focal onset (one rare motor, one frequent autonomic). In one of these dogs, bromide concentration increased from 1,075.0 mg/L at baseline to 1,779.0 mg/L at study completion, presumably after a change in diet due to a suspected allergic food reaction. All dogs but one achieved PGB serum concentrations within the human therapeutic range of the laboratory (2–5 mg/L; MVZ Labor Krone GmbH). Mean PGB serum concentration was 3.8 mg/L (range 1.4–7.8 mg/L; 14 dogs). There was a moderate positive correlation ( $\rho = 0.515$ ,  $p = 0.060$ ) between PGB serum concentration and extension of the interseizure interval. Mean PGB serum concentration was 5.2 mg/L in the two dogs with treatment success compared to 3.6 mg/L ( $\pm 1.76$  SD;  $p = 0.144$ ) in the other dogs. MSF, MSDF, and MCDF during baseline were negatively correlated with extension of the interseizure interval and time to

the 3rd GTC seizure day ( $p < 0.05$ ). Owners of four dogs (28.6%; 4/14) chose to leave the study before 56 days of treatment due to a perceived lack of short-term efficacy. Ten dogs adhered to the study protocol for  $\geq 56$  days. Of these, five dogs (5/14; 37.5%) experienced  $\geq 50\%$  decrease in MSF during the first 56 days of treatment when compared to baseline (4 months) but a decrease in MSF was only maintained in 21.4% (3 dogs) after 3 months and 14.3% (two dogs) after 6 months of treatment, respectively. The 6-month drug retention rate was 43% (6/14) in the PGB group.

**Levetiracetam group ( $n = 12$ ):** One dog (8.3%) achieved treatment success with an 8.7-fold extension of T1 corresponding to seizure-free intervals of 218 days (longest ISI). The time to the 3rd GTC seizure day was 245 days in this dog. This dog had GTC seizures with rare focal onset with motor signs. LEV serum concentration was 11.6 mg/L in the dog with treatment success. Considering all dogs, the mean LEV serum concentration was 15.5 mg/L (5.5–52.2 mg/L; 10 dogs). Four dogs failed to achieve LEV serum concentrations within the human therapeutic range (10–40 mg/L; MVZ Labor Krone GmbH; Germany). Serum concentrations were unavailable from two other dogs, which died unexpectedly due to status epilepticus. There was no correlation between LEV serum concentration and extension of the interseizure interval ( $p = 0.173$ ). Duration of postictal signs was negatively correlated with extension of the interseizure

**TABLE 3 |** Comparative evaluation of efficacy and tolerability of pregabalin add-on vs. dose increase in levetiracetam add-on treatment.

All dogs (n = 26)	Pregabalin BID	Levetiracetam	p-value
	n = 14	n = 12	
Dogs with treatment success (longest ISI ≥ 3 T1)	2 (14.3%)	1 (8.3%)	1.000
Longest ISI (treatment phase), mean (median)	44.8 d (29.5)	36.7 d (15)	0.527
Extension of the interseizure interval, mean	1.61 T1	1.49 T1	0.681
Time to 3rd seizure day, mean (median)	75 d (62)	55 d (30)	0.500
Dogs exiting study <56 days of treatment	4 (28.6%)	7 (58.3%)	0.233
<b>Only dogs which participated ≥ 56 days</b>	<b>n = 10</b>	<b>n = 5</b>	0.233
MSF 56 days treatment, mean (median)	2.4 (1.5)	2.6 (1.5)	0.841
MSF baseline, mean	3.4	5.5	0.145
% change in MSF, mean	-29.9%	-52.7%*	0.898
≥50% decrease in MSF	5 dogs (35.7%#)	2 dogs (16.7%#)	1.000
Cease of cluster seizures for ≥6 months	2 dogs (14.3%#)	1 dogs (8.3%#)	1.000
<b>Other parameters (all dogs)</b>	<b>n = 14</b>	<b>n = 12</b>	
Study participation, mean (median)	97 d (80)	74 d (49)	0.323
Duration of postictal signs, mean (range)	25 min (0.5–80)	22 min (10–45)	0.768
Seizure severity score, mean (range 1–5)	3.6	3.3	0.652
Suspicious focal seizure signs, no. dogs	6 (42.9%)	7 (58.3%)	0.515
Body weight at study completion, mean (range)	29.3 kg (9–48)	30.2 kg (19–38)	0.966
PB serum concentration, mean (% change)	25.9 mg/l (-4.8%)	24.9 mg/l (-3.9%)	0.721
KBr serum concentration, mean (% change)	1,541.1 mg/l (-2.4%)	1,873.2 mg/l (+26.3%)	0.414
Dogs with drug adaption because of side effects	5 (35.7%)	2 (16.7%)	1.000
Quality of life score, mean (range 0–10)	7.3 (2–10)	6.3 (0–9.5)	0.383
% change in quality of life score, mean	+12.8%	-6.3%	0.243

Longest ISI, longest interseizure interval during treatment phase; T1, longest interseizure interval during 4 months baseline; d, days; y, years; min, minutes; MSF, monthly seizure frequency.  
 \*The decrease of MSF in the levetiracetam group is biased by one dog with high cluster seizure burden during baseline and no cluster seizures during treatment phase.  
 #Intention-to-treat analysis, percentages were calculated considering all dogs within the group (14 pregabalin BID, 12 levetiracetam).

interval ( $p = 0.027$ ), and KBr serum concentration was positively correlated with time to the 3rd GTC seizure day (0.05). Owners of seven dogs (58.3%; 7/12) chose to leave the study before 56 days of treatment due to a lack of perceived short-term efficacy of the treatment strategy. Five dogs adhered to the study protocol for ≥56 days. From these, two dogs experienced a ≥50% decrease in MSF compared to baseline in the first 56 days (2/12; 16.7%), but after 6 months of treatment, a decrease in MSF was only maintained in one dog (8.3%; 1/12). The 6 months drug retention rate was 25% (3/12) in the LEV group.

Effect on cluster seizures and focal seizures: cluster seizures stopped for ≥6 months in the three dogs with treatment success (11.5%; 3/26). Cluster seizures were the reason for study exit after the 3rd GTC day (early individual study endpoint) in two dogs from the PGB group and four dogs from the LEV group. Owners reported that twitches and jerks resembling focal motor seizures disappeared in three dogs from the PGB group and three dogs from the LEV group. One dog from the PGB group and two dogs from the LEV group newly developed signs resembling focal motor seizures.

**Tolerability**

Side effects of the add-on treatment were more frequently reported when PGB was added to the treatment regimen. For the PGB group, mild-to-moderate increase in sedation (seven dogs),

weakness (seven dogs), ataxia (six dogs), disorientation scores (five dogs), increased water uptake (three dogs), and flatulence (one dog) were reported. For the LEV group, an increase in ataxia (three dogs), disorientation (two dogs), restlessness scores (two dogs), vomiting (one dog), and flatulence (one dog) were reported. Dogs in the PGB group showed a significant increase in sedation score compared to baseline ( $p = 0.011$ ) and to dogs in the LEV group ( $p = 0.041$ ) (Supplementary Table S2). If necessary, side effects were managed with a stepwise 25% dosage decrease of PGB (two dogs, PGB group) or one baseline drug (three dogs, PGB group; two dogs, LEV group). No severe adverse events occurred and no relevant changes in laboratory parameters were observed.

**Follow-Up**

Five dogs, which had failed to respond to PGB BID, entered treatment with PGB TID for 37–92 days (range; mean 68 days). Three of these five dogs required a subsequent decrease in PGB dose due to weakness and sedation. Yet, the mean PGB serum concentration increased from 2.9 to 4.6 mg/L in four dogs (unavailable from 1 dog). From the LEV group, two dogs entered treatment with a further increase in LEV dose by another 25% for 27 and 94 days, respectively. No further relevant extension of the interseizure interval or decrease in MSF compared to baseline was observed in either group.

Follow-up information was available for all dogs (**Supplementary Table S1**). PGB group: one of the two dogs with treatment success maintained a sustained decrease in seizures for 10 months without any other changes in ASMs or diet, but then relapsed with monthly single seizures and later on also cluster seizures. The other dog experienced 6 months of sustained seizure freedom, but then had a sudden drastic increase in seizure frequency with weekly seizures and was euthanized in status epilepticus 4 months later. One dog, which had not been treated with KBr yet due to lack of drug supply, was started on KBr despite a previous episode of pancreatitis, and PGB was tapered. This dog experienced one more episode of pancreatitis but thereafter remained seizure-free for 15 months until now. One dog became seizure-free after a change to a different commercial pet food diet without any further alteration of ASMs but then was euthanized 15 months after study completion due to a reason unrelated to epilepsy. One dog with  $\geq 50\%$  reduction in MSF in the first 56 days of PGB treatment died due to cluster seizures on day 60. LEV group: the dog with treatment success in the LEV group relapsed to monthly seizures after 218 seizure-free days, but with less severe and less frequent cluster seizures. One dog, which had not been treated with KBr yet due to lack of drug supply, was started on KBr despite a history of gastrointestinal disease and pancreatitis and thereafter experienced a seizure-free period of 6 months, then seizures recurred, but with  $\geq 50\%$  decrease in the frequency compared to study period. One dog with  $\geq 50\%$  reduction in MSF in the first 56 days died on the third seizure day (day 152).

In summary, at the time of writing, 10 dogs, seven dogs from the PGB group, and three dogs from the LEV group knowingly died or were euthanized due to their epileptic seizures. Two dogs from the PGB group were euthanized due to reasons unrelated to epileptic seizures. One dog in the PGB group became seizure-free  $> 12$  months and one dog in the LEV group had a significant reduction in seizures after the start with KBr. Seizures continued in the other 12 dogs despite continued treatment with ASMs.

## DISCUSSION

Drug-resistance is a serious problem in dogs with idiopathic epilepsy. In this prospective treatment trial, we compared two treatment strategies, PGB add-on treatment with 4 mg/kg BID and a 30% increase in LEV add-on treatment in dogs with drug-resistant epilepsy. The study population was dogs with idiopathic epilepsy and frequent monthly seizures despite adequate treatment with licensed ASMs. All dogs had a history of cluster seizures.

Both drugs have different mechanisms of action than licensed veterinary drugs, which all modulate GABAergic mechanisms. PGB's major mechanism of action is the modulation of excitatory neurotransmitter release *via* binding to the alpha-2-delta subunit of neuronal voltage-gated calcium channels (34–41). LEV binds to the synaptic vesicle protein SV2A also modulating neurotransmitter release (42, 43). In a previous pilot study, PGB resulted in a favorable response in drug-resistant canine epilepsy and was well-tolerated (21). Furthermore, pharmacokinetic data

in dogs suggest that therapeutic drug concentrations may be achieved if given BID (22), a fact that could significantly enhance owner compliance. A dose increase in LEV add-on treatment was chosen since the IVETF and ACVIM consensus guidelines advise to increase the LEV dosage or application interval in case of treatment failure with concurrent treatment with PB (5, 23).

Overall success rates were low with both strategies in this drug-resistant population. Threefold extension of the interseizure interval and a seizure-free period  $\geq 3$  months occurred only in 14.3% (two dogs) and 8.7% (one dog) in the PGB and LEV groups, respectively. Treatment success lasted 6, 10 (PGB), and 8 months (LEV) in these dogs; thereafter, monthly seizures reoccurred while ASM treatment was not changed. In one dog from the PGB group, treatment success was questionable because bromide serum concentration increased considerably during the study after a change in diet, presumably due to decreased chloride content in the new diet. Tubular reabsorption of bromide competes with chloride; thus, a diet low in chloride may lead to an increase in bromide serum concentrations. This observation underlines the need for long-term follow-up and strict control of diet and drug concentrations when conducting clinical studies on drug-resistant epilepsy. Results and low-response rates could also be attributed to long-term fluctuations and the waxing and waning patterns of seizure occurrence in canine epilepsy (44, 45). Placebo rates as high as 30% were described in other studies previously and may also be relevant for the interpretation of head-to-head trials (44). Nevertheless, the present study protocol and outcome parameters, i.e., minimum of 3-fold extension of the longest baseline interseizure interval appear less sensitive to placebo and regression to the mean effects.

Comparing our results with those of Dewey et al. (21) is challenging due to the different types of analysis and primary outcome parameters. Dewey et al. (21) treated a similar cohort of dogs with idiopathic epilepsy, which was pharmaco-resistant to PB or KBr and had similar seizure frequencies (MSF 4.2 vs. 3.8 in this study), with PGB TID as an add-on medication. The authors reported 7/11 dogs (63.6%) with  $\geq 50\%$  decrease in MSF within the first 3 months of treatment and a mean reduction in MSF of 57% in nine dogs. Defining responders by a  $\geq 50\%$  decrease in seizure frequency may be more prone to variations and a placebo effect than the 3-fold extension of the interseizure interval [as shown in a previous study from our group investigating imepitoin in a placebo-controlled trial in head tremor, (46)]. It should be noted that long-term follow-up was not evaluated in the study by Dewey et al. (21), whereas our follow-up data showed that responder rates with  $\geq 50\%$  decrease in MSF rapidly declined. Furthermore, we failed to observe an additional positive effect on seizure frequency or interseizure intervals in five dogs that underwent dose escalation with PGB TID dosing.

There are several possibilities for the lack of efficacy of PGB BID application in this cohort: insufficient drug serum concentrations, restriction of the efficacy of PGB to focal-onset seizures, or changes in target structures and seizure propagating mechanisms in dogs with chronic epilepsy. PGB 4 mg/kg BID led to serum concentrations within the human therapeutic range in all but one dog. In this regard, it should be mentioned

that previously reported mean PGB serum concentrations were higher (21) (6.8 mg/L) than in the present investigation with BID (3.8 mg/L) or TID (4.6 mg/L) application of respective dosages. A linear relationship between PGB dose and serum concentration, and PGB dose and treatment efficacy exists in humans for the treatment of focal-onset seizures (47–50). In line with these observations in human medicine, there was a trend toward a moderate positive correlation between PGB drug serum concentration and extension of the longest ISI in our cohort of dogs ( $\rho = 0.515, p = 0.060$ ).

Pregabalin is only licensed for adjunctive therapy of focal and focal-onset seizures evolving into bilateral tonic-clonic seizures in humans besides neuropathic pain and generalized anxiety disorder (51). In this aspect, anti-seizure efficacy for focal and focal-onset seizures has been well-documented with  $\geq 50\%$  seizure reduction in  $>40\%$  of human patients (18, 49, 50, 52). Recent investigations in children and adults failed to demonstrate a significant effect of PGB on generalized-onset tonic-clonic seizures compared to placebo (53). In dogs with idiopathic epilepsy, the most frequent seizure type is “focal epileptic seizure” evolving into generalized epileptic seizures (27), which is the equivalent of “focal to bilateral tonic-clonic seizure” in humans (54). Classification of epilepsies by predominant seizure types in dogs analogous to human medicine faces specific challenges, relying on owner observations, difficulties to recognize non-motor signs at seizure onset, and dependence on the interpretation of the investigator without routine support by electroencephalography. Focal epileptic seizure onset was suspected in 46.2% (12/26; six PGB; six LEV) of dogs in the study and was the predominant seizure type in 26.9% (7/26; 4 PGB; 3 LEV). The two dogs with treatment success in the PGB group had suspected focal-onset seizures (one rare motor, one frequent autonomic).

Treatment with increased dosages of LEV add-on treatment is a popular treatment strategy in canine drug-resistant epilepsy and aims at overcoming tolerance issues. In our study, only one dog showed treatment success indicating poor efficacy of this treatment strategy in our cohort of dogs. However, it should be considered that the recruitment process of our study may have already been selected for LEV non-responders. Thus, treatment failure could result from genetic or molecular factors of these dogs' epilepsy not being responsive to LEV's mechanism of action (55). Alternatively, a honeymoon effect may have occurred, i.e., a decrease or loss of efficacy of LEV when used chronically as previously described (55–58). Decrease or lack of efficacy could be related to functional tolerance issues, i.e., pharmacodynamic tolerance due to reduced effects at target structures, or pharmacokinetic tolerance due to increased metabolism of LEV, especially when used as an add-on to PB. The 30% dosage increase of LEV failed to achieve drug concentrations within the human therapeutic range in four dogs in this study. Therefore, the LEV dosage increase of 30% in our study might have been insufficient to achieve further treatment effect. In this context, it should be noted that serum concentrations as a guide for LEV add-on treatment are still controversial due to an equivocal relationship between efficacy and drug serum concentrations in humans (23, 59, 60). So

far, there is no established therapeutic range for LEV serum concentrations in dogs. Nevertheless, there are concerns that LEV serum concentrations might decrease and be too low with time and when concurrent treatment with PB is applied (24). Measurement of LEV serum concentrations could at least ascertain that drug concentrations within the human therapeutic range are achieved (5, 23). A strategy with continued add-on treatment with LEV at increased dosages may be inappropriate to overcome tolerance issues. Considering previously published results (57), LEV pulse therapy might be the preferred therapeutic strategy for dogs with cluster seizures to address drug tolerance issues and avoid a honeymoon effect (57).

The study protocol allowed for an individual early study end if no relevant short-term success was obtained, with the endpoint being the 3rd GTC seizure day during the treatment phase. This avoided prolonged adherence to a presumably ineffective treatment protocol and aimed at increasing owner compliance. It may be of interest that most dogs remained in the study beyond this early individual endpoint. But finally, five dogs in the PGB and seven dogs in the LEV group exited the study before 56 days of treatment due to persistent GTC seizures. For future studies, a later individual study endpoint, e.g., time to the 4th or 5th seizure day could be discussed (4, 31, 32). Since the current study protocol was unintentionally selected for short-term treatment success, disease modifying effects might have been missed, and the antiseizure effects of these therapeutic strategies were underestimated. On the other hand, short-term treatment success correlated with long-term treatment success in the case of imepitoin (8). In general, longer treatment periods with a supposedly ineffective ASM may also result in higher drop-out rates or lower owner compliance including failure to record seizures precisely and thus contributing to a placebo effect from the inclusion of pseudo-responders. Furthermore, the inclusion of all dogs that entered the treatment protocol into the final analysis (an intention-to-treat analysis) avoids reporting false high efficacy rates, which may occur if only dogs improving during the therapeutic intervention are analyzed. We, therefore, suggest that our results and this treatment protocol reflect a real-life situation.

The dogs in this study represent canine patients in veterinary practice with a need for treatment strategies beyond the drugs licensed for use in dogs with idiopathic epilepsy (9). In humans, older studies reported a chance of  $\geq 50\%$  decrease in seizure frequency in 19–29% of patients after two previously failed ASM trials (61, 62). Newer studies applying the current International League Against Epilepsy definitions of seizure freedom report that 4.4–27% may become seizure-free with the 3rd ASM (28, 63–66). The short-term response rates in our study are in line with these assumptions; however, observations on long-term outcomes revealed recurrence of monthly seizures after 6–10 months.

There were multiple limitations to the study. Only 50% of the dogs had diagnostic imaging of the brain performed; thus, subtle structural brain lesions contributing to drug-resistance may have been overlooked. Dogs neither were primarily randomized to the study groups nor were the investigators blinded. However, in randomized trials, a very high number of participants is

warranted to assure equal groups, which is addressed by the matched pair design of the study.

The strict inclusion criteria selected for a rather chronic, difficult-to-treat group of dogs with a high seizure burden. This is also reflected in the fact that all participating dogs suffered from cluster seizures although this was not an inclusion criterion. It remains undefined whether the response rates of the study would have been higher in a less severely affected population of dogs with idiopathic epilepsy.

The long baseline period of 4 months aimed to compensate for variations in seizure frequencies; however, it is still possible that dogs were enrolled at a state of disease progression or natural fluctuation of disease (4, 44, 45). Furthermore, in the PGB group, side effects made drug adaptations necessary in a considerable proportion of dogs (35.7%; three baseline drugs, two PGB dose, **Supplementary Table S1**). These adaptations of the baseline ASMs reflect daily clinical practice but may have led to some decrease in the antiseizure efficacy of the baseline drug, which had to be compensated by the PGB add-on therapy.

In conclusion, this study design with an early individual study endpoint was associated with high compliance of dog owners and enabled analysis of all study participants. The overall low success rates with both treatment strategies likely represent a real-life situation in canine drug-resistant idiopathic epilepsy in daily veterinary practice. The occurrence of epilepsy-related deaths, even in dogs with a favorable response, prompts the need for investigation of better pharmacologic and non-pharmacologic treatment strategies in dogs with drug-resistant idiopathic epilepsy. Future studies in PGB treatment may imply dose escalations guided by drug serum concentrations.

## DATA AVAILABILITY STATEMENT

The original contributions presented in the study are included in the article/**Supplementary Material**, further inquiries can be directed to the corresponding author/s.

## REFERENCES

- Heske L, Nødtvedt A, Jäderlund KH, Berendt M, Egenvall A. A cohort study of epilepsy among 665,000 insured dogs: Incidence, mortality and survival after diagnosis. *Vet J.* (2014) 202:471–6. doi: 10.1016/j.tvjl.2014.09.023
- Kearsley-Fleet L, O'Neill DG, Volk HA, Church DB, Brodbelt DC. Prevalence and risk factors for canine epilepsy of unknown origin in the UK. *Vet Record.* (2013) 172:338. doi: 10.1136/vr.101133
- Packer RMA, Shihab NK, Torres BBJ, Volk HA. Clinical risk factors associated with anti-epileptic drug responsiveness in canine epilepsy. *PLoS ONE.* (2014) 9:e106026. doi: 10.1371/journal.pone.0106026
- Potschka H, Fischer A, Löscher W, Patterson N, Bhatti S, Berendt M, et al. International veterinary epilepsy task force consensus proposal: outcome of therapeutic interventions in canine and feline epilepsy. *BMC Vet Res.* (2015) 11:177. doi: 10.1186/s12917-015-0465-y
- Bhatti SFM, de Risio L, Muñana K, Penderis J, Stein VM, Tipold A, et al. International Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal: medical treatment of canine epilepsy in Europe. *BMC Vet Res.* (2015) 11:176. doi: 10.1186/s12917-015-0464-z
- Nefler J, Rundfeldt C, Löscher W, Kostic D, Keefe T, Tipold A. Clinical evaluation of a combination therapy of imepitoin with phenobarbital in dogs with refractory idiopathic epilepsy. *BMC Vet Res.* (2017) 13:33. doi: 10.1186/s12917-017-0957-z
- Rundfeldt C, Tipold A, Löscher W. Efficacy, safety, and tolerability of imepitoin in dogs with newly diagnosed epilepsy in a randomized controlled clinical study with long-term follow up. *BMC Vet Res.* (2015) 11:228. doi: 10.1186/s12917-015-0548-9
- Gallucci A, Gagliardo T, Menchetti M, Bianchi E, Bucci D, Gandini G. Long-term efficacy of imepitoin in the treatment of naïve dogs affected by idiopathic epilepsy. *Vet Rec.* (2017) 181:144. doi: 10.1136/vr.104187
- Jones GMC, Volk HA, Packer RMA. Research priorities for idiopathic epilepsy in dogs: Viewpoints of owners, general practice veterinarians, and neurology specialists. *J Vet Int Med.* (2021) 35:1466–79. doi: 10.1111/jvim.16144
- Muñana KR, Thomas WB, Inzana KD, Nettifee-Osborne JA, McLucas KJ, Olby NJ, et al. Evaluation of levetiracetam as adjunctive treatment for refractory canine epilepsy: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *J Vet Int Med.* (2012) 26:341–8. doi: 10.1111/j.1939-1676.2011.00866.x
- McGrath S, Bartner LR, Rao S, Packer RA, Gustafson DL. Randomized blinded controlled clinical trial to assess the effect of oral cannabidiol

## ETHICS STATEMENT

The animal study was reviewed and approved by Ethics Committee (AZ 168-02-05-2019) of the veterinary faculty of the Ludwig-Maximilians-Universität Munich and conducted in accordance with the German Animal Welfare Act. Written informed consent was obtained from the owners for the participation of their animals in this study.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

AF, FW, KJ, and SK designed the study. SK conducted the experiments and wrote the first draft of the manuscript. TS, GB, SD, HS, and KJ contributed cases and collected data. AF and KJ supervised case collections. SR, AF, and HP provided input into statistics. AF, KJ, and HP reviewed the first draft of the manuscript. All authors provided input into the final version of the manuscript.

## FUNDING

This study was funded by AniCura, 182 32 Danderyd, Sweden, as part of a research fund project from 2019 to 2021. AniCura is an affiliate of Mars Incorporated.

## ACKNOWLEDGMENTS

We thank all referring veterinarians, colleagues, and dog owners for their trust and support. We are especially thankful to the MVZ Labor Krone for the evaluation of drug serum concentrations and to Doris Buchmayer for administrative support.

## SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2022.910038/full#supplementary-material>

- administration in addition to conventional antiepileptic treatment on seizure frequency in dogs with intractable idiopathic epilepsy. *J Am Vet Med Assoc.* (2019) 254:1301–8. doi: 10.2460/javma.254.11.1301
12. Berk BA, Law TH, Packer RMA, Wessmann A, Bathen-Nöthen A, Jokinen TS, et al. A multicenter randomized controlled trial of medium-chain triglyceride dietary supplementation on epilepsy in dogs. *J Vet Int Med.* (2020) 34:1248–59. doi: 10.1111/jvim.15756
  13. Law TH, Davies ESS, Pan Y, Zanghi B, Want E, Volk HA, et al. Randomised trial of a medium-chain TAG diet as treatment for dogs with idiopathic epilepsy. *Br J Nutr.* (2015) 114:1438–47. doi: 10.1017/S000711451500313X
  14. Fureman BE, Friedman D, Baulac M, Glauser T, Moreno J, Dixon-Salazar T, et al. Reducing placebo exposure in trials. *Neurology.* (2017) 89:1507–15. doi: 10.1212/WNL.0000000000004535
  15. Löscher W, Schmidt D. Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: Ways out of the current dilemma. *Epilepsia.* (2011) 52:657–78. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03024.x
  16. Ranjithkumar M, Vijayakumar H, Pothiappan P, Jeyaraja K, Kavitha S. Idiopathic refractory epileptic dogs: Levetiracetam or gabapentin add-on to phenobarbital therapy. *Pharma Innovat J.* (2021) 10:625–7. Available online at: <https://www.thepharmajournal.com/archives/2021/vol10issue7/Part/10-7-14-857.pdf>
  17. Zaccara G, Almas M, Pitman V, Knapp L, Posner H. Efficacy and safety of pregabalin versus levetiracetam as adjunctive therapy in patients with partial seizures: A randomized, double-blind, noninferiority trial. *Epilepsia.* (2014) 55:1048–57. doi: 10.1111/epi.12679
  18. French J, Glue P, Friedman D, Almas M, Yardi N, Knapp L, et al. Adjunctive pregabalin vs gabapentin for focal seizures. *Neurology.* (2016) 87:1242–9. doi: 10.1212/WNL.00000000000003118
  19. Marson A, Burnside G, Appleton R, Smith D, Leach JP, Sills G, et al. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of levetiracetam, zonisamide, or lamotrigine for newly diagnosed focal epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial. *Lancet.* (2021) 397:1363–74. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00247-6
  20. Marson A, Burnside G, Appleton R, Smith D, Leach JP, Sills G, et al. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of valproate versus levetiracetam for newly diagnosed generalised and unclassifiable epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial. *Lancet.* (2021) 397:1375–86. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00246-4
  21. Dewey CW, Cerda-Gonzalez S, Levine JM, Badgley BL, Ducoté JM, Silver GM, et al. Pregabalin as an adjunct to phenobarbital, potassium bromide, or a combination of phenobarbital and potassium bromide for treatment of dogs with suspected idiopathic epilepsy. *J Am Vet Med Assoc.* (2009) 235:1442–9. doi: 10.2460/javma.235.12.1442
  22. Salazar V, Dewey CW, Schwark W, Badgley BL, Gleed RD, Horne W, et al. Pharmacokinetics of single-dose oral pregabalin administration in normal dogs. *Vet Anaesth Analg.* (2009) 36:574–80. doi: 10.1111/j.1467-2995.2009.00486.x
  23. Podell M, Volk HA, Berendt M, Löscher W, Muñana K, Patterson EE, et al. 2015 ACVIM small animal consensus statement on seizure management in dogs. *J Vet Med.* (2016) 30:477–90. doi: 10.1111/jvim.13841
  24. Muñana KR, Nettifee-Osborne JA, Papich MG. Effect of chronic administration of phenobarbital, or bromide, on pharmacokinetics of levetiracetam in dogs with epilepsy. *J Vet Int Med.* (2015) 29:614–9. doi: 10.1111/jvim.12548
  25. Muñana KR, Otamendi AJ, Nettifee JA, Papich MG. Population pharmacokinetics of extended-release levetiracetam in epileptic dogs when administered alone, with phenobarbital or zonisamide. *J Vet Int Med.* (2018) 32:1677–83. doi: 10.1111/jvim.15298
  26. de Riso L, Bhatti S, Muñana K, Penderis J, Stein V, Tipold A, et al. International veterinary epilepsy task force consensus proposal: Diagnostic approach to epilepsy in dogs. *BMC Vet Res.* (2015) 11:148. doi: 10.1186/s12917-015-0462-1
  27. Berendt M, Farquhar RG, Mandigers PJJ, Pakozdy A, Bhatti SFM, de Riso L, et al. International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. *BMC Vet Res.* (2015) 11:182. doi: 10.1186/s12917-015-0461-2
  28. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* (2010) 51:1069–77. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x
  29. Ben-Menachem E, Sander JW, Privitera M, Gilliam F. Measuring outcomes of treatment with antiepileptic drugs in clinical trials. *Epilepsy Behav.* (2010) 18:24–30. doi: 10.1016/j.yebeh.2010.04.001
  30. French JA. Proof of efficacy trials: endpoints. *Epilepsy Res.* (2001) 45:53–6. doi: 10.1016/S0920-1211(01)00216-9
  31. French JA, Gil-Nagel A, Malerba S, Kramer L, Kumar D, Bagiella E. Time to prerandomization monthly seizure count in perampanel trials: a novel epilepsy endpoint. *Neurology.* (2015) 84:2014. doi: 10.1212/WNL.0000000000001585
  32. Sullivan J, Specchio N, Devinsky O, Auvin S, Perry MS, Strzelczyk A, et al. Fenfluramine significantly reduces day-to-day seizure burden by increasing number of seizure-free days and time between seizures in patients with Dravet syndrome: a time-to-event analysis. *Epilepsia.* (2022) 63:130–8. doi: 10.1111/epi.17106
  33. Moher D, Schulz KF, Altman DG for the CONSORT Group. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *The Lancet.* (2001) 357:1191–4. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04337-3
  34. Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia.* (2004) 45:13–8. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.455003.x
  35. Taylor CP, Angelotti T, Fauman E. Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: The calcium channel  $\alpha 2\text{-}\delta$  ( $\alpha 2\text{-}\delta$ ) subunit as a target for antiepileptic drug discovery. *Epilepsy Res.* (2007) 73:137–50. doi: 10.1016/j.eplesyres.2006.09.008
  36. Dooley DJ, Donovan CM, Pugsley TA. Stimulus-dependent modulation of [3H]norepinephrine release from rat neocortical slices by gabapentin and pregabalin. *J Pharmacol Exp Ther.* (2000) 295:1086–93. Available online at: <https://jpet.aspetjournals.org/content/295/3/1086.long>
  37. Dooley DJ, Donovan CM, Meder WP, Whetzel SZ. Preferential action of gabapentin and pregabalin at P/Q-type voltage-sensitive calcium channels: Inhibition of K+-evoked [3H]-norepinephrine release from rat neocortical slices. *Synapse.* (2002) 45:171–90. doi: 10.1002/syn.10094
  38. Quintero JE, Dooley DJ, Pomerleau F, Huettl P, Gerhardt GA. Amperometric measurement of glutamate release modulation by gabapentin and pregabalin in rat neocortical slices: role of voltage-sensitive  $\text{Ca}^{2+}$   $\alpha 2\delta\text{-}1$  subunit. *J Pharmacol Exp Ther.* (2011) 338:240–5. doi: 10.1124/jpet.110.178384
  39. Dooley DJ, Mieske CA, Borosky SA. Inhibition of K+-evoked glutamate release from rat neocortical and hippocampal slices by gabapentin. *Neurosci Lett.* (2000) 280:107–10. doi: 10.1016/S0304-3940(00)00769-2
  40. Brawek B, Löffler M, Dooley DJ, Weyerbrock A, Feuerstein TJ. Differential modulation of K+-evoked 3H- neurotransmitter release from human neocortex by gabapentin and pregabalin. *Nauyny Schmiedebergs Arch Pharmacol.* (2008) 376:301–7. doi: 10.1007/s00210-007-0237-8
  41. Dooley DJ, Taylor CP, Donevan S, Feltner D.  $\text{Ca}^{2+}$  channel  $\alpha 2\delta$  ligands: novel modulators of neurotransmission. *Trends Pharmacol Sci.* (2007) 28:75–82. doi: 10.1016/j.tips.2006.12.006
  42. Lynch BA, Lambeng N, Nock K, Kensel-Hammes P, Bajjalieh SM, Matagne A, et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci USA.* (2004) 101:9861–6. doi: 10.1073/pnas.0308208101
  43. Xu T, Bajjalieh SM. SV2 modulates the size of the readily releasable pool of secretory vesicles. *Nat Cell Biol.* (2001) 3:691–8. doi: 10.1038/35087000
  44. Muñana KR, Zhang D, Patterson EE. Placebo effect in canine epilepsy trials. *J Vet Intern Med.* (2010) 24:166–70. doi: 10.1111/j.1939-1676.2009.0407.x
  45. Fredsø N, Toft N, Sabers A, Berendt M. A prospective observational longitudinal study of new-onset seizures and newly diagnosed epilepsy in dogs. *BMC Vet Res.* (2016) 13:572. doi: 10.1186/s12917-017-0966-y
  46. Schneider N, Potschka H, Reese S, Wielander F, Fischer A. Imepitoin for treatment of idiopathic head tremor syndrome in dogs: a randomized, blinded, placebo-controlled study. *J Vet Int Med.* (2020) 34:2571–81. doi: 10.1111/jvim.15955
  47. May TW, Rambeck B, Neb R, Jürgens U. Serum concentrations of pregabalin in patients with epilepsy: the influence of dose, age, and comedication. *Ther Drug Monit.* (2007) 29:789–94. doi: 10.1097/FTD.0b013e31815d0cd5
  48. Bockbrader HN, Wesche D, Miller R, Chapel S, Janiczek N, Burger P, et al. comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics

- of pregabalin and gabapentin. *Clin Pharmacokinet.* (2010) 49:661–9. doi: 10.2165/11536200-00000000-00000
49. Arroyo S, Anhut H, Kugler AR, Lee CM, Knapp LE, Garofalo EA, et al. Pregabalin add-on treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study in adults with partial seizures. *Epilepsia.* (2004) 45:20–7. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.31203.x
  50. French JA, Kugler AR, Robbins JL, Knapp LE, Garofalo EA. Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. *Neurology.* (2003) 60:1631–7. doi: 10.1212/01.WNL.0000068024.20285.65
  51. European Medicines Agency. *Lyrica : EPAR – Product Information.* (2022). Available online at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lyrica/authorisation-details-section> (accessed March 23, 2022).
  52. Uthman BM, Bazil CW, Beydoun A, Schulze-Bonhage A, Benabou R, Whalen E, et al. Long-term add-on pregabalin treatment in patients with partial-onset epilepsy: pooled analysis of open-label clinical trials. *Epilepsia.* (2010) 51:968–78. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02532.x
  53. Driscoll J, Almas M, Gregorian G, Kyrychenko A, Makedonska I, Liu J, et al. Pregabalin as adjunctive therapy in adult and pediatric patients with generalized tonic-clonic seizures: a randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia Open.* (2021) 6:381–93. doi: 10.1002/epi4.12492
  54. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia.* (2017) 58:531–42. doi: 10.1111/epi.13671
  55. Kinirons P, McCarthy M, Doherty CP, Delanty N. Predicting drug-resistant patients who respond to add-on therapy with levetiracetam. *Seizure.* (2006) 15:387–92. doi: 10.1016/j.seizure.2006.05.001
  56. French J, di Nicola S, Arrigo C. Fast and sustained efficacy of levetiracetam during titration and the first 3 months of treatment in refractory epilepsy. *Epilepsia.* (2005) 46:1304–7. doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.04005.x
  57. Packer RMA, Nye G, Porter SE, Volk HA. Assessment into the usage of levetiracetam in a canine epilepsy clinic. *BMC Vet Res.* (2015) 11:1. doi: 10.1186/s12917-015-0340-x
  58. Volk HA, Matiasek LA, Feliu-Pascual AL, Platt SR, Chandler KE. The efficacy and tolerability of levetiracetam in pharmacoresistant epileptic dogs. *Vet J.* (2008) 176:310–9. doi: 10.1016/j.tvjl.2007.03.002
  59. Aicua-Rapún I, André P, Rossetti AO, Décosterd LA, Buclin T, Novy J. Seizure freedom and plasma levels of newer generation antiseizure medications. *Acta Neurol Scand.* (2021) 144:202–8. doi: 10.1111/ane.13450
  60. Sheinberg R, Heyman E, Dagan Z, Youngster I, Kohn E, Gandelman-Martón R, et al. Correlation between efficacy of levetiracetam and serum levels among children with refractory epilepsy. *Pediatr Neurol.* (2015) 52:624–8. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.01.012
  61. Luciano AL, Shorvon SD. Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy. *Ann Neurol.* (2007) 62:375–81. doi: 10.1002/ana.21064
  62. Neligan A, Bell GS, Elsayed M, Sander JW, Shorvon SD. Treatment changes in a cohort of people with apparently drug-resistant epilepsy: an extended follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* (2012) 83:810–3. doi: 10.1136/jnnp-2011-302085
  63. Brodie MJ, Barry SJE, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology.* (2012) 78:1548–54. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182563b19
  64. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: a 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol.* (2018) 75:279–86. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.3949
  65. Mula M, Zaccara G, Galimberti CA, Ferrò B, Canevini MP, Mascia A, et al. Validated outcome of treatment changes according to International League Against Epilepsy criteria in adults with drug-resistant focal epilepsy. *Epilepsia.* (2019) 60:1114–23. doi: 10.1111/epi.14685
  66. Ramos-Lizana J, Rodríguez-Lucenilla MI, Aguilera-López P, Aguirre-Rodríguez J, Cassinello-García E. A study of drug-resistant childhood epilepsy testing the new ILAE criteria. *Seizure.* (2012) 21:266–72. doi: 10.1016/j.seizure.2012.01.009
- Conflict of Interest:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.
- Publisher's Note:** All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.
- Copyright © 2022 Kriechbaumer, Jurina, Wielaender, Schenk, Steinberg, Reese, Buhmann, Doerfelt, Potschka and Fischer. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Table S1: details on study participants and outcome

dogs group	match	breed	sex	age of onset (y)	age at inclusion (y)	duration of epilepsy (y)	seizure type	focal seizure onset	baseline ASMs	previous ASMs (failed)	previous ASMs (non-tolerated)	PB conc baseline (mg/l)
1	PGB	24 Australian Shepherd	m	3.33	6.25	3.08	GTC	frequent, motor left	PB, KBr		increase in KBr	26.4
2	PGB	23 Retriever Mix	m	1.33	3.17	2.08	GTC	no	PB, LEV, amantadine		KBr	30
3	PGB	Australian Shepherd	mn	1.50	9.58	7.25	GTC	no	PB, LEV	IMP, KBr		22.2
4	PGB	19 Golden Retriever	m	1.08	3.50	1.75	GTC	rare, motor bilateral	PB, LEV, KBr	IMP		24.4
5	PGB	21 Australian-Shepherd/Border Collie mix	mn	4.42	6.92	2.5	GTC	no	PB	IMP	KBr not available*	30
6	PGB	26 Great Dane Mix	fn	1.50	3.50	2.17	GTC	no	PB, KBr			25.3
7	PGB	22 Beagle	f	2.25	2.75	0.58	GTC	frequent, motor bilateral	PB, KBr			24.5
8	PGB	20 Border Terrier	fn	4.75	8.33	3.58	GTC		PB, KBr, LEV	IMP		26.3
9	PGB	17 White German Shepherd	m	2.75	3.58	2.83	GTC		PB, KBr, LEV	IMP		24.9
10	PGB	16 Boxer	f	0.67	2.50	1.83	GTC	rare, motor left	PB, KBr			37.5
11	PGB	25 Schafpudel	f	3.17	9.42	6.33	GTC	no	PB, KBr			29.6
12	PGB	Cane Corso Italiano	m	0.92	1.92	1	GTC	frequent, autonomous	PB, KBr	IMP, LEV		34.6
13	PGB	18 Mixed breed	mn	1.67	2.67	0.83	GTC	frequent, autonomous	PB, KBr			21.9
14	PGB	15 Old English Bulldog	m	1.00	2.75	1.67	GTC	no	PB, KBr	IMP		23.3
15	LEV	14 Australian Shepherd/ Cocker Spaniel mix	fs	0.92	4.25	3.58	GTC	rare, motor right	LEV, PB, PGB	topiramate	KBr	27.4
16	LEV	10 Golden Retriever	m	1.67	4.08	2.42	GTC	frequent, motor bilateral	LEV, PB, KBr, PGB			24.4
17	LEV	9 Labrador	mn	2.58	6.58	4	GTC/GC	frequent, motor uni- and bilateral	LEV, PB	IMP, KBr		36
18	LEV	13 Mixed breed	fs	1.42	6.25	4.83	GTC	rare, autonomous	LEV, PB, KBr, PG	IMP, gabapentin		23.9
19	LEV	4 Magyar-Viszla	m	1.08	3.00	1.92	GTC		LEV, PB, KBr	IMP		32.9
20	LEV	8 Mixed breed	m	4.00	9.08	5.08	GTC	no	LEV, PB, KBr, topiramate	IMP		18.2
21	LEV	5 Mixed breed	mn	2.67	6.00	3.5	GTC	no	LEV, PB		KBr not available*	26.3
22	LEV	7 Elo	m	4.58	5.58	1.17	GTC		LEV	PB	KBr not available*	
23	LEV	2 Siberian Husky	m	1.08	4.00	2.92	GTC	rare, motor bilateral	LEV, PB	KBr		28.2
24	LEV	1 Old German Shepherd Dog	m	3.50	5.58	1.08	GTC		LEV, gabapentin		PB; KBr not available*	
25	LEV	11 Rhodesian Ridgeback	fs	3.75	7.75	4.08	GTC	frequent, motor right	LEV, PB, KBr, PG	IMP	increase in KBr	21.4
26	LEV	6 Mixed breed	mn	3.00	11.33	8	GTC	no	LEV, PB, KBr	IMP	IMP	19.8

\*due to lack of drug supply

Table S1:

dogs group	study drug baseline (mg/kg)		study drug (mg/kg)		PB conc		KBr conc		KBr conc		PGB conc		LEV conc		LEV conc		T1		longest ISI (days)		change ISI (long. ISI/T1)		MSF study (56 days)	
	baseline (mg/kg)	study drug (mg/kg)	baseline (mg/l)	study (mg/l)	baseline (mg/l)	study (mg/l)	baseline (mg/l)	study (mg/l)	baseline (mg/l)	study (mg/l)	baseline (mg/l)	study (mg/l)	baseline (mg/l)	study (mg/l)	baseline (mg/l)	study (mg/l)	(days)	(days)	(days)	(days)	ISI (days)	(long. ISI/T1)	MSF baseline	MSF study
1 PGB		4.08	26.4	22.5	1624	<300**	7.80									24	30	1.25	2.50	2.50	1.50			
2 PGB		3.95	30	28.7			2.96						41.20			15	9	0.60	5.25	5.25	2.00			
3 PGB		4.03	22.2	23.2			3.90						2.30			32	36	1.13	4.75	4.75	2.00			
4 PGB		3.66	24.4	22	1841	2044	3.21						2.40			31	6	0.19	4.25	4.25	1.50			
5 PGB		3.87	30	27.1			4.20									28	59	2.11	2.30	2.30	1.50			
6 PGB		4.02	25.3	25.3	2016	2195	5.90									38	51	1.34	1.50	1.50	1.50			
7 PGB		3.91	24.5	20.6	1007	1032	1.40									19	14	0.74	5.75	5.75	1.00			
8 PGB		4.08	26.3	31.3	1949	1788	2.20						0.00			17	40	2.35	3.00	3.00	1.00			
9 PGB		4.10	24.9	21.2	867	821	2.60						4.90			10	7	0.70	7.50	7.50	0.00			
10 PGB		4.00	37.5	38.6	1075	1779	6.30									28	180	6.43	2.00	2.00	0.00			
11 PGB		3.98	29.6	25.5	1906	2040	2.40									37	29	0.78	1.25	1.25	1.00			
12 PGB		3.86	34.6	30.7	1191	915	3.80									30	28	0.93	5.00	5.00	2.50			
13 PGB		3.95	21.9	24.4	1450	1367	4.10									37	122	3.30	1.50	1.50	0.00			
14 PGB		4.00	23.3	22.1	1616	1430	2.60									23	16	0.70	9.75	9.75	12.50			
15 LEV	19.70	25.00	27.4	22.1			14.40						11.60			25	218	8.72	7.00	7.00	0.50			
16 LEV	17.20	22.99	24.4	26.7	1059	933							2.20			30	12	0.40	1.50	1.50	9.00			
17 LEV	21.40	27.78	36	30.4			11.00									6	8	1.33	9.50	9.50	9.00			
18 LEV	32.60	43.48	23.9	25	1855	3130							5.50			18	21	1.17	1.75	1.75	1.50			
19 LEV	20.00	25.00	32.9	20.1	994								0.00			36	19	0.53	4.00	4.00	2.75			
20 LEV	20.83	27.08	18.2	20.1	1742	2264							8.50			15	15	1.00	2.75	2.75	1.50			
21 LEV	23.00	28.80	26.3				11.10									36	74	2.06	7.50	7.50	0.00			
22 LEV	31.00	38.82					20.80						13.90			24	9	0.38	3.50	3.50	2.00			
23 LEV	37.75	50.34	28.2	33.5			10.50						20.10			20	13	0.65	3.00	3.00	2.25			
24 LEV	20.10	26.88					27.60						52.20			30	9	0.30	2.25	2.25	2.00			
25 LEV	19.70	26.32	21.4	22.2	1585	1358							7.60			27	27	1.00	1.75	1.75	2.00			
26 LEV	22.70	30.30	19.8	18.8	1662	1681							7.50			39	15	0.38	2.50	2.50	2.00			

\*\*discontinued due to side effects (weakness, vomiting)

Table S1:

dogs group	change MSF		MSDF study (56 days)		MSDF baseline		MCDF study (56 days)		MCDF baseline		change MCDF		no clusters for ≥ 6 mo		focal sz. baseline		focal sz. study		time to 3rd seizure day (d)		study exit after x seizure days		study duration (d)		dose reduction due to side effects	
	MSF	MSF	MSDF	MSDF	MSDF	MSDF	MCDF	MCDF	MCDF	MCDF	MCDF	MCDF	no clusters for ≥ 6 mo	no clusters for ≥ 6 mo	baseline	study	baseline	study	seizure day (d)	seizure day (d)	x	seizure days	duration (d)	duration (d)	to side effects	to side effects
1 PGB	-40.00%	1.75	1.00	-42.86%	1.25	0.5	-60.00%	no	no	58	4	75 baseline ASM														
2 PGB		4.25	1.00		1.00	1.0		yes	yes	22	3	26														
3 PGB	-57.89%	4.25	1.00	-76.47%	2.25	1.0	-55.56%	no	no	67	5	84 PGB														
4 PGB		2.50	0.50		1.50	0.5		yes	yes	9	3	9														
5 PGB	-34.64%	1.61	0.50	-68.88%	0.69	0.5	-27.38%	no	no	101	4	151														
6 PGB	0.00%	1.00	0.50	-50.00%	0.50	0.5	0.00%	yes	no	110	7	168 baseline ASM														
7 PGB		3.00	1.75		1.75	0.5		yes	yes	30	4	45 PGB														
8 PGB	-66.67%	2.75	1.00	-63.64%	0.25	0.5	100.00%	no	yes	79	4	103														
9 PGB		6.00	1.00		1.00	0.0		yes	yes	13	11	38														
10 PGB	-100.00%	1.25	0.00	-100.00%	0.75	0.0	-100.00%	yes	no	219	3	219 baseline ASM														
11 PGB	-20.00%	1.25	1.00	-20.00%	0.25	0.0	-100.00%	no	no	66	5	116														
12 PGB	-50.00%	2.25	1.50	-33.33%	1.00	1.0	0.00%	no	yes	49	4	60														
13 PGB	-100.00%	1.50	0.00	-100.00%	0.25	0.0	-100.00%	yes	no	205	3	205														
14 PGB	28.21%	3.50	4.50	28.57%	3.50	4.5	28.57%	yes	no	22	8	59														
15 LEV	-92.86%	3.00	0.50	-83.33%	2.25	0.0	-100.00%	yes	no	245	3	245														
16 LEV		1.00	8.50		1.75	0.5		yes	no	24	5	47														
17 LEV	-5.26%	9.25	8.50	-8.11%	0.75	0.5	-33.33%	no	no	8	18	92														
18 LEV	-14.29%	1.75	1.50	-14.29%	0.00	0.0	0.00%	no	no	50	4	88														
19 LEV		2.50	2.50		1.75	0.25		yes	yes	21	5	23														
20 LEV		2.25	2.25		0.25	0.25		no	no	36	3	50 baseline ASM														
21 LEV	-100.00%	1.25	0.00	-100.00%	1.00	0.0	-100.00%	no	yes	152	3	152														
22 LEV		2.50	2.50		1.00	0.00		yes	yes	10	5	22														
23 LEV		2.50	2.50		0.00	0.00		yes	yes	19	3	35														
24 LEV		1.50	2.00		0.25	1.0		no	yes	15	4	28														
25 LEV	14.29%	1.50	2.00	33.33%	0.50	1.0	100.00%	no	yes	41	6	64 baseline ASM														
26 LEV		1.00	1.00		1.00	1.00		yes	yes	36	3	38														

Table S1:		legend		
dogs	group	drug retention 6 mo after study incursion***	follow-up	
1	PGB	yes	seizures every 4-6 weeks	m/mn
2	PGB	no	died in status epilepticus	f/fs
3	PGB	yes	euthanasia not related to epilepsy 14 months after study completion	y
4	PGB	no	approx. 2 seizures per month	d
5	PGB	no	seizure-free after start of KBr	GTC/GC
6	PGB	yes	euthanized due to intestinal foreign body probably due to drug-related polyphagia	generalized tonic-clonic/generalized clonic
7	PGB	no	euthanized in status epilepticus	ASM
8	PGB	yes	approx. 2 seizures per month	conc
9	PGB	no	euthanized due to uncontrolled seizures	PGB
10	PGB	yes	died in status epilepticus	LEV
11	PGB	no	died in status epilepticus	PB
12	PGB	no	euthanized in status epilepticus	KBr
13	PGB	yes	recurrence of monthly seizures after 2 seizures in 10 months	IMP
14	PGB	no	cluster seizures every 6 weeks	BID
15	LEV	yes	recurrence of monthly, but less severe seizures after 7 months seizure freedom	TID
16	LEV	no	seizures every 2 weeks	T1
17	LEV	no	daily seizures	long. ISI
18	LEV	no	seizures every 4-8 weeks	MSF
19	LEV	no	euthanized in status epilepticus	MSDF
20	LEV	yes	seizures every 2-4 weeks	MCDF
21	LEV	no	died in status epilepticus	focal sz.
22	LEV	no	≥ 50% decrease in seizure frequency after start of KBr	
23	LEV	no	seizures every 9-18 days	
24	LEV	no	euthanized due to cluster seizures	
25	LEV	yes	seizures every 2-8 weeks	
26	LEV	no	one seizure-free interval of 11 weeks, then seizures every 2-4 weeks	

\*\*\* dogs that died during the study were allocated to "no"

**Table S2:** Behavioural characteristics and owner assessment scores

Parameter	Baseline		Treatment phase		Mean % change treatment vs. baseline score				
	Pregabalin n = 14	Levetiracetam n = 12	p-value	Pregabalin n = 14	Levetiracetam n = 12	p-value	Pregabalin n = 14	Levetiracetam n = 12	p-value
Playfulness, mean (range)*	5.3 (0-10)	6.0 (2-10)	0.634	6.3 (1-10)	6.0 (2-10)	0.836	+19.7%	+1.0%	0.174
Activity level, mean (range)*	6.2 (2-9)	6.4 (2-10)	0.842	6.4 (2-9)	6.3 (2-10)	0.982	+2.9%	-1.3%	0.349
<b>Side effect scores<sup>#</sup></b>									
Weakness, mean (range)	2.8 (0-6)	4.4 (0-10)	0.202	4.2 (0-8)	4.5 (0-10)	0.803	+50.0%	+2.8%	0.699
Ataxia, mean (range)	2.3 (0-6)	4.1 (0-10)	0.137	3.3 (0-8)	4.5 (0-10)	0.339	+44.4%	+9.6%	0.222
Disorientation, mean (range)	1.3 (0-6)	2.0 (0-4.5)	0.715	1.6 (0-5)	2.3 (0-6)	0.461	+28.6%	+18.5%	0.905
Sedation, mean (range)	0.9 (0-5)	4.3 (0.5-8)	0.088	2.3 (0-8)	4.1 (0-8)	0.187	+160.0%	-4.9%	<b>0.041</b>
Restlessness, mean (range)	2.6 (0-7)	1.2 (0-6)	0.160	2.5 (0-8)	1.5 (0-7)	0.287	-5.4%	+25.0%	0.704
Increased appetite, mean (range)	7.7 (0-10)	9.3 (2.5-10)	0.055	8.2 (1-10)	9.4 (2-10)	0.082	+6.5%	+0.9%	0.157
Sum of side effect scores	17.5	25.4	0.667	22.1	26.3	0.815			

Significant values ( $p < 0.05$ ) are bolded.

\*scores: 0 – 10; 0, very low; 10, excellent

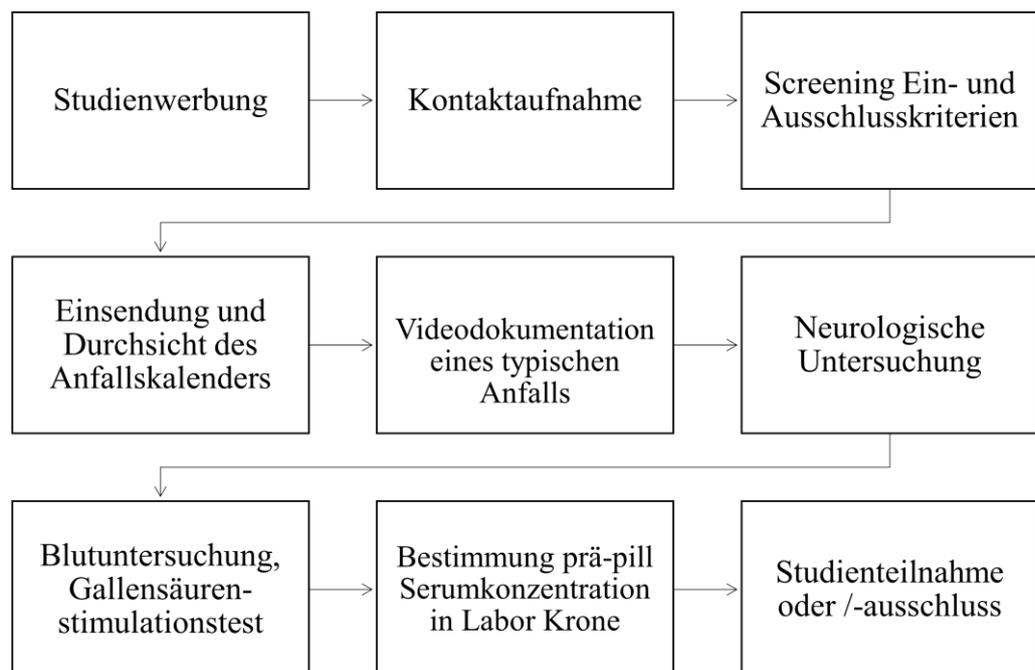
<sup>#</sup>scores: 0 – 10; 0, none; 10, severe

## 2. Ergänzungen

### 2.1. Material und Methoden

#### 2.1.1. Rekrutierungsphase

Die Studie wurde über ein Inserat im Deutschen Tierärzteblatt und der VETimpulse, über die Homepage und Facebook Seite der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, über die Facebook Seite der AniCura Tierklinik Haar und durch Mails an überweisende Kollegen beworben. Zur Kontaktaufnahme wurde eine eigene E-Mailadresse ([epilepsitherapiestudie@outlook.de](mailto:epilepsitherapiestudie@outlook.de)) und ein Studienhandy eingerichtet. Da sich unsere Studie nur an Hunde mit pharmakoresistenter, schwer behandelbarer Epilepsie richtete, entwickelten wir einen stufenweisen Rekrutierungsprozess für potenzielle Studienteilnehmer (Abbildung 1).



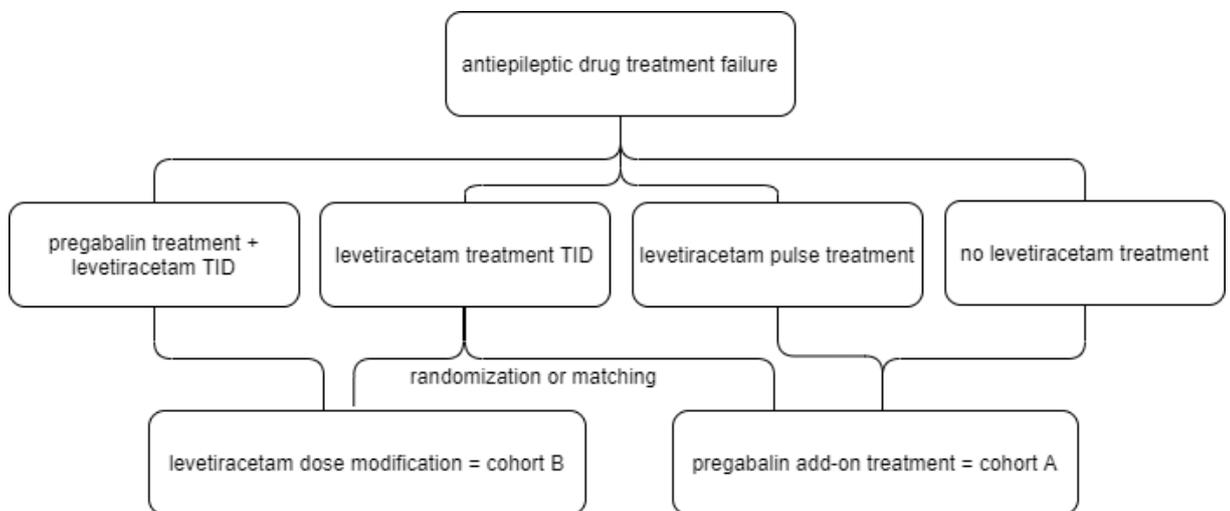
**Abbildung 1:** Rekrutierungsprozess

Das Screening der Ein- und Ausschlusskriterien wurde entweder über persönlichen Kontakt an den zwei Hauptstandorten der Studie, der Abteilung Neurologie der Medizinischen Kleintierklinik der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München und der AniCura Tierklinik Haar, telefonisch oder mithilfe eines Online-Fragebogens durchgeführt. Der Online-Fragebogen

wurde mit Microsoft Forms® erstellt und umfasste 23 Fragen.

### 2.1.2. Gruppenzuordnung

Die Zuordnung zur jeweiligen Therapiegruppe erfolgte nach dem Schema einer stratifizierten Randomisierung mit Bildung von Untergruppen basierend auf der medikamentösen Vorbehandlung. Im Falle einer aktuellen oder früheren Therapie mit Pregabalin war nur eine Einteilung in die Levetiracetam Gruppe möglich. In der Levetiracetam Gruppe war eine Vorbehandlung mit Levetiracetam Dauertherapie dreimal täglich über mindestens 8 Wochen Voraussetzung für die Therapiestrategie der Levetiracetam Dosiserhöhung. Levetiracetam-Pulstherapie war in beiden Therapiegruppen als Notfallmaßnahme gegen Clusteranfälle erlaubt. Abbildung 2 zeigt die verschiedenen Möglichkeiten der Vorbehandlung mit den Studienmedikamenten Levetiracetam und Pregabalin und die Möglichkeiten der Gruppenzuordnung. Wenn für einen Hund mit Levetiracetam Dauertherapie kein passender Partnerhund zur Bildung eines gleich schwer betroffenen Paares („matched-pair design“) vorhanden war, wurde er per Zufallsprinzip einer der zwei Therapiegruppen zugeteilt.



**Abbildung 2:** Gruppenzuordnung nach stratifizierter Randomisierung

Abkürzungen: levetiracetam TID, Levetiracetam Add-on-Dauertherapie dreimal täglich; levetiracetam pulse treatment, Levetiracetam wird als Add-on-Therapie nur nach einem Anfall gegeben und je nach Protokoll nach 2 bis 5 Tagen wieder abgesetzt;

### **2.1.3. Evaluierung der Verträglichkeit und Epilepsie-assoziiertes Komorbiditäten**

Zur Evaluierung der Verträglichkeit beider Therapiestrategien wurde vor, während und nach der Studie durch die Halter eine Einschätzung der Beeinträchtigung ihrer Tiere durch die Epilepsie selbst und durch Medikamentennebenwirkungen auf einer Skala von 0 bis 10 vorgenommen (0 = Beeinträchtigung nicht vorhanden; 10 = Beeinträchtigung nicht tolerierbar). Das Scoring durch die Halter erfolgte telefonisch. Während der Titrationsphase wurden Telefonate mit der Autorin im Abstand von 1 Woche geführt, während der Therapiephase wurde die Frequenz auf ein 4-wöchiges Intervall bzw. nach Bedarf angepasst. Folgende Nebenwirkungskategorien wurden mittels Score evaluiert: Schwäche, Ataxie/Gleichgewichtsstörung, Desorientierung, Müdigkeit/Sedation, Unruhe, Appetit. Ein anderer Score (0 = schlecht; 10 = sehr gut) wurde für die Kategorien Aktivitätslevel und Spielfreude eingesetzt. Folgende Parameter wurden deskriptiv beschrieben: Ausdauer in Minuten oder Stunden, Probleme des Magendarmtrakts oder der Haut, Trinkverhalten, fokale epileptische Anfälle. Potenziell Epilepsie-assoziierte Komorbiditäten wie Trennungsangst/Anhänglichkeit, Dominanzverhalten, Anzeichen kognitiver Dysfunktion/vermindertes Lernverhalten, Änderungen im Schlafrhythmus, Unsauberkeit, Symptome einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung wurden erklärt und dokumentiert.

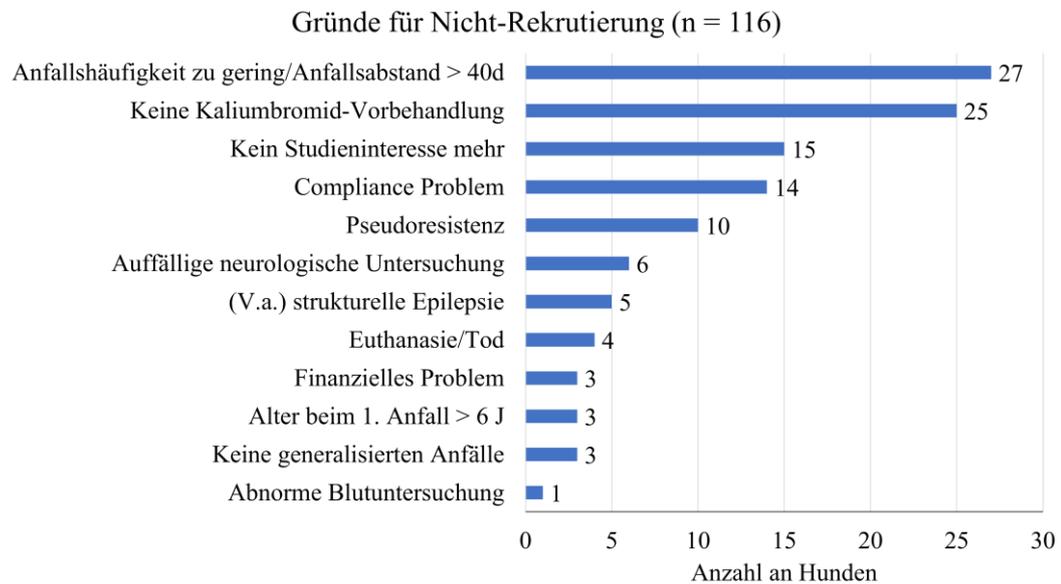
Zur Evaluierung der organischen Verträglichkeit wurden bei Studienbeginn und Studienende eine Hämatologie und Blutchemie inklusive Elektrolyte durchgeführt (siehe Tabelle Laborwerte im Anhang). Für Studieneinschluss war weiters ein unauffälliger Gallensäurenstimulationstest Voraussetzung.

## **2.2. Ergebnisse**

### **2.2.1. Rekrutierungsphase**

In Summe wurden zwischen Oktober 2019 und Juli 2021 142 Studienanfragen bearbeitet. Vierundachtzig Hunde wurden mittels Online-Fragebogen, 31 Hunde per Mail, 14 per Telefonat und 13 Hunde über die klinische Sprechstunde auf die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Die Gründe für die Nicht-Rekrutierung von 116 Hunden sind in Abbildung 3 dargestellt. In Summe meldeten sich 35 Halter deren Hunde oft monatliche Anfälle hatten, jedoch mit den zugelassenen Tierarzneimitteln gegen idiopathische Epilepsie nicht atherapiert waren.

Besonders häufig wurde Kaliumbromid zum Zeitpunkt der Studienanfrage noch nicht versucht. Hunde wurden als pseudoresistent eingestuft, wenn sie trotz mindestens zwei versuchten Therapiestrategien häufige Anfälle hatten, die Wirkspiegel der verabreichten Medikamente jedoch nicht den Einschlusskriterien entsprachen.



**Abbildung 3:** Gründe für Nicht-Rekrutierung in absteigender Reihenfolge

### 2.2.2. Ergänzungen zur Verträglichkeit der Therapiestrategien

Beide Therapiestrategien wurden gut toleriert, es traten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auf. Medikamentennebenwirkungen wurden durch die Halter bei allen Hunden bereits vor Studieneinschluss beschrieben. Der in beiden Gruppen höchste Nebenwirkungsscore wurde bei Polyphagie genannt. Bereits vor Studienbeginn hatten die meisten Hunde der Studienpopulation maximal gesteigerten Appetit (Score 10/10 bei 7 Hunden in der Pregabalin-Gruppe und bei 10 Hunden in der Levetiracetam-Gruppe). Polydipsie hingegen wurde von den Haltern nur bei vier Hunden je Gruppe berichtet. Von den mit einer Bewertungsskala evaluierten Parametern wurde nur der Müdigkeitsgrad in der Pregabalin-Gruppe durch die angewandte Therapiestrategie signifikant beeinflusst (Score 0,9 Baseline vs. 2,3 Therapiephase,  $p = 0,011$ ). Die Halter von vier Hunden in der Pregabalin Gruppe bemerkten eine deutlich gesteigerte Müdigkeit durch die Add-on-Therapie, wodurch sich eine durchschnittliche Verschlechterung des Sedationsgrades der Gruppe um 160 % nach Studienende errechnete. Wie schon in der Publikation beschrieben wurden durch die Add-on-Therapie mit Pregabalin

tendenziell häufiger (Verschlechterungen von) Nebenwirkungen berichtet als durch die Dosiserhöhung von Levetiracetam (Pregabalin-Gruppe in 29 Fällen, Levetiracetam-Gruppe in 9 Fällen). Dies spiegelt sich auch in der Anzahl an Hunden wider, die aufgrund von Nebenwirkungen eine Dosisreduktion des Studienmedikaments (2 Hunde Pregabalin-Gruppe) oder eines Basismedikaments benötigten (3 Hunde Pregabalin-Gruppe vs. 2 Hunde Levetiracetam-Gruppe). Rein deskriptiv bewertet wurden potenzielle Auswirkungen auf den Magendarmtrakt, die Haut und die Ausdauer/Leistungsfähigkeit der Tiere. In beiden Gruppen wurden bei je einem Hund vermehrt Flatulenzen während der Studienzeit beobachtet und ein Hund erbrach laut Halter häufiger nach der Dosiserhöhung von Levetiracetam. Es gab keine konkreten Hinweise auf dermatologische Nebenwirkungen. Nach Add-on-Therapie mit Pregabalin berichteten drei Halter eine Leistungsminderung und drei eine Leistungssteigerung ihrer Hunde. In der Levetiracetam-Gruppe zeigten zwei Hunde laut Halter eine verminderte Ausdauer/Leistung nach Dosiserhöhung.

Vor Studienbeginn hatten zwei Hunde in der Pregabalin-Gruppe und sechs Hunde in der Levetiracetam-Gruppe bereits eine geringgradig erhöhte Alanin-Aminotransferase (< dreifach erhöhtes oberes Referenzintervall von 122 U/L). Eine Erhöhung der Alkalischen Phosphatase (> 147 U/L) war bei je acht Hunden beider Gruppen vorhanden. Die Erhöhung dieser Leberenzyme wurde auf die Phenobarbital-Vorbehandlung zurückgeführt. Die Laborwerte Alanin-Aminotransferase, Alkalische Phosphatase, Glutamat-Dehydrogenase, Albumin, Kreatinin und postprandiale Gallensäuren wurden statistisch ausgewertet. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Studienbeginn und Studienende festgestellt werden ( $p > 0,05$ ).

### **2.2.3. Epilepsie-assoziierte Komorbiditäten der Studienpopulation**

Die anamnestische Unterscheidung von Medikamentennebenwirkung und Komorbidität war teilweise schwierig und der Übergang fließend. Unruhe und Desorientiertheit wurde in dieser Studie als Nebenwirkung eingestuft, könnten jedoch ebenso eine abnorme, krankheitsbedingte Verhaltensänderung darstellen. Bei 42 % der Hunde (7 Pregabalin, 4 Levetiracetam) wurde eine Epilepsie-assoziierte Komorbidität vermutet. In der Pregabalin-Gruppe berichteten die Halter von vier Hunden vermehrte Trennungsangst/Anhänglichkeit, von zwei Hunden Kot- und Urinabsatz im Haus unabhängig von epileptischen Anfällen und von je

---

einem Hund Anzeichen kognitiver Dysfunktion/vermindertes Lernverhalten und Dominanzverhalten. In der Levetiracetam-Gruppe gaben die Halter von zwei Hunden vermehrte Anhänglichkeit/Trennungsangst und der Halter je eines Hundes Hyperaktivität und Dominanzverhalten als auffällige Verhaltensänderung seit Beginn der Epilepsie an.

## IV. DISKUSSION

Hunde mit Epilepsie erreichen nur selten Anfallsfreiheit, leiden häufig an Begleiterkrankungen wie z. B. Angststörungen oder an den Nebenwirkungen der meist lebenslangen medikamentösen Therapie. Weiters spielt Pharmakoresistenz bei idiopathischer Epilepsie des Hundes eine relevante Rolle, da ca. 20 – 30 % der Hunde auf zwei der drei zugelassenen Tierarzneimittel nicht ansprechen. All diese Faktoren beeinflussen die Lebensqualität dieser Hunde und die der Hundehalter und führen schlussendlich nicht selten zur Euthanasie des Tieres. Der Bedarf an Therapiestudien wurde nochmals mehr durch eine aktuelle internationalen Fragebogen-Studie gerichtet an Tierärzte, Neurologen und Halter von Hunden mit idiopathischer Epilepsie belegt, in der die Teilnehmer die Verbesserung des medikamentösen Managements und die Entwicklung neuer Antikonvulsiva als wichtigste Forschungsgebiete angaben (JONES et al., 2021).

Studienziel. In der vorliegenden, prospektiven Studie wurden zwei in Deutschland übliche Add-on-Therapiestrategien bei Hunden mit pharmakoresistenter Epilepsie hinsichtlich ihrer Effektivität und Verträglichkeit verglichen. Die erste Therapiestrategie war Pregabalin Add-on 4 mg / kg BID, die zweite eine Dosiserhöhung der bereits verabreichten Levetiracetam-Dauertherapie um 30 % (TID). Die Basistherapie blieb bei guter Verträglichkeit unverändert. Zusätzlich wurde postuliert, dass Hunde mit Pregabalin Add-on-Therapie 4 mg/kg BID Serumkonzentrationen im therapeutischen Bereich für Menschen erreichen.

Therapiestrategien. Mehrere Gründe führten zur Wahl der zwei Therapiestrategien dieser Studie. Beide Medikamente werden routinemäßig bei Hunden eingesetzt, sind auch bei großen Hunden finanziell leistbar und werden in der Regel gut toleriert. Sie unterscheiden sich überdies in ihrer Wirkungsweise von den zugelassenen Tierarzneimitteln Phenobarbital, Kaliumbromid und Imepitoin, welche vorwiegend GABAerge Mechanismen verstärken. Die Kombination verschiedener Wirkmechanismen zielt darauf ab, die antikonvulsiven Effekte der Medikamente bei gleichzeitig geringerem Toxizitätsrisiko zu addieren (ZACCARA et al., 2007; FRENCH & FAUGHT, 2009; BRODIE & SILLS, 2011; STEPHEN et al., 2012; PODELL et al., 2016). Pregabalins Hauptwirkmechanismus ist die Modulation exzitatorischer Neurotransmitter über die Bindung an die alpha-2-delta

Untereinheit neuronaler spannungsabhängiger Kalziumkanäle (DOOLEY et al., 2000b; DOOLEY et al., 2000a; DOOLEY et al., 2002; BEN-MENACHEM, 2004; DOOLEY et al., 2007; TAYLOR et al., 2007; BRAWEK et al., 2009; QUINTERO et al., 2011). Levetiracetam bindet an das synaptische Vesikelprotein SV2A und moduliert darüber die Ausschüttung exzitatorischer Neurotransmitter (XU & BAJJALIEH, 2001; LYNCH et al., 2004). Pregabalin zeigte in einer Pilotstudie bei Gabe von 4 mg / kg dreimal täglich eine vielversprechende Wirkung und gute Verträglichkeit bei Hunden mit pharmakoresistenter Epilepsie (DEWEY et al., 2009). Laut der Pharmakokinetik Studie von Salazar et al. sollte eine zweimal tägliche Gabe von 4 mg / kg bei Hunden ebenso zu Serumkonzentrationen im therapeutischen Bereich für Menschen führen (SALAZAR et al., 2009). Die zweimal tägliche Gabe würde das Medikamentenmanagement für die Hundehalter deutlich vereinfachen und eventuell die Haltercompliance erhöhen. Die Dosiserhöhung der Levetiracetam Add-on-Dauertherapie wurde als zweite Therapiestrategie gewählt, da die Richtlinien der IVETF und ACVIM aktuell bei ungenügender Wirksamkeit, insbesondere bei Kombination mit Phenobarbital, eine Dosiserhöhung von Levetiracetam empfehlen (BHATTI et al., 2015; PODELL et al., 2016).

Studienpopulation. Die Zielgruppe umfasste Hunde mit idiopathischer Epilepsie und mindestens einem generalisierten tonisch-klonischen Anfall pro Monat in den letzten 4 Monaten (Abstand zwischen zwei Anfällen  $\leq$  40 Tage) trotz vorangegangener Therapie mit mindestens zwei Antikonvulsiva in adäquater Serumkonzentration bzw. Dosierung. In der Rekrutierungsphase fiel auf, dass viele Hunde bisher nicht mit den zugelassenen Medikamenten austherapiert waren (35/116; 30 %), obwohl sie teilweise an monatlichen Anfällen litten. Von 142 Studienanfragen konnten 26 Hunde für die Studie gewonnen werden. Die knappe Mehrheit der rekrutierten Hunde (15/26; 58 %) gehörte einer prädisponierten Rasse an. Wie auch in anderen Studien waren mit zehn von 26 Hunden (38 %) Mischlinge in der Studienpopulation am häufigsten vertreten (MUÑANA et al., 2012a; MCGRATH et al., 2019; BERK et al., 2020; MOLINA et al., 2020). Je zwei Hunde waren Australian Shepherds und Golden Retriever. Die restlichen 12 Hunde gehörten verschiedenen Rassen an. Die Mehrheit der rekrutierten Hunde war männlich (69 %), übereinstimmend mit der Literatur, laut der Rüden deutlich häufiger an (idiopathischer) Epilepsie erkranken als Hündinnen (SAITO et al.,

2001; KEARSLEY-FLEET et al., 2013; HESKE et al., 2015; HALL et al., 2020). Zweiundvierzig Prozent der Hunde waren kastriert. Früher wurde vermutet, dass sich eine Kastration positiv auf das Anfallsgeschehen auswirken könnte (MONTEIRO et al., 2012). Nach Diagnosestellung idiopathische Epilepsie empfehlen aktuell 53 % der Tierärzte eine Kastration (GRIFFIN et al., 2022). Dass sich eine Kastration positiv auf das Anfallsgeschehen auswirkt, ist laut derzeitiger Studienlage aber eher nicht zu erwarten (VAN MEERVENNE et al., 2019). Alle rekrutierten Hunde hatten vorberichtlich Clusteranfälle, obwohl dies kein Einschlusskriterium war. Die inkludierten Hunde waren im Durchschnitt 5 Jahre 5 Monate alt (median 5 Jahre 0 Monate) und litten zum Rekrutierungszeitpunkt im Mittel 3 Jahre an epileptischen Anfällen. Die Hälfte der Hunde war beim ersten Anfall jünger als 2 Jahre alt. Eine ähnlich lange Erkrankungsdauer und Verteilung des Alters beim ersten Anfall ist auch bei anderen Add-on-Therapiestudien mit Hunden mit pharmakoresistenter idiopathischer Epilepsie zu finden (VOLK et al., 2008; DEWEY et al., 2009; MUÑANA et al., 2012a; MCGRATH et al., 2019). Das Matched-pair Design ergab zwei vergleichbare Gruppen mit gleichem Schweregrad der Erkrankung. Nur in der Anzahl an verabreichten Antikonvulsiva zum Rekrutierungszeitpunkt gab es einen Trend zu mehr Medikamenten in der Levetiracetam-Gruppe (Pregabalin 2,2 Antikonvulsiva, Levetiracetam 2,8 Antikonvulsiva,  $p = 0,077$ ). Hier bleibt zu erwähnen, dass eine Levetiracetam-Vorbehandlung Voraussetzung für die Levetiracetam-Gruppe war. In der Pregabalin Gruppe hatten vier Hunde Levetiracetam Dauertherapie und ein Hund sprach vorberichtlich nicht auf Levetiracetam an. Mehr als die Hälfte der Hunde erhielten Levetiracetam Pulstherapie zur Unterdrückung von Clusteranfällen (8 Hunde Pregabalin, 7 Hunde Levetiracetam).

Effektivität. Die Erfolgsrate beider Therapiestrategien in dieser pharmakoresistenten Studienpopulation war niedrig. Eine Verdreifachung des längsten anfallsfreien Intervalls der Baseline auf mindestens drei Monate wurde von zwei Hunden (14.3 %) in der Pregabalin- und einem Hund (8.7 %) in der Levetiracetam-Gruppe erreicht. Von der gesamten Studienpopulation hatten nur die drei Responder auch > 6 Monate keine Clusteranfälle. Der Therapieerfolg hielt bei den Hunden in der Pregabalin-Gruppe sechs und 10 Monate und bei dem Hund in der Levetiracetam-Gruppe 8 Monate lange an. Danach stellten sich bei allen Hunden erneut monatliche Anfälle und nach spätestens einem Jahr auch wieder

Clusteranfälle ein, obwohl keine Therapieanderung vorgenommen wurde. Bei einem Responder der Pregabalin-Gruppe war fraglich, ob der Therapieerfolg auch durch eine deutliche Erhöhung des Kaliumbromid-Wirkspiegels verursacht worden sein könnte. Dieser Hund wurde wegen einer Futtermittelunvertraglichkeit auf eine Schonkost gesetzt, welche eventuell einen niedrigeren Salzgehalt hatte als die ursprüngliche Diät. Chlorid- und Bromidionen konkurrieren im renalen Tubulussystem um die Absorption (BOOTHE, 1998). Bei geringerem Chloridgehalt der Nahrung werden daher mehr Bromidionen resorbiert und folglich höhere Serumkonzentrationen erreicht. Der gleiche Hund hatte nach 6 Monaten Anfallsfreiheit während der Studie bei gleichbleibender Therapie einen Rückfall zu wöchentlichen, teils unkontrollierbaren Anfällen, sodass er 10 Monate nach Studienbeginn im Status epilepticus euthanasiert wurde. Zum Zeitpunkt des Verfassens dieser Arbeit waren wissentlich 10 der 26 Hunde (38,5 %) aufgrund ihrer Epilepsie verstorben oder euthanasiert. Diese Beobachtungen unterstreichen die Notwendigkeit eines möglichst langen Follow-ups, insbesondere von Respondern, sowie der Kontrolle von Wirkspiegeln und der Überwachung der Fütterung bei Studien mit dem Fokus pharmakoresistente Epilepsie beim Hund. Die niedrige Erfolgsrate könnte durch ein natürliches An- und Abflauen von Anfällen, dem sogenannten „waxing and waning“, einer typischen Eigenschaft der Epilepsie des Hundes, erklärt werden (MUÑANA et al., 2010; FREDSEØ et al., 2017). Weiters werden Hunde für Therapiestudien oft in einem außergewöhnlich schlechtem Krankheitsstadium mit z. B. abnormal gehäuften Anfällen rekrutiert, welche sich mit der Zeit bzw. beim zweiten Messzeitpunkt wieder dem Normal-/Mittelwert nähern (MORTON & TORGERSON, 2005; MUÑANA et al., 2010). Dieses Phänomen wird in der Statistik Regression zur Mitte (*regression to the mean*) genannt und ist insbesondere bei Therapiestudien als Grund für Placebo-Effekte zu beachten (MORTON & TORGERSON, 2005; MUÑANA et al., 2010). Ein durchschnittlicher Placebo-Effekt von 30 % wurde bei Epilepsie-Therapiestudien beim Hund errechnet (MUÑANA et al., 2010) und könnte auch für die Interpretation von positiv-kontrollierten Studien („head-to-head trials“) relevant sein. Das angewandte Studienprotokoll und die gewählten Ergebnisparameter erscheinen jedoch weniger anfällig für Placebo- und Regression zur Mitte-Effekte.

Pregabalin-Gruppe. Ein Vergleich der vorliegenden Studie mit der Pregabalin Add-on-Pilotstudie von Dewey et al. liegt zwar nahe, wird aber durch die

unterschiedlichen Studienprotokolle und Outcome-Parameter erschwert (DEWEY et al., 2009). Dewey et al. verabreichten Pregabalin Add-on 3-4 mg/kg TID an 11 Hunde mit Phenobarbital- und/oder Kaliumbromid-Resistenz über drei Monate. Zwei Hunde wurden von den Haltern wegen ausbleibender Effektivität vorzeitig aus der Studie genommen (DEWEY et al., 2009). Die monatliche Anfallsfrequenz der verbleibenden neun Hunde bei Studienbeginn war mit durchschnittlich 4,2 Anfällen ähnlich zur vorliegenden Studie mit 4,0 Anfällen pro Monat. Sieben Hunde (7/11; 63,6 %) in der Studie von Dewey et al. hatten Clusteranfälle, im Vergleich zu 14 Hunden (14/14; 100 %) in dieser Studie. Dewey et al. berichteten sieben Hunden mit  $\geq 50\%$  Anfallsreduktion und durchschnittlich 57 % Anfallsreduktion bei den neun ausgewerteten Hunden während des dreimonatigen Studienzeitraums (DEWEY et al., 2009). Vergleichsweise hatten nur zwei Hunde der Pregabalin-Gruppe dieser Studie nach drei Monaten eine Anfallsreduktion  $\geq 50\%$  und die durchschnittliche Anfallsreduktion der zu dem Zeitpunkt noch inkludierten sieben Hunde lag bei 32,5 %. Der Langzeit-Erfolg wurde in der Pilotstudie von Dewey et al. nicht evaluiert, wohingegen das Follow-up in der vorliegenden Studie eine Abnahme der Responder-Anzahl mit  $\geq 50\%$  Anfallsreduktion im Laufe der Zeit ergab. Die Definition der Responder anhand von  $\geq 50\%$  Reduktion der monatlichen Anfallsfrequenz unterliegt möglicherweise größeren Schwankungen und einem höheren Risiko eines Placebo-Effekts als die Definition anhand der Verdreifachung des längsten interiktalen Intervalls. Eine Erhöhung des Applikationsintervalls von Pregabalin von BID auf TID bei fünf Hunden der präsentierten Studie ergab keine signifikante Verbesserung der Anfallsfrequenz oder der interiktalen Intervalle.

Die Add-on-Therapie mit 4 mg/kg Pregabalin BID führte bei allen Hunden außer einem zu Serumkonzentrationen im therapeutischen Bereich für Menschen (2 – 5 mg/L; MVZ Labor Krone GmbH). Die durchschnittliche Pregabalin-Serumkonzentration in der Studie von Dewey et al. war mit 6,4 mg/L höher als in der vorliegenden Studie mit 3,8 mg/L bei BID Gabe und 4,6 mg/L bei TID Gabe (DEWEY et al., 2009). Dewey et al. wandten in ihrer Studie auch einen höheren Referenzbereich an (2,8 – 8,2 mg/L) (DEWEY et al., 2009). In der aktuellen Studie unterschieden sich der Wirkspiegel der zwei Pregabalin-Responder nicht signifikant vom Wirkspiegel der Non-Responder ( $p = 0,144$ ). In der Humanmedizin wurde jedoch eine positive Korrelation zwischen Pregabalin-Dosis und

Wirkspiegel und Pregabalin-Dosis und Wirkung wissenschaftlich belegt (FRENCH et al., 2003; ARROYO et al., 2004; MAY et al., 2007; BOCKBRADER et al., 2010). In der aktuellen Therapiestudie mit Hunden war ein positiver Trend zwischen Pregabalin-Wirkspiegel und Verlängerung des längsten interiktalen Intervalls festzustellen (Spearman's rho = 0,515;  $p = 0,06$ ). Es ist daher möglich, dass mit höheren Serumkonzentrationen, wie auch in der Studie von Dewey et al., eine bessere Wirkung erreicht werden könnte (DEWEY et al., 2009). Demnach ist bei Pregabalin Add-on-Therapie eine im Vergleich zu dieser Studie häufigere oder höher dosierte Gabe von Pregabalin zu empfehlen. Ein limitierender Faktor für weitere Dosiserhöhungen von Pregabalin in der präsentierten Studienpopulation war jedoch das vermehrte Auftreten von Nebenwirkungen. Eine ausbleibende Dosisescalation von Pregabalin aufgrund von Nebenwirkungen wurde auch in der Humanmedizin beschrieben (UTHMAN et al., 2010).

Pregabalin ist beim Menschen als Add-on-Therapie für fokale Anfälle und fokale Anfälle mit sekundärer Generalisierung sowie gegen neuropathische Schmerzen und generalisierte Angststörung zugelassen (ABOU-KHALIL, 2019; EMA, 2022b). In der Humanmedizin konnte bei > 40 % der Patienten durch die zusätzliche Gabe von Pregabalin eine  $\geq 50$  % Reduktion der fokalen Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung in mehreren Studien belegt werden (FRENCH et al., 2003; ARROYO et al., 2004; UTHMAN et al., 2010; FRENCH et al., 2016). In einer aktuellen placebokontrollierten Studie mit 219 Patienten mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen reagierten auch durchschnittlich 40 % der Studienteilnehmer mit  $\geq 50$  % Anfallsreduktion nach Pregabalin-Therapie mit 5 mg/kg/Tag oder 10 mg/kg/Tag (DRISCOLL et al., 2021). Vermutlich aufgrund sinkender Anfallsraten in allen drei Studiengruppen und einer sehr hohen Placebo-Response-Rate von 41,7 %, konnte keine signifikante Verbesserung der Anfallsfrequenz im Vergleich zu Placebo festgestellt werden (DRISCOLL et al., 2021). Die Effektivität von Pregabalin Add-on-Therapie bei primär generalisiert tonisch-klonischen Anfällen bleibt in der Humanmedizin damit noch nicht gänzlich geklärt. Der häufigste Anfallstyp beim Hund ist ein fokaler Anfall mit sekundärer Generalisierung (BERENDT et al., 2015), wobei die Klassifizierung der Anfälle beim Hund bestimmten Einschränkungen unterliegt. Die Einteilung beruht meist auf Beobachtungen der Hundehalter, Anzeichen für einen autonomen fokalen Anfallsbeginn werden leicht übersehen und die Einschätzung des Anfallstyps

erfolgt meist ohne den routinemäßigen Einsatz eines EEGs. In der vorliegenden Studie wurden die Halter mehrmals explizit auf Anzeichen für einen fokalen Anfallsbeginn befragt. Fokale Anfälle mit sekundärer Generalisierung zu tonisch-klonischen Anfällen wurden in 46,2 % der Hunde (12/26; 6 Pregabalin, 6 Levetiracetam) beschrieben, stellten jedoch nur bei 26,9 % der Hunde (7/26; 4 Pregabalin, 3 Levetiracetam) den vorherrschenden Anfallstyp dar. Bei den zwei Respondern der Pregabalin-Gruppe wurde ein fokaler Anfallsbeginn vermutet, wobei kein EEG als Beweis vorlag (1 Hund mit seltenen motorischen Symptomen, 1 Hund mit häufigen autonomen Symptomen bei Anfallsbeginn).

Levetiracetam-Gruppe. Eine Dosiserhöhung der Levetiracetam Add-on-Behandlung ist eine gängige Therapiestrategie bei Hunden mit Levetiracetam Dauertherapie, wenn mit der Startdosis keine ausreichende Anfallskontrolle erreicht wird oder eine Verschlechterung der Anfälle eintritt (BHATTI et al., 2015; PODELL et al., 2016). Die bisher publizierten Levetiracetam-Studien bei Hunden mit pharmakoresistenter idiopathischer Epilepsie verwendeten vorwiegend die durchschnittliche oder mediane Anfallsreduktion im Vergleich zur Baseline und die Rate an Hunden mit  $\geq 50$  % Anfallsreduktion als Outcome-Parameter (VOLK et al., 2008; MUÑANA et al., 2012a; CHARALAMBOUS et al., 2014; PACKER et al., 2015a). Deren Therapieerfolge waren mit einer medianen Anfallsreduktion von bis zu 61 % im Vergleich zur Baseline und einer Responder-Rate von bis zu 64 % deutlich besser als die der vorliegenden Studie (VOLK et al., 2008; MUÑANA et al., 2012a; PACKER et al., 2015a). Eine placebokontrollierte Crossover-Studie konnte vermutlich aufgrund einer hohen Drop-out-Rate von 35 % und einer Placebo-Effekt-Rate von 30 % keinen signifikanten Erfolgsunterschied zwischen Levetiracetam-Add-on-Therapie und Placebo-Behandlung feststellen (MUÑANA et al., 2012a). In der vorliegenden Studie erreichten 50 % der Hunde bereits nach 49 Tagen den dritten Anfallstag, sodass 58,3 % der Hundehalter (7/12) entschieden aufgrund ausbleibender Wirksamkeit die Option des individuellen Endpunkts zu nutzen und die Studie vor Erreichen von 56 Tagen Therapiephase abzuschließen. Die mediane Anfallsreduktion der verbleibenden fünf Hunde in den ersten 56 Tagen betrug 14,3 % und nur 16,7 % (2/12 Hunden) erreichten eine  $\geq 50$  %ige Anfallsreduktion. Der relevanteste Unterschied zwischen den zuvor publizierten Studien und dieser Studie ist mit Sicherheit, dass die Hunde im Durchschnitt schon 8,3 Monate (median 5,3 Monate) Levetiracetam in adäquater Dosierung erhalten

haben. Es ist daher möglich, dass durch den Rekrutierungsprozess mit der Voraussetzung der Levetiracetam-Vorbehandlung über mindestens acht Wochen, bereits Levetiracetam-Non-Responder vorselektiert wurden. Das Therapieversagen könnte daher bei einem Teil dieser Gruppe auf angeborene genetische oder molekulare Faktoren der Epilepsie dieser Hunde, welche diese unsensibel gegenüber der Wirkungsweise von Levetiracetam und eventuell auch gegenüber anderen Medikamenten („*crosstolerance*“) macht, zurückzuführen sein (KINIRONS et al., 2006; LÖSCHER & SCHMIDT, 2006; O'BRIEN, 2015). Nicht zu unterschätzen ist weiters, dass bei Langzeitgabe von Levetiracetam nach Wochen bis Monaten eine Reduktion der Wirksamkeit bis ein Wirkungsverlust als sogenannter „*honeymoon effect*“ sowohl in der Human- als auch in der Tiermedizin beschrieben ist (FRENCH et al., 2005; KINIRONS et al., 2006; LÖSCHER & SCHMIDT, 2006; VOLK et al., 2008; PACKER et al., 2015a). Ob der veränderten Effektivität eine pharmakokinetische oder pharmakodynamische Toleranzentwicklung zugrunde liegt, wurde für Levetiracetam bisher noch nicht geklärt (LÖSCHER & SCHMIDT, 2006). Bei Nicht-Ansprechen auf eine Dosiserhöhung erscheint jedoch eine pharmakodynamische Komponente wahrscheinlich (LÖSCHER & SCHMIDT, 2006). Für eine pharmakokinetische Komponente würde beim Hund die im Vergleich zum Menschen deutlich schnellere Metabolisierung von Levetiracetam sprechen, reflektiert in einer geringen Eliminationshalbwertszeit von nur 2,9 - 3,4 Stunden bei oraler Gabe von 20 mg/kg (PATTERSON et al., 2008; MOORE et al., 2011). Dies macht eine häufige Applikation von Levetiracetam drei- bis viermal täglich nötig bei vergleichsweise nur zweimal täglicher Gabe beim Menschen. Ein nochmal schnellerer Abbau von Levetiracetam beim Hund wurde insbesondere in Kombination mit Phenobarbital wissenschaftlich belegt (Eliminationshalbwertszeit  $1,73 \pm 0,22$  Stunden) (MOORE et al., 2011; MUÑANA et al., 2012a). Die ACVIM und IVETF empfehlen daher, bei Wirkungsverlust von Levetiracetam die Dosis je nach Wirkspiegel anzupassen (BHATTI et al., 2015; PODELL et al., 2016). Die Dosiserhöhung um 30 % in der aktuellen Studie führte bei vier von 12 Hunden (33,3 %) nicht zu Wirkspiegeln im therapeutischen Bereich für Menschen (10 – 40 mg/L, MVZ Labor Krone GmbH; Bad Salzuflen, Germany). All diese vier Hunde waren Non-Responder und hatten drei weitere Basismedikamente (3 Hunde PB, KBr und Pregabalin, 1 Hund PB, KBr und Topiramate). Möglicherweise war die gewählte Dosiserhöhung von Levetiracetam zu gering, um pharmakokinetischer

Toleranz zu entgegnen und einen therapeutischen Effekt zu erzielen, insbesondere in Anbetracht der hohen Anzahl an Hunden mit Kombinationstherapie mit Phenobarbital (10/12, 83 %). Hier bleibt zu erwähnen, dass es beim Hund bisher kein etabliertes Wirkspiegel-Referenzintervall für Levetiracetam gibt und die erzielten Levetiracetam-Wirkspiegel bei gleicher Dosierung hoch variabel ausfallen können (MUÑANA et al., 2012a; PODELL et al., 2016). Die Daten der präsentierten Studie konnten weder eine eindeutige Korrelation von Levetiracetam-Dosis und -Wirkspiegel (Baseline: Spearman's  $\rho = 0,200$ ;  $p = 0,534$ ; Therapiephase: Spearman's  $\rho = 0,469$ ;  $p = 0,172$ ) noch eine Korrelation von Wirkspiegel und Verlängerung des längsten interiktalen Intervalls (Spearman's  $\rho = -0,174$ ,  $p = 0,607$ ) zeigen. In der Humanmedizin sind Wirkspiegel-geleitete Therapieentscheidungen aufgrund schlechter Korrelation von Wirkspiegel und Therapieerfolg ebenso umstritten (SHEINBERG et al., 2015; AÍCUA-RAPÚN et al., 2021). Eine aktuelle Analyse von Wirkspiegeln und Therapieerfolg von 74 mit Levetiracetam behandelten Patienten ergab, dass Anfallsfreiheit am wahrscheinlichsten mit einer niedrigen Levetiracetam-Dosis (median 10,7 mg/kg) und einem Wirkspiegel (gemessen vor der nächsten Gabe) im unteren oder sogar unter dem Referenzbereich (median 4,5 mg/L) erreicht wurde (VOLK et al., 2008; AÍCUA-RAPÚN et al., 2021). Kein anfallsfreier Patient in dieser Studie hatte einen Wirkspiegel über 15 mg/L. Bei Menschen mit anhaltenden Anfällen war die verabreichte Levetiracetam-Dosis im Median deutlich höher (28,3 mg/L) vermutlich aufgrund Dosisescalation bei Patienten mit einer schwerwiegenderen Epilepsieform (AÍCUA-RAPÚN et al., 2021). Die Autoren schlussfolgerten, dass das Ziel der Anfallsfreiheit durch Dosisescalation von Levetiracetam bei schwer behandelbarer Epilepsie vermutlich zu hochgesteckt ist, jedoch bei dieser Patientengruppe versucht werden kann, durch Dosisescalation einen partiellen Therapieerfolg zu erreichen. Die verabreichte Levetiracetam-Dosis des Responders der vorliegenden Studie lag bei 25 mg/kg TID bei einem Wirkspiegel von 11,6 mg/L unterschied sich kaum zur medianen Dosis von 27,8 mg/kg TID bei einem Wirkspiegel von median 13,8 mg/L bei den Non-Respondern. Ob die Daten aus der Humanmedizin auf den Hund übertragbar sind, wäre ein interessantes Forschungsziel für eine größer angelegte Studie einer heterogeneren Studienpopulation. Ein alternativer und populärer Ansatz zur Levetiracetam-Dauertherapie ist die Levetiracetam-Pulstherapie bei Hunden mit Clusteranfällen (VOLK et al., 2008; PACKER et al., 2015a). Sechzehn von 26 Hunden (62 %) der

Studienpopulation der vorliegenden Studie wandten das Prinzip der Levetiracetam-Pulstherapie gegen Clusteranfälle an. In einer früheren Studie konnte kein signifikanter Unterschied in der Effektivität zwischen Levetiracetam Dauertherapie und -Pulstherapie festgestellt werden (PACKER et al., 2015a). Um Toleranzentwicklung vorzubeugen, könnte daher bei Hunden mit Clusteranfällen die Levetiracetam-Pulstherapie die geeignetere Therapiestrategie darstellen.

Verträglichkeit. Wie auch in bisherigen Publikationen (CHARALAMBOUS et al., 2016) wurden beide Therapiestrategien gut toleriert. Nur in der Pregabalin-Gruppe wurde eine signifikante Verschlechterung des Müdigkeitscores vor und nach Therapie mit Pregabalin Add-on festgestellt ( $p = 0,011$ ). Kein Hund wurde aufgrund von Verträglichkeitsproblemen aus der Studie ausgeschlossen.

Studienprotokoll. Das angewandte Studienprotokoll mit einem individuellen Endpunkt erlaubte einen frühen Abschluss der Studie, insofern bis zum dritten Anfallstag während der Therapiephase keine mindestens 1,5-fache Verlängerung des längsten interiktalen Intervalls der Baseline eintrat. Dieses Vorgehen des individuellen Studienendpunktes wurde bisher nur in humanmedizinischen Epilepsiestudien angewandt, wurde jedoch von der IVETF als potenziell für zukünftige Studien geeignetes Protokoll beim Hund diskutiert (POTSCHKA et al., 2015). Das Protokoll vermied ein zu langes Verfolgen einer ineffektiven Therapiestrategie und erhöhte die Bereitschaft der Hundehalter an der Studie teilzunehmen und diese auch abzuschließen. Aufgrund einer Drop-out-Rate von folglich 0 % konnten im Gegensatz zu bisherigen Studien alle Tiere ausgewertet werden. Die Halter von 16 Hunden (9 Pregabalin, 7 Levetiracetam) entschieden die jeweilige Therapiestrategie über den dritten Anfallstag hinaus zu verfolgen. Die Pregabalin-Gruppe beendete die Studie durchschnittlich nach 97 Tagen Therapiephase bzw. nach 4,8 Tagen mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, die Levetiracetam-Gruppe nach durchschnittlich 74 Tagen Therapiephase bzw. 5,2 Tagen mit generalisieren tonisch-klonischen Anfällen ( $p > 0,05$ ). Wenn auch nicht statistisch signifikant, machten Hundehalter der Levetiracetam-Gruppe tendenziell früher vom individuellen Studienendpunkt Gebrauch als Hundehalter in der Pregabalin-Gruppe. Beispielsweise verblieben nach 84 Tagen nur mehr vier Hunde in der Levetiracetam-Gruppe im Vergleich zu sieben Hunden in der Pregabalin-Gruppe in der Studie. Ein ausschlaggebender Grund für diesen Gruppenunterschied ist sicherlich die höhere Erwartungshaltung der Halter in der

Pregabalin-Gruppe durch die Add-on-Therapie im Vergleich zu einer Dosiserhöhung einer Therapie, die zum Studienzeitpunkt keine ausreichende Anfallskontrolle bewirkt hatte. Mit einem konventionellen Studienprotokoll mit definierten Studienzeiträumen von häufig 3 - 6 Monaten wäre ein Großteil der Hunde entweder lange mit einer suboptimalen Therapiestrategie behandelt worden oder die Hunde wären als Drop-outs nicht in die Endauswertung eingeflossen. Bei dem Ziel dieses Studienprotokolls möglichst alle Hunde analysieren zu können, ist zu beachten, dass im Vergleich zu bisherigen Studien durch die größere Anzahl an auszuwertenden Hunden, die Responder-Raten tendenziell sinken. Generell war die mit diesem Studienprotokoll in beiden Gruppen erzielte Studiendauer sehr kurz. Daher könnten krankheitsmodifizierende Effekte oder ein verzögert eintretender Therapieerfolg verpasst worden sein und die Effektivität der Therapiestrategien unterschätzt worden sein. Ein Lösungsansatz hierfür wäre die Anzahl an Anfallstagen bis zum individuellen Studienendpunkt auf z. B. 4 oder 5 zu erhöhen oder den individuellen Studienendpunkt an die Zeit bis zum Auftreten der gleichen Anzahl an Anfällen während einer definierten Baseline anzupassen (*time to prerandomization monthly seizure count*) (FRENCH et al., 2015). Andererseits wurde mit dem angewandten Outcome-Parameter der Verdreifachung des längsten interiktalen Intervalls am Beispiel von Imepitoin gezeigt, dass Kurzzeiterfolg mit dem Langzeiterfolg korrelieren kann (GALLUCCI et al., 2017). Generell ist anzunehmen, je länger eine Therapie mit einer ineffektiven Therapiestrategie oder Placebo verfolgt wird, desto höher wird die Drop-out Rate und desto schlechter die Haltercompliance, da Anfälle nicht mehr korrekt dokumentiert werden und folglich durch Einschluss von Pseudo-Respondern ein Placebo-Effekt gefördert wird (POTSCHKA et al., 2015). Die Auswertung aller rekrutierten Hunde inklusive potenzieller Drop-outs (Intention-to-treat Analyse) verhindert die Veröffentlichung falsch hoher Responder-Raten, wie sie entstehen, wenn nur die Hunde ausgewertet werden, die die Studie regulär abschließen (Per-Protokoll-Analyse). Das angewandte Studienprotokoll und die gewonnenen Ergebnisse dieser Studie reflektieren daher sehr wahrscheinlich eine reale Situation.

Anzahl an Antikonvulsiva und Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolgs. Die Hunde in der vorliegenden Studie repräsentieren Patienten in der veterinärmedizinischen Praxis mit dem Bedarf an Behandlungsstrategien jenseits der zugelassenen Medikamente gegen idiopathische Epilepsie beim Hund (JONES

et al., 2021). Die durchschnittliche Anzahl an aktuell verabreichten Antikonvulsiva bei Rekrutierung lag bei 2,5 Medikamenten (2,2 Pregabalin Gruppe; 2,8 Levetiracetam Gruppe). Werden die Therapieversuche mit Antikonvulsiva vor der Studie mitberücksichtigt, lag die durchschnittliche Anzahl an Antikonvulsiva bei 3,4 Medikamenten (2,9 Pregabalin Gruppe; 3,8 Levetiracetam Gruppe). Bei einer Population von 196 Hunden mit idiopathischer Epilepsie einer Überweisungsklinik wurde nach Gabe von Phenobarbital, Phenobarbital/Kaliumbromid bzw. Phenobarbital/Kaliumbromid/ein drittes Antikonvulsivums bei 37,2 %, 10,7 % bzw. 6,1 % der Hunde eine Anfallsreduktion von  $\geq 50$  % beobachtet (PACKER et al., 2015b). Von 32 Hunden, welche mit drei Antikonvulsiva behandelt wurden, konnte bei 37,5 % (12 Hunden) eine Anfallsreduktion  $\geq 50$  % erreicht werden (PACKER et al., 2015b). Achtundzwanzig Hunde (14 %) wurden anfallsfrei, wobei all diese Hunde nur ein Antikonvulsivum einnahmen (PACKER et al., 2015b). Ältere Studien aus der Humanmedizin berichten  $\geq 50$  % Anfallsreduktion bei 19 – 29 % der Patienten nach vorangegangenen Therapieversuch mit zwei Medikamenten (LUCIANO & SHORVON, 2007; NELIGAN et al., 2012). Neuere Studien aus der Humanmedizin, welche die aktuelle ILAE Definition von Anfallsfreiheit verwenden (Verdreifachung des längsten anfallsfreien Intervalls im Jahr vor der Studie oder Minimum 12 Monate), beschreiben, dass 4,4 – 27 % der Patienten mit dem dritten Anfallsmedikament anfallsfrei werden (KWAN et al., 2010; BRODIE et al., 2012; RAMOS-LIZANA et al., 2012; STEPHEN et al., 2012; CHEN et al., 2018; MULA et al., 2019; BLOND et al., 2020). Die Kurzzeiterfolge der präsentierten Studie liegen in einem zu erwartenden Bereich für diese schwer behandelbare Gruppe an Hunden. Im weiteren Verlauf wurde jedoch ein Rezidiv der monatlichen Anfälle der Hunde mit Therapieerfolg nach 6 – 10 Monaten beobachtet. Es ist bekannt, dass die Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolgs mit jedem weiteren Medikament/Therapieversuch weiter sinkt (BRODIE et al., 2012). Die Levetiracetam-Gruppe hatte in der vorliegenden Studie zum Zeitpunkt der Rekrutierung einen Trend zu einer höheren Anzahl an Medikamenten als die Pregabalin-Gruppe ( $p = 0,077$ ). Dies könnte eventuell auf noch schlechtere Voraussetzungen für einen Therapieerfolg im Vergleich zur Pregabalin-Gruppe hinweisen.

Limitationen. Die Studie hatte mehrere Limitationen. Nur bei 50 % der Hunde wurde eine bildgebende Diagnostik des Gehirns durchgeführt, sodass strukturelle

Veränderungen, die zur Arzneimittelresistenz beitragen können, übersehen worden sein könnten. Weiters könnte man anmerken, dass eine Vorbehandlung mit Pregabalin in der Levetiracetam-Gruppe und eine Vorbehandlung mit Levetiracetam in der Pregabalin-Gruppe erlaubt war. Da Hunde mit pharmakoresistenter Therapie oft viele Therapiestrategien bereits versucht haben, wurde die uneinheitliche Vorbehandlung akzeptiert, um die Anzahl an rekrutierbaren Patienten zu erhöhen. Die Hunde wurden aufgrund der Voraussetzung der Levetiracetam-Vorbehandlung in der Levetiracetam-Gruppe nicht primär randomisiert und weder die Studiengruppen noch die Untersucher waren verblindet. Bei randomisierten Studien ist eine sehr hohe Teilnehmerzahl nötig, um gleiche Gruppen zu gewährleisten. Dieses Problem wurde in der präsentierten Studie durch ein Matched-Pair-Design adressiert. Dennoch stellt die kleine Fallzahl der Studie eine Limitation dar, welche erschwert, signifikante Ergebnisse zu erzielen. Wie die Analyse der Rekrutierungsphase dieser Studie zeigt, sind jedoch „echte“ pharmakoresistente Hunde aus verschiedenen Gründen (z. B. Pseudoresistenz, Compliance, Versterben, Kosten) nicht einfach für Studien zu gewinnen.

Die streng gewählten Einschlusskriterien selektierten für eine eher chronische, schwierig zu behandelnde Gruppe von Hunden mit hoher Belastung durch häufige Anfälle. Dies spiegelte sich auch darin wider, dass alle inkludierten Hunde vorberichtlich unter Clusteranfällen litten, obwohl dies kein Einschlusskriterium war. Es bleibt daher ungeklärt, ob die Erfolgsrate beider Therapiestrategien bei einer weniger schwer betroffenen Population an Hunden mit idiopathischer Epilepsie besser ausgefallen wäre.

Die Baseline von vier Monaten sollte für Schwankungen in der Anfallshäufigkeit und einem Regression zur Mitte-Effekt der inkludierten Hunde kompensieren. In vielen Epilepsie-Therapiestudien bei Hunden wurden bisher nur 1 – 3 Monate Baseline gewählt (VOLK et al., 2008; MUÑANA et al., 2012a; NEBLER et al., 2017; MOLINA et al., 2020; ROBINSON et al., 2020). Von der IVETF werden sogar 12 Monate Baseline empfohlen (POTSCHKA et al., 2015). Es ist daher möglich, dass Hunde in einem Stadium der Krankheitsprogression rekrutiert wurden oder die Ergebnisse die natürliche Fluktuation der Erkrankung widerspiegeln (MUÑANA et al., 2010; POTSCHKA et al., 2015; FREDSE et al., 2017). Darüber hinaus machten Nebenwirkungen, insbesondere in der Pregabalin-

Gruppe, in nennenswertem Ausmaß medikamentöse Anpassungen erforderlich (5/14 Hunde, 35,7 %; drei Basismedikamente, zwei Pregabalin-Dosisreduktion). Die Anpassungen der Dauertherapie ist gängige klinische Praxis, könnte aber zu einem gewissen Rückgang in der antiepileptischen Wirksamkeit des Basismedikaments geführt haben, welcher durch die Pregabalin Add-on-Therapie erst kompensiert werden musste.

Schlussfolgerung. Zusammenfassend war dieses Studienprotokoll mit einem individuellen Studienendpunkt mit einer hohen Compliance der Hundehalter verbunden und ermöglichte die Analyse aller rekrutierten Patienten. Die insgesamt niedrigen Erfolgsraten beider Therapiestrategien spiegeln sehr wahrscheinlich eine reale Situation bei Hunden mit pharmakoresistenter idiopathischer Epilepsie im tierärztlichen Alltag wider und reflektieren die Lage in der Humanmedizin. Die Ergebnisse der Studie betonen einmal mehr die Notwendigkeit der Forschung an medikamentösen und nicht-medikamentösen Behandlungsstrategien für an pharmakoresistenter idiopathischer Epilepsie erkrankte Hunde. Bei Pregabalin Add-on-Behandlung sollte bei ausbleibendem Therapieerfolg eine Wirkspiegelgestützte Dosisescalation angedacht werden. In der präsentierten Studie wurden eventuell Levetiracetam Non-Responder vorselektiert. Bei fehlender oder abnehmender Wirksamkeit von Levetiracetam-Dauertherapie erscheint eine Dosiserhöhung um 30 % zu gering, um bei einem relevanten Anteil der Hunde einen Therapieerfolg zu erzielen oder einer Toleranzentwicklung entgegenzusteuern.

## V. ZUSAMMENFASSUNG

Idiopathische Epilepsie ist die häufigste neurologische Erkrankung beim Hund und stellt eine therapeutische, emotionale und finanzielle Herausforderung für Tierärzte und Hundehalter dar. Die Erkrankung wird durch das Auftreten von Pharmakoresistenz bei ca. 20 – 30 % der Hunde verkompliziert. Insbesondere für diese Gruppe an Hunden besteht ein Bedarf an Verbesserung des medikamentösen Managements sowie an evidenzbasierten Daten von neuen medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieansätzen.

In der vorliegenden prospektiven, open-label Studie wurden 26 Hunde mit idiopathischer Epilepsie mittels stratifizierter Randomisierung und unter Anwendung eines Matched-Pair-Designs einer von zwei Therapiestrategien zugeteilt. Die Zielgruppe waren Hunde mit mindestens einem generalisiert tonisch-klonischen Anfall pro Monat in den letzten 4 Monaten vor Studienbeginn (Baseline) trotz Vorbehandlung mit mindestens zwei Antikonvulsiva. Zwei gängige Therapiestrategien wurden hinsichtlich ihrer Effektivität und Verträglichkeit verglichen: Pregabalin Add-on 4 mg/kg zweimal täglich und eine 30 %ige Dosiserhöhung einer bereits vor Studieneinschluss verabreichten Levetiracetam Dauertherapie. Weiters wurde untersucht, ob Hunde mit Pregabalin 4 mg/kg zweimal täglich Wirkspiegel im therapeutischen Bereich für Menschen erreichen. Eine Verdreifachung des längsten interiktalen Intervalls während der Baseline auf mindestens drei Monate wurde als Therapieerfolg definiert. Der dritte Tag mit tonisch-klonischen Anfällen nach Titrationsphase wurde als individueller Studienendpunkt definiert, falls bis dahin keine mindestens 1,5-fache Verlängerung des interiktalen Intervalls im Vergleich zur Baseline eintrat. Die Studiendauer konnte freiwillig verlängert werden.

Vierzehn Hunde wurden der Pregabalin- und 12 Hunde der Levetiracetam-Gruppe zugeordnet. Die durchschnittliche monatliche Anfallsfrequenz der Hunde lag bei 4,0 (median 3,0). Alle Hunde hatten vorberichtlich Clusteranfälle. Die Levetiracetam Vorbehandlung in der Levetiracetam-Gruppe betrug im Durchschnitt 8,3 Monate. Jeder Hund verblieb in der Studie bis zum mindestens dritten Anfallstag, sodass alle Hunde ausgewertet werden konnten. Die Erfolgsrate beider Therapiestrategien war gering mit zwei Respondern in der Pregabalin-

Gruppe (2/14; 14,3 %) und einem Responder in der Levetiracetam-Gruppe (1/12; 8,3 %). Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied in der durchschnittlichen Verlängerung des längsten interiktalen Intervalls ( $p = 0,681$ ), in der Zeit bis zum dritten Anfallstag ( $p = 0,500$ ), der individuellen Studiendauer ( $p = 0,323$ ) oder der Anzahl an Hunden mit  $\geq 50$  % Anfallsreduktion in den ersten 56 Tagen der Studie ( $p = 1,000$ ). Clusteranfälle stoppten für  $\geq 6$  Monate nur bei den drei Hunden mit Therapieerfolg. Das Follow-up zeigte jedoch bei allen Hunden ein Rezidiv monatlicher Anfälle nach spätestens 10 Monaten. Pregabalin Add-on 4 mg/kg führte bei 13/14 Hunden zu Wirkspiegel-Konzentrationen im therapeutischen Bereich für Menschen (Mittelwert 3,8 mg/L; Median 3,5 mg/L). Die Verträglichkeit beider Therapiestrategien war gut. Die Pregabalin-Therapie führte aber zu einem signifikanten Anstieg im Müdigkeitsscore dieser Gruppe ( $p = 0,011$ ).

Die schlechte Erfolgsrate dieser Studie spiegelt sehr wahrscheinlich eine reale Situation in der Behandlung von Hunden mit pharmakoresistenter idiopathischer Epilepsie wider. Das Studienprotokoll mit Anwendung eines individuellen Studienendpunktes vermied eine unnötig lange Exposition der Patienten mit einer ineffektiven Therapiestrategie und war begleitet von einer guten Haltercompliance. Für zukünftige Anwendungen von Pregabalin Add-on-Therapie beim Hund sollte eine Wirkspiegel-gestützte Dosisescalation angedacht werden. Eine Dosiserhöhung der Levetiracetam-Dauertherapie um 30 % erscheint in den meisten Fällen zu gering, um einen relevanten Therapieerfolg zu erzielen.

## VI. SUMMARY

Idiopathic epilepsy is the most common canine neurological disorder and presents a therapeutic, emotional and financial challenge for veterinarians and dog owners. The condition is complicated by the occurrence of pharmacoresistance in approximately 20-30% of dogs. In particular for this group of dogs, there is a need to improve drug management and research into new drug treatment protocols and alternative therapeutic approaches.

In the present prospective, open-label study, 26 dogs with idiopathic epilepsy were assigned to one of two treatment strategies using stratified randomization and a matched-pair design. The study population were dogs with at least one generalized tonic-clonic seizure per month in the last 4 months before the start of the study (baseline) despite previous treatment with at least two anticonvulsants. Two common therapy strategies were compared in terms of their effectiveness and tolerability: pregabalin add-on 4 mg/kg twice daily and a 30% dose increase of levetiracetam therapy that had already been administered before the study. Furthermore, it was investigated whether dogs with pregabalin 4 mg/kg twice daily achieve drug serum concentrations in the therapeutic range for humans. A 3-fold extension of the longest interictal interval during baseline to at least three months was defined as therapeutic success. The third day of tonic-clonic seizures after the titration phase was defined as an individual study endpoint if there was no at least 1.5-fold increase in the interictal interval compared to baseline. The duration of the study could be extended voluntarily.

Fourteen dogs were assigned to the pregabalin and 12 dogs to the levetiracetam group. The mean monthly seizure frequency of the recruited dogs was 4.0 (median 3.0). All dogs had prior reports of cluster seizures. Levetiracetam pre-treatment in the levetiracetam group averaged 8.3 months. Each dog remained in the study until at least the third day of generalised seizures, so all dogs could be evaluated. The success rate of both therapeutic strategies was low with two responders in the pregabalin group (2/14; 14.3%) and one responder in the levetiracetam group (1/12; 8.3%). There was no statistically significant difference in mean extension of longest interictal interval ( $p = 0.681$ ), time to third seizure day ( $p = 0.500$ ), individual study duration ( $p = 0.323$ ), or number of dogs with  $\geq 50\%$  seizure reduction in the first

56 days of the study ( $p = 1,000$ ). Cluster seizures stopped for  $\geq 6$  months only in the three dogs with therapeutic success. However, the follow-up showed a recurrence of monthly seizures in all dogs after 10 months at the latest. In 13/14 dogs, pregabalin add-on 4 mg/kg resulted in serum concentrations in the therapeutic range for humans (mean 3.8 mg/L; median 3.5 mg/L). The tolerability of both strategies was good. However, pregabalin therapy led to a significant increase in the fatigue score in this group ( $p = 0.011$ ).

The poor success rate of this study most likely reflects a real-life situation in the treatment of dogs with pharmaco-resistant idiopathic epilepsy. The study protocol using an individual study endpoint avoided an unnecessarily long exposure of patients with an ineffective therapeutic strategy and was accompanied by good owner compliance. For future applications of pregabalin add-on therapy in dogs, dose escalations may be guided by pregabalin serum concentrations. In most cases, increasing the dose of levetiracetam therapy by 30% seems too low to achieve a relevant therapeutic success.

## VII. LITERATURVERZEICHNIS

Abou-Khalil BW. Update on Antiepileptic Drugs 2019. Continuum (Minneapolis, Minn.) 2019; 25: 508-36.

Aícuá-Rapún I, André P, Rossetti AO, Décosterd LA, Buclin T, Novy J. Seizure freedom and plasma levels of newer generation antiseizure medications. Acta Neurologica Scandinavica 2021; 144: 202-8.

Alves L, Hülsmeier V, Jaggy A, Fischer A, Leeb T, Drögemüller M. Polymorphisms in the ABCB1 Gene in Phenobarbital Responsive and Resistant Idiopathic Epileptic Border Collies. Journal of Veterinary Internal Medicine 2011; 25: 484-9.

Arrol L, Penderis J, Garosi L, Cripps P, Gutierrez-Quintana R, Gonçalves R. Aetiology and long-term outcome of juvenile epilepsy in 136 dogs. Veterinary Record 2012; 170: 335.

Arroyo S, Anhut H, Kugler AR, Lee CM, Knapp LE, Garofalo EA, Messmer S. Pregabalin add-on treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study in adults with partial seizures. Epilepsia 2004; 45: 20-7.

Auvin S, French J, Denis D, Knupp KG, Arzimanoglou A, Whalen, Ed, Renée, Shellhaas A. Novel study design to assess the efficacy and tolerability of antiseizure medications for focal-onset seizures in infants and young children: A consensus document from the regulatory task force and the pediatric commission of the International League against Epilepsy (ILAE), in collaboration with the Pediatric Epilepsy Research Consortium (PERC). Epilepsia Open 2019; 4: 537-43.

Ben-Menachem E. Pregabalin Pharmacology and Its Relevance to Clinical Practice. Epilepsia 2004; 45: 13-8.

Berendt M, Gredal H, Pedersen LG, Alban L, Alving J. A cross-sectional study of epilepsy in Danish Labrador Retrievers: Prevalence and selected risk factors.

Journal of Veterinary Internal Medicine 2002; 16: 262-8.

Berendt M, Gredal H, Ersbøll AK, Alving J. Premature Death, Risk Factors, and Life Patterns in Dogs with Epilepsy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2007; 21: 754-9.

Berendt M, Farquhar RG, Mandigers PJJ, Pakozdy A, Bhatti SFM, De Risio L, Fischer A, Long S, Matiasek K, Muñana KR, 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 Veterinary Research* 2015; 11: 182.

Berk BA, Packer RMA, Law TH, Wessmann A, Bathen-Nöthen A, Jokinen TS, Knebel A, Tipold A, Pelligand L, Volk HA. A double-blinded randomised dietary supplement crossover trial design to investigate the short-term influence of medium chain fatty acid (MCT) supplement on canine idiopathic epilepsy: Study protocol. *BMC Veterinary Research* 2019; 15: 181.

Berk BA, Law TH, Packer RMA, Wessmann A, Bathen-Nöthen A, Jokinen TS, Knebel A, Tipold A, Pelligand L, Meads Z, Volk HA. A multicenter randomized controlled trial of medium-chain triglyceride dietary supplementation on epilepsy in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2020; 34: 1248-59.

Bhatti SFM, De Risio L, Muñana KR, Penderis J, Stein VM, Tipold A, Berendt M, Farquhar RG, Fischer A, Long S, Löscher W, Mandigers PJJ, Matiasek K, Pakozdy A, Patterson EE, Platt S, Podell M, Potschka H, Rusbridge C, Volk HA. International Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal: medical treatment of canine epilepsy in Europe. *BMC Veterinary Research* 2015; 11: 176.

Biton V. Clinical pharmacology and mechanism of action of zonisamide. *Clinical Neuropharmacology* 2007; 30: 230-40.

Blond BN, Hirsch LJ, Mattson RH. Misperceptions on the chance of seizure

freedom with antiseizure medications after two failed trials. *Epilepsia* 2020; 61: 1789-90.

Bockbrader HN, Wesche D, Miller R, Chapel S, Janiczek N, Burger P. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. *Clinical pharmacokinetics* 2010; 49: 661-9.

Boothe DM. Anticonvulsant Therapy in Small Animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 1998; 28: 411-48.

Boothe DM, Dewey CW, Carpenter DM. Comparison of phenobarbital with bromide as a first-choice antiepileptic drug for treatment of epilepsy in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2012; 240: 1073-83.

Brawek B, Löffler M, Dooley DJ, Weyerbrock A, Feuerstein TJ. Differential modulation of K<sup>+</sup>-evoked 3H- neurotransmitter release from human neocortex by gabapentin and pregabalin. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 2008; 376: 301-7.

Brawek B, Löffler M, Weyerbrock A, Feuerstein TJ. Effects of gabapentin and pregabalin on K<sup>+</sup>-evoked 3H-GABA and 3H-glutamate release from human neocortical synaptosomes. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 2009; 379: 361-9.

Brodie MJ, Sills GJ. Combining antiepileptic drugs--rational polytherapy? *Seizure* 2011; 20: 369-75.

Brodie MJ, Barry SJE, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2012; 78: 1548-54.

Bryans JS, Wustrow DJ. 3-substituted GABA analogs with central nervous system activity: A review. *Medicinal Research Reviews* 1999; 19: 149-77.

Chang P, Augustin K, Boddum K, Williams S, Sun M, Terschak JA, Hardege JD, Chen PE, Walker MC, Williams RSB. Seizure control by decanoic acid through direct AMPA receptor inhibition. *Brain : a journal of neurology* 2016; 139: 431-43.

Chang Y, Mellor DJ, Anderson TJ. Idiopathic epilepsy in dogs: Owners' perspectives on management with phenobarbitone and/or potassium bromide. *Journal of Small Animal Practice* 2006; 47: 574-81.

Charalambous M, Brodbelt D, Volk HA. Treatment in canine epilepsy - A systematic review. *BMC Veterinary Research* 2014; 10: 257.

Charalambous M, Shivapour SK, Brodbelt DC, Volk HA. Antiepileptic drugs' tolerability and safety - a systematic review and meta-analysis of adverse effects in dogs. *BMC Veterinary Research* 2016; 12: 79.

Charalambous M, Van Ham L, Broeckx BJG, Roggeman T, Carrette S, Vonck K, Kervel RR, Cornelis I, Bhatti SFM. Repetitive transcranial magnetic stimulation in drug-resistant idiopathic epilepsy of dogs: A noninvasive neurostimulation technique. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2020; 34: 2555-61.

Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. *JAMA neurology* 2018; 75: 279-86.

Chung JY, Hwang CY, Chae JS, Ahn JO, Kim TH, Seo KW, Lee SY, Youn HY. Zonisamide monotherapy for idiopathic epilepsy in dogs. *New Zealand veterinary journal* 2012; 60: 357-9.

Contreras-García IJ, Cárdenas-Rodríguez N, Romo-Mancillas A, Bandala C, Zamudio SR, Gómez-Manzo S, Hernández-Ochoa B, Mendoza-Torreblanca JG, Pichardo-Macías LA. Levetiracetam Mechanisms of Action: From Molecules to Systems. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)* 2022; 15: 475.

Dayrell-Hart B, Steinberg SA, VanWinkle T, Farnbach GC. Hepatotoxicity of phenobarbital in dogs: 18 cases (1985-1989). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1991; 199: 1060-6.

De Risio L, Bhatti S, Muñana KR, Penderis J, Stein V, Tipold A, Berendt M, Farquhar R, Fischer A, Long S, Mandigers PJJ, Matiasek K, Packer RMA, Pakozdy A, Patterson N, Platt S, Podell M, Potschka H, Batlle MP, Rusbridge C, Volk HA. International veterinary epilepsy task force consensus proposal: diagnostic approach to epilepsy in dogs. *BMC Veterinary Research* 2015a; 11: 148.

De Risio L, Newton R, Freeman J, Shea A. Idiopathic Epilepsy in the Italian Spinone in the United Kingdom: Prevalence, Clinical Characteristics, and Predictors of Survival and Seizure Remission. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2015b; 29: 924.

De Risio L, Freeman J, Shea A. Evaluation of quality of life of carers of Italian spinoni with idiopathic epilepsy. *Veterinary record open* 2016; 3: e000174-e.

Denton A, Thorpe L, Carter A, Angarita-Fonseca A, Waterhouse K, Hernandez Ronquillo L. Definitions and Risk Factors for Drug-Resistant Epilepsy in an Adult Cohort. *Frontiers in Neurology* 2021; 12: 777888.

Depondt C. The potential of pharmacogenetics in the treatment of epilepsy. *European Journal of Paediatric Neurology* 2006; 10: 57-65.

Dewey CW, Guiliano R, Boothe DM, Berg JM, Kortz GD, Joseph RJ, Budsberg SC. Zonisamide therapy for refractory idiopathic epilepsy in dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association* 2004; 40: 285-91.

Dewey CW, Cerda-Gonzalez S, Levine JM, Badgley BL, Ducoté JM, Silver GM, Cooper JJ, Packer RA, Lavelly JA. Pregabalin as an adjunct to phenobarbital, potassium bromide, or a combination of phenobarbital and potassium bromide for treatment of dogs with suspected idiopathic epilepsy. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2009; 235: 1442-9.

Dewey CW, Rishniw M, Sakovitch K. Felbamate as an oral add-on therapy in six dogs with presumptive idiopathic epilepsy and generalized seizures resistant to drug therapy. *Open Veterinary Journal* 2022; 12: 445.

Dooley DJ, Mieske CA, Borosky SA. Inhibition of K<sup>+</sup>-evoked glutamate release from rat neocortical and hippocampal slices by gabapentin. *Neuroscience Letters* 2000a; 280: 107-10.

Dooley DJ, Donovan CM, Pugsley TA. Stimulus-dependent modulation of [3H]norepinephrine release from rat neocortical slices by gabapentin and pregabalin. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2000b; 295: 1086-93.

Dooley DJ, Donovan CM, Meder WP, Whetzel SZ. Preferential action of gabapentin and pregabalin at P/Q-type voltage-sensitive calcium channels: Inhibition of K<sup>+</sup>-evoked [3H]-norepinephrine release from rat neocortical slices. *Synapse* 2002; 45: 171-90.

Dooley DJ, Taylor CP, Donevan S, Feltner D. Ca<sup>2+</sup> channel  $\alpha_2\delta$  ligands: novel modulators of neurotransmission. *Trends in Pharmacological Sciences* 2007; 28: 75-82.

Dowling PM. Management of canine epilepsy with phenobarbital and potassium bromide. *The Canadian Veterinary Journal* 1994; 35: 724.

Driscoll J, Almas M, Gregorian G, Kyrychenko A, Makedonska I, Liu J, Patrick J, Scavone JM, Antinew J. Pregabalin as adjunctive therapy in adult and pediatric patients with generalized tonic-clonic seizures: A randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia Open* 2021; 6: 381-93.

EMA. Pexion (imepitoin) : EPAR - Product Information. European Medicines Agency 2018: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pe-xion-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pe-xion-epar-product-information_en.pdf). 01.06.2022.

EMA. Zonegran : EPAR - Product Information. European Medicines Agency 2022a: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zonegran-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zonegran-epar-product-information_en.pdf). 20.07.2022.

EMA. Lyrica : EPAR - Product Information. European Medicines Agency 2022b: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/lyrica-epar-summary-public\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/lyrica-epar-summary-public_en.pdf). 10.05.2022.

EMA. Keppra : EPAR - Product Information. European Medicines Agency 2022c: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keppra-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keppra-epar-product-information_en.pdf). 10.05.2022.

Erlen A, Potschka H, Volk HA, Sauter-Louis C, O'Neill DG. Seizure occurrence in dogs under primary veterinary care in the UK: prevalence and risk factors. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2018; 32: 1665-76.

Fang M, Xi ZQ, Wu Y, Wang XF. A new hypothesis of drug refractory epilepsy: Neural network hypothesis. *Medical Hypotheses* 2011; 76: 871-6.

Fattorusso A, Matricardi S, Mencaroni E, Dell'Isola GB, Di Cara G, Striano P, Verrotti A, Assenza G, Rocha LL, Fattorusso A, Mencaroni E, Dell'Isola GB, Cara GD, Striano P, Verrotti A, Matricardi S. The Pharmacoresistant Epilepsy: An Overview on Existant and New Emerging Therapies. 2021: 674483.

Fischer A, Hülsmeier VI, Munoz Schmieder VP, Tipold A, Kornberg M, König F, Gesell FK, Ahrend LK, Volk HA, Potschka H. Cyclooxygenase-2 Inhibition as an Add-On Strategy in Drug Resistant Epilepsy-A Canine Translational Study. *Frontiers in Veterinary Science* 2022; 9: 864293-.

Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55: 475-82.

Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, Peltola J, Roulet Perez E, Scheffer IE, Schulze-Bonhage A, Somerville E, Sperling M, Yacubian EM, Zuberi SM. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia* 2017; 58: 531-42.

Fredsø N, Koch BC, Toft N, Berendt M. Risk Factors for Survival in a University Hospital Population of Dogs with Epilepsy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2014; 28: 1782-8.

Fredsø N, Toft N, Sabers A, Berendt M. A prospective observational longitudinal study of new-onset seizures and newly diagnosed epilepsy in dogs. *BMC Veterinary Research* 2017; 13: 54.

French JA. Proof of efficacy trials: endpoints. *Epilepsy Research* 2001; 45: 53-6.

French JA, Kugler AR, Robbins JL, Knapp LE, Garofalo EA. Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. *Neurology* 2003; 60: 1631-7.

French JA, Di Nicola S, Arrigo C. Fast and sustained efficacy of levetiracetam during titration and the first 3 months of treatment in refractory epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46: 1304-7.

French JA, Faught E. Rational polytherapy. *Epilepsia* 2009; 50 Suppl 8: 63-8.

French JA, Wang S, Warnock B, Temkin N. Historical control monotherapy design in the treatment of epilepsy. *Epilepsia* 2010; 51: 1936-43.

French JA, Gil-Nagel A, Malerba S, Kramer L, Kumar D, Bagiella E. Time to prerandomization monthly seizure count in perampanel trials: A novel epilepsy endpoint. *Neurology* 2015; 84: 2014.

French JA, Glue P, Friedman D, Almas M, Yardi N, Knapp L, Pitman V, Posner HB. Adjunctive pregabalin vs gabapentin for focal seizures. *Neurology* 2016; 87: 1242-9.

Fureman BE, Friedman D, Baulac M, Glauser T, Moreno J, Dixon-Salazar T, Bagiella E, Connor J, Ferry J, Farrell K, Fountain NB, French JA. Reducing placebo exposure in trials. *Neurology* 2017; 89: 1507-15.

Gagliardo T, Gandini G, Gallucci A, Menchetti M, Bianchi E, Turba ME, Cauduro A, Corlazzoli DS, Gianni S, Baroni M, Bernardini M, Gentilini F. ABCB1 c.-6-180T > G polymorphism and clinical risk factors in a multi-breed cohort of dogs with refractory idiopathic epilepsy. *The Veterinary Journal* 2019; 253: 105378.

Gallucci A, Gagliardo T, Menchetti M, Bianchi E, Bucci D, Gandini G. Long-term efficacy of imepitoin in the treatment of naive dogs affected by idiopathic epilepsy. *Veterinary Record* 2017; 181: 144.

Giordano C, Marchiò M, Timofeeva E, Biagini G. Neuroactive Peptides as Putative Mediators of Antiepileptic Ketogenic Diets. *Frontiers in Neurology* 2014; 5: 63.

Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, Mattson R, French JA, Perucca E, Tomson T. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013; 54: 551-63.

Govendir M, Perkins M, Malik R. Improving seizure control in dogs with refractory epilepsy using gabapentin as an adjunctive agent. *Australian Veterinary Journal* 2005; 83: 602-8.

Griffin S, Stabile F, De Risio L. Cross Sectional Survey of Canine Idiopathic Epilepsy Management in Primary Care in the United Kingdom. *Frontiers in Veterinary Science* 2022; 0: 849.

Hall R, Labruyere J, Volk H, Cardy TJ. Estimation of the prevalence of idiopathic epilepsy and structural epilepsy in a general population of 900 dogs undergoing MRI for epileptic seizures. *Veterinary Record* 2020; 187: E89.

Hamamoto Y, Hasegawa D, Mizoguchi S, Yu Y, Wada M, Kuwabara T, Fujiwara-Igarashi A, Fujita M. Retrospective epidemiological study of canine epilepsy in Japan using the International Veterinary Epilepsy Task Force classification 2015 (2003-2013): Etiological distribution, risk factors, survival time, and lifespan. *BMC Veterinary Research* 2016; 12: 248.

Han FY, Conboy-Schmidt L, Rybachuk G, Volk HA, Zanghi B, Pan Y, Borges K. Dietary medium chain triglycerides for management of epilepsy: New data from human, dog, and rodent studies. *Epilepsia* 2021; 62: 1790-806.

Hao X, Goldberg D, Kelly K, Stephen L, Kwan P, Brodie MJ. Uncontrolled epilepsy is not necessarily the same as drug-resistant epilepsy: Differences between populations with newly diagnosed epilepsy and chronic epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2013; 29: 4-6.

Hardy BT, Patterson EE, Cloyd JM, Hardy RM, Leppik IE. Double-Masked, Placebo-Controlled Study of Intravenous Levetiracetam for the Treatment of Status Epilepticus and Acute Repetitive Seizures in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2012; 26: 334-40.

Heske L, Nødtvedt A, Jäderlund KH, Berendt M, Egenvall A. A cohort study of epilepsy among 665,000 insured dogs: Incidence, mortality and survival after diagnosis. *Veterinary Journal* 2014; 202: 471-6.

Heske L, Körberg IB, Nødtvedt A, Jäderlund KH. Clinical characteristics of epilepsy of unknown origin in the Rottweiler breed. *Acta Veterinaria Scandinavica* 2015; 57: 75.

Heynold Y, Faissler D, Steffen F, Jaggy A. Clinical, epidemiological and treatment results of idiopathic epilepsy in 54 labrador retrievers: a long-term study. *The*

Journal of small animal practice 1997; 38: 7-14.

Hirashima J, Saito M, Igarashi H, Takagi S, Hasegawa D. Case Report: 1-Year Follow-Up of Vagus Nerve Stimulation in a Dog With Drug-Resistant Epilepsy. *Frontiers in Veterinary Science* 2021; 8: 708407.

Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, Sills GJ, Brodie MJ. Predictors of pharmaco-resistant epilepsy. *Epilepsy Research* 2007; 75: 192-6.

Hobbs SL, Law TH, Volk HA, Younis C, Casey RA, Packer RMA. Impact of canine epilepsy on judgement and attention biases. *Scientific Reports* 2020; 10: 17719.

Hülsmeier V, Zimmermann R, Brauer C, Sauter-Louis C, Fischer A. Epilepsy in Border Collies: clinical manifestation, outcome, and mode of inheritance. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2010; 24: 171-8.

Hülsmeier V, Fischer A, Mandigers PJJ, DeRisio L, Berendt M, Rusbridge C, Bhatti SFM, Pakozdy A, Patterson EE, Platt S, Packer RMA, Volk HA. International Veterinary Epilepsy Task Force's current understanding of idiopathic epilepsy of genetic or suspected genetic origin in purebred dogs. *BMC Veterinary Research* 2015; 11: 175.

Jin LJ, Schlesinger F, Song YP, Dengler R, Krampfl K. The Interaction of the Neuroprotective Compounds Riluzole and Phenobarbital with AMPA-Type Glutamate Receptors: A Patch-Clamp Study. *Pharmacology* 2010; 85: 54-62.

Jones GMC, Volk HA, Packer RMA. Research priorities for idiopathic epilepsy in dogs: Viewpoints of owners, general practice veterinarians, and neurology specialists. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2021; 35: 1466-79.

Kalilani L, Sun X, Pelgrims B, Noack-Rink M, Villanueva V. The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2018; 59: 2179-93.

Kearsley-Fleet L, O'Neill DG, Volk HA, Church DB, Brodbelt DC. Prevalence and risk factors for canine epilepsy of unknown origin in the UK. *Veterinary Record* 2013; 172: 338.

Kinirons P, McCarthy M, Doherty CP, Delanty N. Predicting drug-resistant patients who respond to add-on therapy with levetiracetam. *Seizure* 2006; 15: 387-92.

Kiviranta AM, Laitinen-Vapaavuori O, Hielm-Björkman A, Jokinen T. Topiramate as an add-on antiepileptic drug in treating refractory canine idiopathic epilepsy. *The Journal of small animal practice* 2013; 54: 512-20.

KuKanich B, Cohen RL. Pharmacokinetics of oral gabapentin in Greyhound dogs. *Veterinary Journal* 2011; 187: 133-5.

Kutlu G, Gomceli YB, Erdal A, Inan LE. The Honeymoon Effect in Adult Patients with Refractory Partial-Onset Epilepsy Under Levetiracetam Add-on Treatment. *Journal of the Turkish Epilepsi Society* 2013; 19: 15-8.

Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51: 1069-77.

Law TH, Davies ESS, Pan Y, Zanghi B, Want E, Volk HA. A randomised trial of a medium-chain TAG diet as treatment for dogs with idiopathic epilepsy. *British Journal of Nutrition* 2015; 114: 1438-47.

Levitin H, Hague DW, Ballantyne KC, Selmic LE. Behavioral Changes in Dogs With Idiopathic Epilepsy Compared to Other Medical Populations. *Frontiers in Veterinary Science* 2019; 6: 396.

Lim CY, In J. Considerations for crossover design in clinical study. *Korean journal of anesthesiology* 2021; 74: 293-9.

Lord LK, Podell M. Owner perception of the care of long-term phenobarbital-treated epileptic dogs. *The Journal of small animal practice* 1999; 40: 11-5.

Löscher W, Potschka H, Rieck S, Tipold A, Rundfeldt C. Anticonvulsant efficacy of the low-affinity partial benzodiazepine receptor agonist ELB 138 in a dog seizure model and in epileptic dogs with spontaneously recurrent seizures. *Epilepsia* 2004; 45: 1228-39.

Löscher W, Schmidt D. Experimental and clinical evidence for loss of effect (tolerance) during prolonged treatment with antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2006; 47: 1253-84.

Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, Vezzani A. Drug resistance in epilepsy: Clinical impact, potential mechanisms, and new innovative treatment options. *Pharmacological Reviews* 2020; 72: 606-38.

Löscher W, Klein P. The Pharmacology and Clinical Efficacy of Antiseizure Medications: From Bromide Salts to Cenobamate and Beyond. *CNS Drugs* 2021; 35: 935-63.

Luciano AL, Shorvon SD. Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy. *Annals of Neurology* 2007; 62: 375-81.

Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, Kensel-Hammes P, Bajjalieh SM, Matagne A, Fuks B. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2004; 101: 9861-6.

Masucci M, Di Stefano V, Donato G, Mangano C, De Majo M. How Owners of Epileptic Dogs Living in Italy Evaluate Their Quality of Life and That of Their Pet: A Survey Study. *Veterinary sciences* 2021; 8: 140.

May TW, Rambeck B, Neb R, Jürgens U. Serum concentrations of pregabalin in

patients with epilepsy: the influence of dose, age, and comedication. *Therapeutic drug monitoring* 2007; 29: 789-94.

McGrath S, Bartner LR, Rao S, Packer RA, Gustafson DL. Randomized blinded controlled clinical trial to assess the effect of oral cannabidiol administration in addition to conventional antiepileptic treatment on seizure frequency in dogs with intractable idiopathic epilepsy. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2019; 254: 1301-8.

Mealey KL, Bentjen SA, Gay JM, Cantor GH. Ivermectin sensitivity in collies is associated with a deletion mutation of the *mdr1* gene. *Pharmacogenetics* 2001; 11: 727-33.

Meierkord H, Grünig F, Gutschmidt U, Gutierrez R, Pfeiffer M, Draguhn A, Brückner C, Heinemann U. Sodium bromide: effects on different patterns of epileptiform activity, extracellular pH changes and GABAergic inhibition. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 2000; 361: 25-32.

Molina J, Jean-Philippe C, Conboy L, Añor S, de la Fuente C, Wrzosek MA, Spycher A, Luchsinger E, Wenger-Riggenbach B, Montoliu P, Gandini G, Menchetti M, Ribeiro JC, Varejão A, Ferreira A, Zanghi B, Volk HA. Efficacy of medium chain triglyceride oil dietary supplementation in reducing seizure frequency in dogs with idiopathic epilepsy without cluster seizures: a non-blinded, prospective clinical trial. *Veterinary Record* 2020; 187: 356.

Monteiro R, Adams V, Keys D, Platt SR. Canine idiopathic epilepsy: Prevalence, risk factors and outcome associated with cluster seizures and status epilepticus. *Journal of Small Animal Practice* 2012; 53: 526-30.

Moore S, Muñana KR, Papich MG, Nettifee-Osborne JA. The pharmacokinetics of levetiracetam in healthy dogs concurrently receiving phenobarbital. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 2011; 34: 31-4.

Morris GL, Mueller WM. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in

patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05. *Neurology* 1999; 53: 1731-5.

Morton V, Torgerson DJ. Regression to the mean: treatment effect without the intervention. *Journal of evaluation in clinical practice* 2005; 11: 59-65.

Mula M, Zaccara G, Galimberti CA, Ferrò B, Canevini MP, Mascia A, Mecarelli O, Michelucci R, Pisani LR, Specchio LM, Striano S, Perucca E. Validated outcome of treatment changes according to International League Against Epilepsy criteria in adults with drug-resistant focal epilepsy. *Epilepsia* 2019; 60: 1114-23.

Muñana KR, Vitek SM, Tarver WB, Saito M, Skeen TM, Sharp NJH, Olby NJ, Haglund MM. Use of vagal nerve stimulation as a treatment for refractory epilepsy in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2002; 221: 977-83.

Muñana KR, Zhang D, Patterson EE. Placebo effect in canine epilepsy trials. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2010; 24: 166-70.

Muñana KR, Thomas WB, Inzana KD, Nettifee-Osborne JA, McLucas KJ, Olby NJ, Mariani CJ, Early PJ. Evaluation of Levetiracetam as Adjunctive Treatment for Refractory Canine Epilepsy: A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Trial. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2012a; 26: 341-8.

Muñana KR, Nettifee-Osborne JA, Bergman RL, Mealey KL. Association between ABCB1 Genotype and Seizure Outcome in Collies with Epilepsy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2012b; 26: 1358-64.

Muñana KR, Nettifee-Osborne JA, Papich MG. Effect of Chronic Administration of Phenobarbital, or Bromide, on Pharmacokinetics of Levetiracetam in Dogs with Epilepsy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2015; 29: 614-9.

Murawiec S, Chudek J, Nieves W, Almgren-Rachtan A, Jedrzejczak J. Increasing

the dosage of pregabalin in patients with focal epilepsy decreases the frequency of seizures and ameliorates symptoms of anxiety, depression and insomnia. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2020; 24: 13015-24.

Neff MW, Robertson KR, Wong AK, Safra N, Broman KW, Slatkin M, Mealey KL, Pedersen NC. Breed distribution and history of canine *mdr1-1Delta*, a pharmacogenetic mutation that marks the emergence of breeds from the collie lineage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2004; 101: 11725-30.

Neligan A, Bell GS, Elsayed M, Sander JW, Shorvon SD. Treatment changes in a cohort of people with apparently drug-resistant epilepsy: an extended follow-up. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2012; 83: 810-3.

Neßler J, Rundfeldt C, Löscher W, Kostic D, Keefe T, Tipold A. Clinical evaluation of a combination therapy of imepitoin with phenobarbital in dogs with refractory idiopathic epilepsy. *BMC Veterinary Research* 2017; 13: 33.

Nettifee JA, Muñana KR, Griffith EH. Evaluation of the impacts of epilepsy in dogs on their caregivers. *Journal of the American Animal Hospital Association* 2017; 53: 143-9.

Nowakowska M, Üçal M, Charalambous M, Bhatti SFM, Denison T, Meller S, Worrell GA, Potschka H, Volk HA. Neurostimulation as a Method of Treatment and a Preventive Measure in Canine Drug-Resistant Epilepsy: Current State and Future Prospects. *Frontiers in Veterinary Science* 2022; 9: 889561.

O'Brien CP. Drug Addiction. In: Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12e, 12 edn. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, eds. New York, NY: McGraw-Hill Education 2015: Chapter 24: Drug Addiction.

Packer RMA, Shihab NK, Torres BBJ, Volk HA. Clinical Risk Factors Associated with Anti-Epileptic Drug Responsiveness in Canine Epilepsy. *PLoS ONE* 2014; 9: e106026-e.

Packer RMA, Volk HA. Epilepsy beyond seizures: a review of the impact of epilepsy and its comorbidities on health-related quality of life in dogs. *The Veterinary Record* 2015; 177: 306-15.

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

Packer RMA, Shihab NK, Volk HA, Torres BBJ. Responses to successive anti-epileptic drugs in canine idiopathic epilepsy. *The Veterinary Record* 2015b; 176: 203.

Packer RMA, Lucas R, Volk HA. Owner perception of focal seizures in canine epilepsy. *Veterinary Record* 2017a; 180: 150.

Packer RMA, Volk HA, Fowkes RC. Physiological reactivity to spontaneously occurring seizure activity in dogs with epilepsy and their carers. *Physiology & Behavior* 2017b; 177: 27-33.

Packer RMA, McGreevy PD, Salvin HE, Valenzuela MJ, Chaplin CM, Volk HA. Cognitive dysfunction in naturally occurring canine idiopathic epilepsy. *PLoS ONE* 2018; 13: e0192182.

Packer RMA, Hobbs SL, Blackwell EJ. Behavioral interventions as an adjunctive treatment for canine epilepsy: A missing part of the epilepsy management toolkit? *Frontiers in Veterinary Science* 2019; 6: 3.

Panbianco M, Zavanone C, Dupont S, Restivo DA, Pavone A. Vagus nerve stimulation therapy in partial epilepsy: a review. *Acta neurologica Belgica* 2016; 116: 241-8.

Patterson EE, Goel V, Cloyd JC, O'Brien TD, Fisher JE, Dunn AW, Leppik IE. Intramuscular, intravenous and oral levetiracetam in dogs: safety and pharmacokinetics. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 2008; 31:

253-8.

Pearce LK. Potassium bromide as an adjunct to phenobarbital for the management of uncontrolled seizures in dogs. *Progress in veterinary neurology (USA)* 1990; 1: 95-101.

Perucca E. When clinical trials make history: Demonstrating efficacy of new antiepileptic drugs as monotherapy. *Epilepsia* 2010; 51: 1933-5.

Platt SR, Adams V, Garosi LS, Abramson CJ, Penderis J, De Stefani A, Matiasek L. Treatment with gabapentin of 11 dogs with refractory idiopathic epilepsy. *The Veterinary Record* 2006; 159: 881-4.

Podell M, Fenner WR. Bromide therapy in refractory canine idiopathic epilepsy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1993; 7: 318-27.

Podell M, Volk HA, Berendt M, Löscher W, Muñana KR, Patterson EE, Platt SR. 2015 ACVIM Small Animal Consensus Statement on Seizure Management in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2016; 30: 477-90.

Potschka H, Fischer A, Löscher W, Patterson N, Bhatti S, Berendt M, De Risio L, Farquhar R, Long S, Mandigers P, Matiasek K, Muñana KR, Pakozdy A, Penderis J, Platt S, Podell M, Rusbridge C, Stein V, Tipold A, Volk HA. International veterinary epilepsy task force consensus proposal: outcome of therapeutic interventions in canine and feline epilepsy. *BMC Veterinary Research* 2015; 11: 177.

Quintero JE, Dooley DJ, Pomerleau F, Huettl P, Gerhardt GA. Amperometric measurement of glutamate release modulation by gabapentin and pregabalin in rat neocortical slices: Role of voltage-sensitive Ca<sup>2+</sup>  $\alpha$ 2 $\delta$ -1 subunit. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2011; 338: 240-5.

Radulovic LL, Türck D, von Hodenberg A, Vollmer KO, McNally WP, DeHart PD,

Hanson BJ, Bockbrader HN, Chang T. Disposition of gabapentin (neurontin) in mice, rats, dogs, and monkeys. *Drug Metabolism and Disposition* 1995; 23: 441-8.

Ramos-Lizana J, Rodriguez-Lucenilla MI, Aguilera-López P, Aguirre-Rodríguez J, Cassinello-García E. A study of drug-resistant childhood epilepsy testing the new ILAE criteria. *Seizure* 2012; 21: 266-72.

Ranjithkumar M, Vijayakumar H, Pothiappan P, Jeyaraja K, Kavitha S. Idiopathic refractory epileptic dogs: Levetiracetam or gabapentin add-on to phenobarbital therapy. *The Pharma Innovation Journal* 2021; 10: 625-7.

Remy S, Beck H. Molecular and cellular mechanisms of pharmacoresistance in epilepsy. *Brain : a journal of neurology* 2006; 129: 18-35.

Rieck S, Rundfeldt C, Tipold A. Anticonvulsant activity and tolerance of ELB138 in dogs with epilepsy: A clinical pilot study. *The Veterinary Journal* 2006; 172: 86-95.

Robinson K, Platt S, Stewart G, Reno L, Barber R, Boozer L. Feasibility of Non-Invasive Vagus Nerve Stimulation (gammaCore VET™) for the Treatment of Refractory Seizure Activity in Dogs. *Frontiers in Veterinary Science* 2020; 7: 569739.

Rogawski MA, Johnson MR. Intrinsic severity as a determinant of antiepileptic drug refractoriness. *Epilepsy currents* 2008; 8: 127-30.

Rogawski MA. The intrinsic severity hypothesis of pharmacoresistance to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2013; 54 Suppl 2: 33-40.

Ruehlmann D, Podell M, March P. Treatment of partial seizures and seizure-like activity with felbamate in six dogs. *The Journal of small animal practice* 2001; 42: 403-8.

Rundfeldt C, Tipold A, Löscher W. Efficacy, safety, and tolerability of imepitoin in dogs with newly diagnosed epilepsy in a randomized controlled clinical study with long-term follow up. *BMC Veterinary Research* 2015; 11: 228.

Saito M, Muñana KR, Sharp NJH, Olby NJ. Risk factors for development of status epilepticus in dogs with idiopathic epilepsy and effects of status epilepticus on outcome and survival time: 32 Cases (1990-1996). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2001; 219: 618-23.

Salar S, Maslarova A, Lippmann K, Nichtweiss J, Weissberg I, Sheintuch L, Kunz WS, Shorer Z, Friedman A, Heinemann U. Blood-brain barrier dysfunction can contribute to pharmacoresistance of seizures. *Epilepsia* 2014; 55: 1255-63.

Salazar V, Dewey CW, Schwark W, Badgley BL, Gleed RD, Horne W, Ludders JW. Pharmacokinetics of single-dose oral pregabalin administration in normal dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 2009; 36: 574-80.

Sanchis-Mora S, Chang YM, Abeyesinghe SM, Fisher A, Upton N, Volk HA, Pelligand L. Pregabalin for the treatment of syringomyelia-associated neuropathic pain in dogs: A randomised, placebo-controlled, double-masked clinical trial. *Veterinary Journal* 2019; 250: 55-62.

Schmidt D, Löscher W. New developments in antiepileptic drug resistance: an integrative view. *Epilepsy currents* 2009; 9: 47-52.

Schmierer PA, Tunsmeier J, Tipold A, Hartnack-Wilhelm S, Lesczuk P, Kastner SBR. Randomized controlled trial of pregabalin for analgesia after surgical treatment of intervertebral disc disease in dogs. *Vet Surg* 2020; 49: 905-13.

Schulze-Bonhage A. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of pregabalin and its role in the treatment of epilepsy. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology* 2013; 9: 105-15.

Schwartz-Porsche D, Löscher W, Frey HH. Therapeutic efficacy of phenobarbital and primidone in canine epilepsy: a comparison. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 1985; 8: 113-9.

Schwartz-Porsche D, Jürgens U. Wirksamkeit von Bromid bei den therapieresistenten Epilepsien des Hundes. *Tierärztliche Praxis* 1991; 19: 395-401.

Sheinberg R, Heyman E, Dagan Z, Youngster I, Kohn E, Gandelman-Marton R, Berkovitch M. Correlation Between Efficacy of Levetiracetam and Serum Levels Among Children With Refractory Epilepsy. *Pediatric Neurology* 2015; 52: 624-8.

Shihab N, Bowen J, Volk HA. Behavioral changes in dogs associated with the development of idiopathic epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2011; 21: 160-7.

Sills GJ, Rogawski MA. Mechanisms of action of currently used antiseizure drugs. *Neuropharmacology* 2020; 168: 107966.

Stabile F, van Dijk J, Barnett CR, De Risio L. Epileptic seizure frequency and semiology in dogs with idiopathic epilepsy after initiation of imepitoin or phenobarbital monotherapy. *Veterinary Journal* 2019; 249: 53-7.

Stephen LJ, Forsyth M, Kelly K, Brodie MJ. Antiepileptic drug combinations--have newer agents altered clinical outcomes? *Epilepsy Research* 2012; 98: 194-8.

Stewart BH, Kugler AR, Thompson PR, Bockbrader HN. A saturable transport mechanism in the intestinal absorption of gabapentin is the underlying cause of the lack of proportionality between increasing dose and drug levels in plasma. *Pharmaceutical research* 1993; 10: 276-81.

Stockings E, Zagic D, Campbell G, Weier M, Hall WD, Nielsen S, Herkes GK, Farrell M, Degenhardt L. Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: a systematic review of controlled and observational evidence. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2018; 89: 741-53.

Sultana B, Panzini MA, Veilleux Carpentier A, Comtois J, Rioux B, Gore G, Bauer PR, Kwon CS, Jetté N, Josephson CB, Keezer MR. Incidence and Prevalence of Drug-Resistant Epilepsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology* 2021; 96: 805-17.

Tang F, Hartz AMS, Bauer B. Drug-Resistant Epilepsy: Multiple Hypotheses, Few Answers. *Frontiers in Neurology* 2017; 8: 301.

Tauber C-A (2017) Epidemiologische Untersuchungen zum Vorkommen von Epilepsie bei Hund und Katze in der Kleintierpraxis. Ludwig-Maximilians-Universität München, München

Taylor CP, Vartanian MG, Po-Wai Y, Bigge C, Suman-Chauhan N, Hill DR. Potent and stereospecific anticonvulsant activity of 3-isobutyl GABA relates to in vitro binding at a novel site labeled by tritiated gabapentin. *Epilepsy Research* 1993; 14: 11-5.

Taylor CP, Angelotti T, Fauman E (2007) Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: The calcium channel  $\alpha 2\text{-}\delta$  (alpha2-delta) subunit as a target for antiepileptic drug discovery. In: *Epilepsy Research*. *Epilepsy Res.* 137-50

Thoefner MS, Skovgaard LT, McEvoy FJ, Berendt M, Bjerrum OJ. Pregabalin alleviates clinical signs of syringomyelia-related central neuropathic pain in Cavalier King Charles Spaniel dogs: a randomized controlled trial. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 2020; 47: 238-48.

Thomson C. Monitoring side effects of antiepileptic drugs. *The Veterinary Record* 2014; 175: 245-6.

Tipold A, Keefe TJ, Löscher W, Rundfeldt C, de Vries F. Clinical efficacy and safety of imepitoin in comparison with phenobarbital for the control of idiopathic epilepsy in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 2015; 38: 160-8.

Tishler DM, Weinberg KI, Hinton DR, Barbaro N, Annett GM, Raffel C. MDR1 gene expression in brain of patients with medically intractable epilepsy. *Epilepsia* 1995; 36: 1-6.

Trepanier LA, Van Schoick An, Schwark WS, Carrillo J. Therapeutic serum drug concentrations in epileptic dogs treated with potassium bromide alone or in combination with other anticonvulsants: 122 cases (1992-1996). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1998; 213: 1449-53.

Twyman RE, Rogers CJ, Macdonald RL. Differential regulation of gamma-aminobutyric acid receptor channels by diazepam and phenobarbital. *Annals of Neurology* 1989; 25: 213-20.

Uthman BM, Bazil CW, Beydoun A, Schulze-Bonhage A, Benabou R, Whalen E, Emir B, Griesing T, Leon T. Long-term add-on pregabalin treatment in patients with partial-onset epilepsy: pooled analysis of open-label clinical trials. *Epilepsia* 2010; 51: 968-78.

Van Meervenne S, Volk HA, Verhoeven PS, Van Ham L, O'Neill DG. Associations between neutering and idiopathic epilepsy in Labrador retrievers and Border collies under primary veterinary care in the UK. *The Veterinary Journal* 2019; 252: 105354.

Vartanian MG, Radulovic LL, Kinsora JJ, Serpa KA, Vergnes M, Bertram E, Taylor CP. Activity profile of pregabalin in rodent models of epilepsy and ataxia. *Epilepsy Research* 2006; 68: 189-205.

Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarkers in epilepsy. *Nature Reviews Neurology* 2019 15:8 2019; 15: 459-72.

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

Von Klopmann T, Rambeck B, Tipold A. Prospective study of zonisamide therapy for refractory idiopathic epilepsy in dogs. *The Journal of small animal practice* 2007; 48: 134-8.

Watson F, Packer RMA, Rusbridge C, Volk HA. Behavioural changes in dogs with idiopathic epilepsy. *The Veterinary Record* 2020; 186: 93-.

Weissl J, Hülsmeier V, Brauer C, Tipold A, Koskinen LL, Kyöstilä K, Lohi H, Sauter-Louis C, Wolf M, Fischer A. Disease progression and treatment response of idiopathic epilepsy in Australian shepherd dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2012; 26: 116-25.

Wells J, Swaminathan A, Paseka J, Hanson C. Efficacy and Safety of a Ketogenic Diet in Children and Adolescents with Refractory Epilepsy-A Review. *Nutrients* 2020; 12: 1809.

Wessmann A, Ortega M, Anderson TJ, Volk H, Packer R. Quality-of-life aspects in idiopathic epilepsy in dogs. *The Veterinary Record* 2016; 179: 229.

White HS. Comparative anticonvulsant and mechanistic profile of the established and newer antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1999; 40: s2-s10.

Wieland F, Sarviaho R, James F, Hytönen MK, Cortez MA, Kluger G, Koskinen LLE, Arumilli M, Kornberg M, Bathen-Noethen A, Tipold A, Rentmeister K, Bhatti SFM, Hülsmeier V, Boettcher IC, Tästensen C, Flegel T, Dietschi E, Leeb T, Matiasek K, Fischer A, Lohi H. Generalized myoclonic epilepsy with photosensitivity in juvenile dogs caused by a defective DIRAS family GTPase 1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2017; 114: 2669-74.

Xu T, Bajjalieh SM. SV2 modulates the size of the readily releasable pool of secretory vesicles. *Nature Cell Biology* 2001; 3: 691-8.

---

Zaccara G, Franciotta D, Perucca E. Idiosyncratic adverse reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2007; 48: 1223-44.

Zhang XL, Velumian AA, Jones OT, Carlen PL. Modulation of high-voltage-activated calcium channels in dentate granule cells by topiramate. *Epilepsia* 2000; 41: 52-60.

## VIII. ANHANG

Tabelle Laborwerte															
Hunde	Gruppe	ALT prä (U/l)	ALT post (U/l)	AP prä (U/l)	AP post (U/l)	GLDH prä (U/l)	GLDH post (U/l)	Albumin prä (g/l)	Albumin post (g/l)	ppGS prä (µmol/l)	ppGS post (µmol/l)	Kreatinin prä (µmol/l)	Kreatinin post (µmol/l)		
1	pregabalin	33	65	122	212	fehlt	4	30	27	8.3	fehlt	100	79.56		
2	pregabalin	37	39	135	273	2	fehlt	21	30.9	6	fehlt	97.24	123.76		
3	pregabalin	40	46	179	139	0	4	33	29	2.1	fehlt	79.56	123.76		
4	pregabalin	106	79	169	129	fehlt	fehlt	23.5	26	4.9	fehlt	67.2	60.11		
5	pregabalin	57	117	277	173	fehlt	fehlt	26	22.4	3.46	4.52	80	74		
6	pregabalin	56	65	259	319	5.9	6	fehlt	24.1	5.96	4	74.3	93.7		
7	pregabalin	44	60	106	224	17	1	33	32	8.1	5.3	61.88	70.72		
8	pregabalin	15	15	303	268	fehlt	fehlt	28.3	31	1.5	3.71	60	59		
9	pregabalin	176	188	41	56	17.9	20.1	32.9	31.4	3.23	6.3	80.4	89.3		
10	pregabalin	89	70	575	199	6	104	25.3	24	2.7	0	84.5	91.1		
11	pregabalin	135	91	470	210	11	0	26	25	13.1	4.9	61.88	53.04		
12	pregabalin	72	91	287	NA	fehlt	NA	38	NA	0	NA	95.47	NA		
13	pregabalin	78	233	0	112	1	13	39	32	5.4	5.4	79.56	88.4		
14	pregabalin	51	30	84	132	4	4	35	32	7.1	9.6	97.24	97		
15	levetiracetam	23	31	103	119	fehlt	fehlt	29.2	29	3.32	2.57	95	107		
16	levetiracetam	131	110	377	554	11	8.7	22.9	24.9	3.4	fehlt	91.1	93.7		
17	levetiracetam	25	22.8	52	70	2.1	1.5	29.2	23.7	5.59	1	91	102		
18	levetiracetam	215	94	1013	909	103	26	23	20	14.9	4	88.4	70.72		
19	levetiracetam	153	199	564	673	13	20	26	33	1.5	5.9	61.88	61.88		
20	levetiracetam	119	199	506	673	zu lipämisch	20	35	33	4.4	4.4	61.88	61.88		
21	levetiracetam	76.4	NA	267.6	NA	fehlt	NA	39	NA	3.4	NA	53.04	NA		
22	levetiracetam	134	143	2898	4102	zu lipämisch	2	34	36	4	8.1	70.72	53.04		
23	levetiracetam	206	364	512	792	82.4	30.5	21.2	18.7	5.7	27.4	87	69		
24	levetiracetam	47	59	78	29	fehlt	fehlt	35	fehlt	0.9	1.7	74.26	84.86		
25	levetiracetam	85	77	2379	2815	5	0	31	26	1.2	2	70.72	70.72		
26	levetiracetam	97	65	122	110	11	zu lipämisch	25	28	1.3	30.2	79.56	61.88		
<b>Referenzbereich</b>		25 - 122 (U/l)	25 - 122 (U/l)	14 - 147 (U/l)	14 - 147 (U/l)	1 - 18 (U/l)	1 - 18 (U/l)	28 - 43 (g/l)	28 - 43 (g/l)	0 - 40 (µmol/l)	40 (µmol/l)	44,2 - 132,6 (µmol/l)	44,2 - 132,6 (µmol/l)		
<b>Legende</b>		ALT	Alanin-Aminotransferase	ppGS	postprandiale Gallensäuren	NA	euthanasiert / verstorben								
		AP	Alkalische Phosphatase	NA											
		GLDH	Glutamat-Dehydrogenase												

## **IX. DANKSAGUNG**

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Prof. Dr. Andrea Fischer, die mir diese Doktorarbeit ermöglicht und mich mit ihrer Expertise immer unterstützt hat. Vielen Dank für deine wertvolle Zeit, um Fragen zu klären oder schwierige Patienten zu besprechen. Danke für deine ausführliche fachliche Unterstützung bei der Publikation, dem Poster und der Dissertation. Ich konnte sehr viel aus den Gesprächen und der Zusammenarbeit mit dir für die Zukunft mitnehmen!

Bei Prof. Dr. Katrin Hartmann möchte ich mich für die Möglichkeit bedanken, an der Medizinischen Kleintierklinik promovieren zu dürfen.

PD Dr. Reese danke ich für das gemeinsame Brain-Storming und die Hilfe bei der statistischen Auswertung. Bei Prof. Dr. Potschka bedanke ich mich für ihre bereichernden Kommentare bei Finalisierung der Publikation.

Danke Gesine, Jana, Steffi und Franzi für die gemeinsame Zeit am Service Neurologie der Medizinischen Kleintierklinik, für die Offenheit für Fragen, den netten fachlichen Austausch und dass ihr immer wieder an Patienten für meine Studie gedacht habt!

Vielen Dank an die AniCura Holding Schweden für die Finanzierung der klinischen Studie.

Ich bedankt mich beim Team der AniCura Tierklinik Haar, allen voran Dr. Konrad Jurina, für seine geschätzte Meinung, kritischen Anregungen und Unterstützung in der Bewerbung der Studie. Danke an Dr. Tanja Steinberg für die Rekrutierung von Patienten vor Ort und deine immer positive und freundliche Art. Danke an Doris Buchmayer für deine Zeit und Organisation der Rückerstattungen an die Hundehalter. Vielen Dank an Dr. Annette Kaiser für die Flexibilität in der Dienstplanung. Nicht zuletzt, herzlichen Dank an das Tierärzte-Team der AniCura Tierklinik Haar für die schöne gemeinsame Zeit und die gegenseitige Unterstützung!

Ich danke allen überweisenden Tierärzten für ihr Vertrauen und allen Patientenhaltern für ihre Offenheit gegenüber neuen Therapiestrategien, den freundlichen Austausch und ihr Durchhaltevermögen.

Mein größter Dank geht an meine Eltern und meinen Verlobten Stefan!

Danke Stefan für deine Geduld bis zur Fertigstellung dieser Arbeit, für dein Verständnis für die vielen und lange Telefonate, oft bis spätabends, oder das Schreiben der Dissertation sogar im Urlaub, für's Aushalten meiner Launen und für deine bestärkenden positiven Worte, wenn ich sie gebraucht habe.

Nicht weniger dankbar bin ich meinen Eltern, die mich zeitlebens in allen Vorhaben unterstützt, mir Mut und Durchhaltevermögen zugesprochen, immer ein offenes Ohr für mich gehabt und mir Liebe und Verständnis entgegengebracht haben. Ich danke euch für alles!

Zu guter Letzt danke ich meinen Großeltern, die meine Ausbildung zur Tierärztin immer gefördert haben und sich sehr darüber gefreut hätten, bei meiner Promotion dabei zu sein.