



Jämförelse mellan subkutan administration av medetomidin på hjässan och i nackskinnet hos hund

– Tid från administration till uppnådd sedering

Comparison of subcutaneous administration of medetomidine on the head and the skin of the neck in dogs – time from administration to achieved sedation.

Amanda Kristiansson & Linda Persson

Självständigt arbete i djuromvårdnad • (15hp)
Sveriges lantbruksuniversitet, SLU
Institutionen för Kliniska vetenskaper
Djursjukskötprogrammet
Uppsala år 2020



Jämförelse mellan subkutan administration av medetomidin på hjässan och i nackskinnets hos hund – Tid från administration till uppnådd sedering

Comparison of subcutaneous administration of medetomidine on the head and the skin of the neck in dogs – Time from administration to achieved sedation

Amanda Kristiansson & Linda Persson

Handledare: Lena Olsén, SLU, Institutionen för Kliniska vetenskaper
Bitr. handledare: Anneli Rydén, SLU, Institutionen för Kliniska vetenskaper
Examinator: Görel Nyman, SLU, Institutionen för Kliniska vetenskaper

Omfattning: 15 hp
Nivå och fördjupning: Grundnivå G2E
Kurstitel: Självständigt arbete i djuromvårdnad
Kurskod: EX0863
Program/utbildning: Djursjukskötprogrammet
Kursansvarig inst.: Kliniska vetenskaper, avdelningen för djuromvårdnad

Utgivningsort: Uppsala
Utgivningsår: 2020
Omslagsbild: Linda Persson

Nyckelord: sedering, medetomidin, subkutan, hjässa, nacke, hund, canine

Sveriges lantbruksuniversitet

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för Kliniska vetenskaper
Avdelningen för djuromvårdnad

Publicering och arkivering

Godkända självständiga arbeten (examensarbeten) vid SLU publiceras elektroniskt. Som student äger du upphovsrätten till ditt arbete och behöver godkänna publiceringen. Om du kryssar i **JA**, så kommer fulltexten (pdf-filen) och metadata bli synliga och sökbara på internet. Om du kryssar i **NEJ**, kommer endast metadata och sammanfattning bli synliga och sökbara. Fulltexten kommer dock i samband med att dokumentet laddas upp arkiveras digitalt.

Om ni är fler än en person som skrivit arbetet så gäller krysset för alla författare, ni behöver alltså vara överens. Läs om SLU:s publiceringsavtal här: <https://www.slu.se/site/bibliotek/publicera-och-analysera/registrera-och-publicera/avtal-for-publicering/>.

JA, jag/vi ger härmed min/vår tillåtelse till att föreliggande arbete publiceras enligt SLU:s avtal om överlåtelse av rätt att publicera verk.

NEJ, jag/vi ger inte min/vår tillåtelse att publicera fulltexten av föreliggande arbete. Arbetet laddas dock upp för arkivering och metadata och sammanfattning blir synliga och sökbara.

Sammanfattning

Subkutan (s.c.) administration av medetomidin på hjässan hos hund används frekvent på kliniker. Det ger en varierande effekt men väljs oftast för att det är enklare än intravenös (i.v.) administration och mindre smärtsamt än intramuskulär (i.m.) administration.

För att underlätta hanteringen av hundar vid undersökningar, behandlingssituationer och små ingrepp, sederas de oftast med $\alpha 2$ -adrenoreceptoragonister ($\alpha 2$ -agonister). Då dessa är reversibla med en $\alpha 2$ -adrenoreceptorantagonist undviks de flesta negativa effekterna av själva sederingen.

Detta kandidatarbete inom djuromvårdnad presenterar resultat från en experimentell pilotstudie som utfördes i februari 2020 på Sveriges Lantbruksuniversitet (SLU). Sex friska beaglar sederades med medetomidin på två olika s.c. administrationsplatser vid två olika tillfällen med en veckas mellanrum. Vid ena tillfället administrerades medetomidin s.c. på hjässan och vid det andra i nacken.

Syftet med denna pilotstudie var att undersöka skillnaden i total sederings effekt, hjärtfrekvens (HF), sederingsgrad och läggningstid (tid förfluten från administration tills hunden lagt sig med hela bröstkorgen i marken) mellan administrationsplatserna. Alla hundar fick samma dos medetomidin beräknat per kilo (kg) kroppsvikt. HF och syremättnad i blodet (saturation) mättes via en givare fäst runt hundarnas svans. Andningsfrekvens (AF) och beteendeparametrar (sederingsgrad, läggningstid, munrörelse, ataxi, kräkning och stressnivå enligt Fear Anxiety and Stress scale) bedömdes via övervakningsfilmer.

Statistisk signifikant skillnad sågs i sederingsgrad mellan de båda administrationssätten. Administration av medetomidin på hjässan inducerade snabbare läggningstid hos fem av sex hundar jämfört med i nacken. Ingen statistisk signifikant skillnad fanns för HF, AF och saturation mellan de båda administrationssätten men däremot sågs en signifikant minskning av dessa parametrar över tid vid bägge tillfällen. För att avgöra om statistisk signifikans finns gällande total sederings effekt behövs utökade studier. Jämförande studier gällande smärta vid de båda administrationssätten kan också vara av värde.

Nyckelord: Sederings, medetomidin, subkutan, hjässan, nacke, hund, canine

Abstract

Subcutaneous (s.c.) administration of medetomidine on the head of dogs is often used in clinics. It results in varying effect but is often chosen because it is easier to give than intravenous (i.v.) administration and intramuscular (i.m.) administration.

To facilitate the handling of dogs in treatment situations, examinations and minor medical interventions they are often sedated with α_2 -agonists. As these are reversible with an α_2 -adrenoreceptor antagonist most of the negative effects of the sedation can be avoided.

This Bachelor's thesis on the animal care subject presents the results of an experimental pilot study conducted in February 2020 at the Swedish University of Agriculture Science (SLU). Six healthy beagles were sedated with medetomidine s.c. on two different occasions with one week interval. On one occasion medetomidine was administered s.c. on the head and on the other s.c. in the neck. The pilot study investigates whether there is a difference in the total effect of the sedation (heart rate (HR), degree of sedation and time from administration to sternal recumbency) between the two different places. All dogs were given the same dose of medetomidine per kilogram body weight (kg). The heart rate and oxygen saturation in the blood were measured with pulse oximetry via a sensor that was attached around the dog's tail during the trials. Respiratory rate (RR) and behavioral parameters (degree of sedation, time from administration to sternal recumbency, mouth movement, ataxia, vomiting and stress level measured via Fear Anxiety and Stress scale) were assessed via surveillance footage.

A significant difference was observed in the degree of sedation between the two s.c. administration places. Administration on the head induced shorter time from administration to sternal recumbency in five of six dogs compared to the neck. There was no significant difference for HR, RR and saturation between the two administration places, but a significant reduction of these parameters was seen over time on both occasions. To determine whether there is a statistical significance of the total sedation effect, extended studies are needed. Comparative studies regarding pain in the two administration sites may also be of value.

Keywords: sedation, medetomidine, subcutaneous, head, neck, dog, canine

Innehållsförteckning

Förkortningar	9
1. Inledning	10
1.1. Syfte	11
1.2. Frågeställning	11
1.3. Bakgrund	11
1.3.1. α 2-adrenoreceptoragonister	12
1.3.2. Fysiologiska parametrar	13
1.3.3. Beteenden	14
2. Material och metod	16
2.1. Hundar	16
2.2. Miljö	16
2.3. Administration av läkemedel	17
2.3.1. Total sederingsseffekt	18
2.3.2. Fysiologiska parametrar	18
2.3.3. Beteende	19
2.3.4. Bearbetning av data	20
3. Resultat	21
3.1. Fysiologiska parametrar	21
3.1.1. Hjärtfrekvens	21
3.1.2. Andningsfrekvens	22
3.1.3. Saturation	23
3.2. Beteende	23
3.2.1. Sederingsgrad	23
3.2.2. Läggningsstid	24
3.2.3. Andra beteenden	25
4. Diskussion	27
4.1. Resultat	27
4.1.1. Sederingsseffekt	27
4.1.2. Fysiologiska parametrar	28

4.1.3.	Beteende.....	29
4.2.	Material och metod.....	32
4.2.1.	Etik.....	32
4.2.2.	Material och miljö.....	33
4.2.3.	Administration.....	33
4.3.	Originalläkemedel vs generika.....	34
4.4.	På kliniken.....	35
4.5.	Konklusion.....	35
	Referenser.....	36
	Tack.....	40
	Bilaga 1.....	41
	Bilaga 2.....	42
	Bilaga 3.....	43

Förkortningar

AF	andningsfrekvens
FAS	Fear Anxiety and Stress scale
GV20	Governing vessel 20
HF	hjärtfrekvens
i.m.	intramuskulär
i.n.	ingen notering
i.v.	intravenös
kg	kilogram
läggningstid	tid från administration tills hunden lägger sig med hela bröstkorgen i marken.
mg	milligram
min	minut/minuter
observatörer	författarna till denna studie
sederingseffekt	den totala sederingseffekten med resultat sammanslaget från HF, sederingsgrad och läggningstid
s.c.	subkutan
SD	standardavvikelse
SLU	Sveriges lantbruksuniversitet
spm	slag per minut

1. Inledning

För att underlätta hantering av hundar vid undersökningar, behandlingssituationer och små ingrepp sederas (Thomas & Lerche 2017. s. 3) de ofta med en α 2-agonist (Thomas & Lerche 2017. s. 65). Effekten av α 2-agonisten är reversibel med en α 2-adrenoreceptor-antagonist och djuret kan åka hem efter reversering (Thomas & Lerche 2017. s. 65). En α 2-agonist ger ofta bieffekter såsom bradykardi, sänkt AF och hypotermi (Thomas & Lerche 2017. s. 3). För att minimera riskerna för bieffekter bör sederingsstiden vara så kort som möjligt.

Substansen medetomidin är en α 2-agonist som saluförs i Sverige under olika godkända läkemedelsnamn såsom Cepetor vet., Domitor vet., Sedastart och Sedator vet (FASS 2020d). Domitor vet. är originalläkemedlet och de andra är generika (FASS 2020a, e, f). Cepetor vet., Sedastart och Sedator vet rekommenderar i.v. eller i.m. administration (FASS 2020a, e, f) medan Domitor vet. kan administreras i.v., i.m. och s.c. till hund (FASS 2020c). Medetomidin har en sympatolytisk effekt som inducerar sedering och analgesi (Läkemedelsverket 2020a, b, c, d, e). Bradykardi (Cooper et al. 2011 s. 670; England & Clarke 1989), sänkt AF och förekomst av apné följt av snabba andetag (klusterandning) ses efter administration av medetomidin (England & Clarke 1989). Andra sidoeffekter är bland andra hämmad salivutsöndring (Läkemedelsverket 2020a, c, d, e), muskelskakningar (ataxi) (Läkemedelsverket 2020b), kräkning (Cooper et al. 2011 s. 670) och obehag i samband med administration (Robinson et al. 2001).

Saturation kan mätas via pulsoximetri (Cooper et al. 2011. s. 721), och HF med ett stetoskop (Cooper et al. 2011. s. 379) eller genom palpering av perifer puls över en artär på flera olika ställen på hunden (Cooper et al. 2011. s. 378). Andningsfrekvens kan mätas via en kapnograf (Cooper et al. 2011. s. 726) eller manuellt genom att andetagerna räknas vid ut- eller inandning (Cooper et al. 2011. s. 380).

Anslagstiden beror på administrationssätt och tar mellan fem till 30 minuter (min) (Thomas & Lerche 2017. s. 66). Anslagstiden påverkas av administrationssätt där i.v. administration har snabbast anslagstid och s.c. långsammast (Cooper et al. 2011. ss. 176-177; England & Clarke 1989; FASS 2020c). Läggningsstid kan mätas med tidtagning (England & Clarke 1989). Beteendet kan övervakas med videokamera och sedan protokollföras med siffror som visar grad av vakenhet och sedering (Albright et al. 2017). Beteenden kan innefatta t.ex. huvudposition,

kroppsposition, stängda respektive öppna ögon (Albright et al. 2017) och sederingsgrad kan mätas via t.ex. HF, AF, ataxi, läggningstid, tid till hunden reser sig, käktonus, ögonposition och pedalreflex (England & Clarke 1989). Medetomidin är reversibel med α 2-adrenoreceptor-antagonisten (antidot) atipamezol (FASS 2020a, b, c, e, f).

Medetomidin hämmar noradrenalin-medierade nervimpulser (Läkemedelsverket 2020b). Då stress ökar mängden noradrenalin (Cooper et al. 2011. s. 100; England et al. 1990) bör medetomidin inte användas till djur som är stressade (FASS 2020c).

Författarna till detta examensarbete har observerat att s.c. administration med medetomidin ges i nacken och/eller på hjässan vid ett flertal kliniker därför ville vi utvärdera skillnaden i sederingsgrad mellan dessa administrationsställen. I studien undersöktes fysiologiska parametrar såsom HF, AF och saturation samt beteendeparametrarna sederingsgrad, läggningstid, munrörelser, ataxi, kräkning, obehag i samband med administration och FAS.

1.1. Syfte

Syftet med studien var att jämföra två olika s.c. administrationsplatser av medetomidin, på hjässan och i nacken, för att undersöka om skillnad fanns i total sederingsgrad där HF, sederingsgrad och läggningstid inräknas. Syftet var även att mäta andra fysiologiska parametrar (AF och saturation) och observera eventuella obehag (vokalisering, ruska, klia) i samband med administrationen.

1.2. Frågeställning

1. Finns det skillnad i total sederingsgrad beroende på om s.c. administration av medetomidin injiceras på hjässan eller i nacken hos hund?
2. Finns skillnad i fysiologiska parametrar samt obehag beroende på om subkutan administration av medetomidin injiceras på hjässan eller i nacken hos hund?

1.3. Bakgrund

Sedering används för att underlätta hantering av djur och öka säkerheten vid undersökningar som inte kräver anestesi (Duke-Novakovski et al. 2016 se Wagner et al. 2017). Pälsvård, sårrengöring, ultraljudsundersökning, röntgenundersökning, blodprovstagning, bandageläggning, kloklippning, öronrengöring och kateterisering är exempel på sådana situationer (Thomas & Lerche 2017. s. 274).

Ordet sedering beskriver ett tillstånd där djurs reaktionsförmåga för yttre stimuli är reducerat (Duke-Novakovski et al. 2016 se Wagner et al. 2017).

1.3.1. α 2-adrenoreceptoragonister

α 2-agonist används frekvent för sedering och analgesi inom djursjukvården (Thomas & Lerche 2017. s. 65) samt som premedicinering inför anestesi (Thomas & Lerche 2017. s. 281). Effekten av α 2-agonister kan reverseras med en α 2-adrenoreceptorantagonist (Thomas & Lerche 2017. s. 65). α 2-agonister inducerar muskelavslappning, analgesi och perifer vasokonstriktion vilket bidrar till minskad värmeutsöndring. Negativa bieffekter av α 2-agonister är bland andra bradykardi och kräkning (Cooper et al. 2011. s. 670).

Överföring av noradrenalin-medierade nervimpulser hämmas (Läkemedelsverket 2020b) när α 2-receptorer aktiveras (Läkemedelsverket 2020a, c, d, e) vilket orsakar sedering, analgesi och bradykardi (Läkemedelsverket 2020a, b, c, d, e) hos hund (FASS 2020f). Aktivering av postsynaptiska α 2-receptorer orsakar vasokonstriktion som ger övergående arteriell hypertension. Artärtrycket återgår till lätt hypotension eller normalnivå inom en till två timmar vid rekommenderad dos. (Läkemedelsverket 2020a, c, d, e)

Medetomidin

α 2-agonisten medetomidin är ett sedativum som verkar genom att minska omsättning och frisättning av noradrenalin i centrala nervsystemet (FASS 2020f), så kallad sympatolytisk effekt. Medetomidins analgetiska och sederande effekt underlättar behandlingssituationer, undersökningar, små ingrepp och används som preanestesi hos hund (FASS 2020c). Vid intramuskulär administration absorberas och fördelas medetomidin snabbt från administrationsstället (Läkemedelsverket 2020a, c, d, e) med varierande t-max, 15 till 30 min hos hund (Läkemedelsverket 2020b). Medetomidins clearance är ca 30 ml/min/kg och halveringstiden är cirka en timme. Eliminering sker genom att medetomidin oxideras till inaktiva metaboliter i levern (Läkemedelsverket 2020b) och metyleras i njurarna (Läkemedelsverket 2020a, c, d, e). Efter konjugering utsöndras metaboliterna framförallt i urin och till en liten del i avföring (Läkemedelsverket 2020b).

Jämförelse medetomidin med dexmedetomidin

I en studie där i.v. och i.m. administration av medetomidin och dexmedetomidin jämfördes på 212 hundar visade resultatet analgesi, sedering, hjärt- och respiratorisk påverkan på hundarna av båda läkemedlen. Vid i.v. och i.m. administration av medetomidin och dexmedetomidin kvarstod effekterna (analgesi, ökad sederingsgrad, bradykardi och minskad AF) i cirka 45 min. Effekterna av läkemedlen var likvärdiga och startade från fem till 15 min vid i.v. administration och från 15 till 30 min vid i.m. administration. (Granholm et al. 2007)

Administrationssätt

Intravenös administration har snabbast och s.c. administration har långsammast anslagstid (FASS 2020c). Det bekräftas i en studie av England & Clarke (1989) då medetomidin som administrerats s.c. gav långsammare anslagstid, lägre sederingsgrad och förlängd duration i jämförelse med i.m. och i.v. administrering. Hos hund rekommenderas i.v. och i.m. administration med medetomidin (Läkemedelsverket 2020a, b, c, d, e). Biotillgängligheten vid i.v. administration är 100% (Cooper et al. 2011. s. 176) och anslagstiden är fem till 15 min. Durationen är dosberoende, men pågår oftast upp till två timmar. Om läkemedlet inte reverseras kan full återhämtning ta upp till fyra timmar. (Thomas & Lerche 2017. s. 66) England & Clarke (1989) visade att sederingsgraden vid i.v. administration inträffade snabbare men durationen var kortare än vid i.m. administration.

Anslagstiden vid i.m. administration är 15 till 30 min och durationen kan vara upp till två timmar (Thomas & Lerche 2017. s. 66). Vid i.m. administration absorberas läkemedlet fortare än vid s.c. administration (Thomas & Lerche 2017. s. 176). Om läkemedlet inte är reverserat kan full återhämtning ta upp till fyra timmar (Thomas & Lerche 2017. s. 66). Intramuskulär administration av medetomidin kan ge dosrelaterad smärta hos hund (Robinson et al. 2001).

Vid s.c. administration av medetomidin varierar anslagstid och effekt mer än vid i.m. administration (Läkemedelsverket 2020b). Subkutan administration sker ofta i nacken där lös hud finns. I nackens hud saknas större blodkärl vilket leder till långsam absorption av läkemedel. Lägre grad av nervtillförsel finns och smärta ses sällan. (Cooper et al. 2011. s. 177)

Dexmedetomidin rekommenderas inte att administreras s.c. hos hund (FASS 2020b). I en studie av Pons et al. (2017) där i.m. administration av dexmedetomidin jämfördes med administration på akupunkturpunkten governing vessel 20 (GV20) hos sex hundar sågs högre grad av analgesi, sedering och bradykardi samt längre duration av sedering.

1.3.2. Fysiologiska parametrar

Hjärtfrekvens

Bradykardi orsakas av medetomidins sympatolytiska effekt (Cooper et al. 2011. s. 670) och definieras hos hund när HF minskar under 70 slag per minut (spm) (Thomas & Lerche 2017. s. 383). Bradykardi uppstår inom en minut efter i.v. och i.m. administration och inom fem minuter vid s.c. administration av medetomidin. Bradykardi uppstår i mindre utsträckning vid s.c. administration än i.v. och i.m. (England & Clarke 1989)

Andningsfrekvens

Andningsfrekvensen hos sederade hundar kan kortvarigt sjunka (England & Clarke 1989; Läke-medelsverket 2020a, c, d, e). Perioder med snabba andetag följt av apné i upp till 45 sekunder följt av ytterligare snabba andetag (klusterandning) uppstår hos vissa, djupt sederade hundar (England & Clarke 1989).

Saturation

Saturationen vid icke-invasiv mätning bör vara minst 95%. Mått från 90% till 94% indikerar att patienten har nedsatt syremättnad i blodet. Mått under 85% innebär hypoxemi och är en medicinsk nödsituation som kräver omedelbar åtgärd. (Thomas & Lerche 2017. ss. 191-192)

1.3.3. Beteenden

Sederingsgrad och protokoll

Tecken på sedering kan t.ex. innefatta sänkning av huvudet, stängda ögonlock, muskelavslappning, ataxi och vila i bröstläge eller sidoläge (De Kock & Meert 1997).

Beteendeprotokoll som omfattar huvudposition, kroppsposition, öppna eller stängda ögon kan användas för att bedöma sederingsgrad. Beteendet graderas ofta med siffror och sammanställs och jämförs mellan olika individer. (Albright et al. 2017; bilaga 1)

Andra beteenden

Mydriatiska och hypotermiska effekter, minskad tarmrörlighet, hämmad salivutsöndring (Läke-medelsverket 2020a, c, d, e), muskelskakningar (ataxi) och förhöjning av blodsocker ses vid användning av medetomidin (Läke-medelsverket 2020b).

Stress

Ett spektrum av fysiologiska responser aktiveras när djur utsätts för stress vilket ofta leder till ändrat beteende (Smith & Vale 2006). Bland annat triggas det sympatiska nervsystemet (Cooper et al. 2011. s. 70) och mängden adrenalin, noradrenalin och kortisol ökar (Cooper et al. 2011. s. 100; Engeland et al. 1990). Medetomidin bör därför inte användas till djur som är stressade. Innan administration av medetomidin bör man låta djuren vila på en tyst plats. (FASS 2020c) Aktiviteten i det sympatiska nervsystemet kan mätas genom att analysera kortisol i saliv tillsammans med HF. Därutöver registreras med fördel icke-invasiva beteendeparametrar för att mäta graden av stress. (Beerda et al. 1998)

Fear Anxiety and Stress scale (FAS) är en skala där rädsla, ångest och stress kan mätas. FAS skalan är uppdelad i sex olika nivåer; 0 till 5, där 0 registreras om

hunden inte visar några tecken på rädsla eller stress. Vid nivå 1 visar hunden milda tecken på stress en till tre gånger per min, t.ex. slickar sig runt munnen, undviker ögonkontakt, lyfter tassar och hässjar med avslappnade mungipor. På nivå 2 visas en till två tecken upp till fyra gånger per minut, som tex låg svansföring, bakåtvinklade öron, hässjar med spända mungipor, långsamma rörelser och överdriven kontaktsökning. På nivå 3 visas samma tecken som vid nivå 2 men fler än två tecken visas mer än fyra gånger per minut. På nivå 4 visas allvarligare tecken som t.ex. ovilja att röra sig, försök att fly, dilaterade pupiller, hässjning, spänd och stängd mun, bakåtvinklade öron, skakningar och svansen mellan benen. På nivå 5 är hunden inte samarbetsvillig och tecken på aggression kan ses såsom t.ex. morrar, skäller, gör utfall och försöker bitas. (Martin & Martin 2018)

2. Material och metod

Studien var en experimentell, blindad, cross-over studie som utfördes i februari 2020 på Sveriges lantbruksuniversitet (SLU), avdelningen för kliniska vetenskaper. Medetomidin administrerades s.c. på hjässan respektive i nacken på hundar (beaglar). Hundarna genomgick två försök med en veckas mellanrum. Hundarna randomiserades till vilka tre hundar som vid första omgången skulle få medetomidin s.c. på hjässan och natriumklorid (NaCl (placebo)) i nacken och vilka tre hundar som istället skulle få NaCl på hjässan och medetomidin i nacken. Vid andra omgången utfördes administrationerna i omvänd ordning.

Djuretiskt prövningstillstånd vid studiens försök: SLU ID: Anläggningstillstånd: Dnr 5.2.18-7454/15, Undervisningstillstånd: Dnr 5,8,18-15533/2018, Användartillstånd: Dnr 5.2.18-2636/15.

2.1. Hundar

I studien användes SLU's undervisningshundar, sex tikar av rasen Beagle födda i Frankrike, 26 till 27 månader gamla och med en medelvikt på 11,2 kg (tabell 1). De hölls i grupper om fyra till sex hundar och hade tillgång till daglig utevistelse i hundrastgårdar. De hölls fastande i ca 12 timmar innan administration av läkemedel. Hundarna hade fri tillgång till vatten och annan skötsel utfördes enligt gängse rutin. I anslutning till varje försök genomgick de en klinisk undersökning av en veterinär. Identitetsnummer kontrollerades med hjälp av chipläsare inför varje försök.

2.2. Miljö

Studien utfördes i en box med betonggolv (2,9 m²) med mellanväggar (höjd 114 cm) som var täckta med plåt nedtill och galler upptill. Boxens golv bäddades mjukt och varmt med dynor och wetbeds. Vattenrör i boxen (till vattennipplar/vattenkopp) täcktes med frigolit och filter hängdes över galler för att minska ljusinsläpp från omgivande fönster. Omgivningstemperaturen var 16 till 18 grader Celcius under

alla försök. Utförandet av försöken filmades och spelades in med två kameror (Lamax X10 Taurus) placerade i två hörn diagonalt mot varandra (Figur 1).



Figur 1 Boxen där försöken utfördes, längd 201cm, bredd 146cm, minsta höjd för väggar 114cm. På bilden syns en av kamerorna som användes för att filma hundarna.

2.3. Administration av läkemedel

Akupunkturpunkten GV20 (figur 2) valdes som riktlinje för s.c. administration på hjässan inspirerat från Pons et al. (2017). Riktlinje för s.c. administration i nacken var centralt 2,5 cm kranialt om bogbladet (figur 3). Inför försöken klipptes hundarnas päls på hjässan samt i nacken och injektionsplatsen markerades med spritpenna.



Figur 2 Hjässan vid akupunkturpunkten GV20 klippt och markerad som riktlinje för s.c. administration av NaCl och medetomidin.



Figur 3 Nacke klippt och markerad som riktlinje för s.c. administration av NaCl och medetomidin

Medetomidin (Sedator vet.® Injektionsvätska, lösning 1 mg/ml) 0,04 mg/kg eller motsvarande volym NaCl injicerades s.c. i nacken eller på hjässan (tabell 1). Två djursjukskötare befann sig i boxen medan läkemedel administrerades. En administrerade medetomidin och NaCl vid alla försök och lämnade därefter boxen. Den andra höll i hunden och stannade tills hunden lagt sig ned. När hunden ställt sig upp (vaknat) eller när försöket avbrutits injicerades antidoten atipamezol (Atipam vet.® Injektionsvätska, 5 mg/ml) i.m. i motsvarande volym som medetomidin, innan hemgång till hundstallet.

Tabell 1 Behandlingsordning försök 1 och 2 förkortas till försök 1 och 2. Hjässan, nacke beskriver vilken administrationsplats medetomidin administrerades s.c. Mängden medetomidin (0,04mg/kg) multipliceras med respektive hunds vikt för att få fram total dos och därmed volym av medetomidin. Hundarnas vikt vid försöken beskrivs i tabellen.

Hund nr:	Vikt (kg)	Försök 1 medetomidin	Försök 2 medetomidin	Dos (mg) medetomidin	Volym / Injektion (ml)
1	12,6	Hjässan	Nacke	0,50	0,50
2	10,7	Nacke	Hjässan	0,43	0,43
3	10,7	Hjässan	Nacke	0,43	0,43
4	11,0	Hjässan	Nacke	0,44	0,44
5	11,8	Nacke	Hjässan	0,47	0,47
6	10,2	Nacke	Hjässan	0,41	0,41

2.3.1. Total sederingsseffekt

Resultat för total sederingsseffekt visas genom skillnad mellan administrationsplatserna i HF, sederingsgrad och läggningstid. Statistisk signifikant skillnad krävs i alla tre parametrar för att få statistisk signifikant skillnad i sederingsseffekt.

2.3.2. Fysiologiska parametrar

Hjärtfrekvens och saturation

Inför försöken klipptes hundarnas päls på svansen där en saturationsgivare (Datex Engstrom, US Part Number DEI043-N), anpassad till fingrar för neonatala barn, fästes med klister och tejp (figur 4). Hjärtfrekvens och saturation mättes och

registrerades med monitor (Datex Ohmeda) fem min innan administration av läkemedel, var tionde sekund under de första 15 min efter administration och var 30:e sekund under resterande tid av försöken. Medelvärden för varje min beskrivs som slag per min (spm) i resultatet. Övervakning av HF och saturation utfördes av två observatörer från en intilliggande box.

Andningsfrekvens

Andningsfrekvens registrerades från filmerna under 15 sekunder och multiplicerades med 4 för att få AF per min. Andningsfrekvens räknades från att hunden stod still, satt still eller lade sig ned. Värden kunde observeras för alla hundar från sju till 15 min. Om klusterandning uppstod noterades beteendet från start till slutpunkt.



Figur 4 Givare klistrad och tejpad på klippt område runt svans, uppkopplad till monitor för övervakning av hjärtfrekvens och saturation.

2.3.3. Beteende

Sederingsgrad och protokoll

Djursjukskötaren som stannade i boxen noterade hundarnas beteende (klusterandning, munrörelser, ataxi, kränkning, vokalisering, ruskning, klia) fram till att hundarna lagt sig. Resterande observationer och bedömningar gjordes av två personer utifrån det filmade materialet. Den totala sederingsgraden bedömdes utifrån HF, sederingsgrad (bilaga 2) och läggningstid.

Ett protokoll (bilaga 1) som framtagits i en studie av Albright et al. (2017) och som sammanställts och modifierats utifrån tre andra studier, Girard et al. (2009); Hofmeister, Chandler & Read. (2010); Hopfensperger et al. (2013) användes som grundprotokoll. I denna studie togs bedömningspunkten av ögon bort (bilaga 2) men kroppsställning och huvudplacering bedömdes och redovisades från -3 till 5

där -3 är vaken och 5 är maximal sederingsgrad. Två observatörer bedömde sederingsgraden gemensamt utifrån de filmer som spelades in under försöken.

Läggningstid

Läggningstid beräknades som tid förfluten från administration av läkemedel till att hunden lade sig med hela bröstkorgen i marken (bröstläge). Tidpunkten för läggningstid bedömdes utifrån filmerna.

Övriga beteenden

Övriga beteenden som munrörelse (slicka sig om munnen och smackning), ataxi (muskelryckningar) och kräkning observerades. Munrörelser och kräkning observerades från utgångspunkt av beteendet. Ataxi observerades från utgångspunkt av beteendet till slutpunkt.

Obehag

Parametrar för obehag (vokalisering, ruska, klia) observerades i samband med s.c. administration av medetomidin och NaCl.

FAS skala

Stressnivån hos hundarna bedömdes utefter FAS skala, baserat på fear free metod. FAS bedömdes innan s.c. administration med medetomidin och NaCl. FAS skalan är indelad från grad 0 (inga tecken på rädsla eller stress) till grad 5 (tecken på hög rädsla eller stress) (Martin & Martin 2018).

2.3.4. Bearbetning av data

Data gällande HF, AF, klusterandning, saturation, sederingsgrad, läggningstid, övriga beteenden och FAS sammanställdes parat i Microsoft excel. Statistik för HF, AF och saturation beräknades med Two-Way ANOVA test. Statistik för sederingsgrad beräknades med tvåsidigt test Mixed Procedure i SAS. Skillnad över tid och skillnad mellan administrationsplatserna för s.c. administration med medetomidin på hjässan och i nacken jämfördes. Statistik för läggningstid beräknades med ensidig student t-test. Statistik för obehagsparametrar och FAS beräknades med tvåsidigt student t-test.

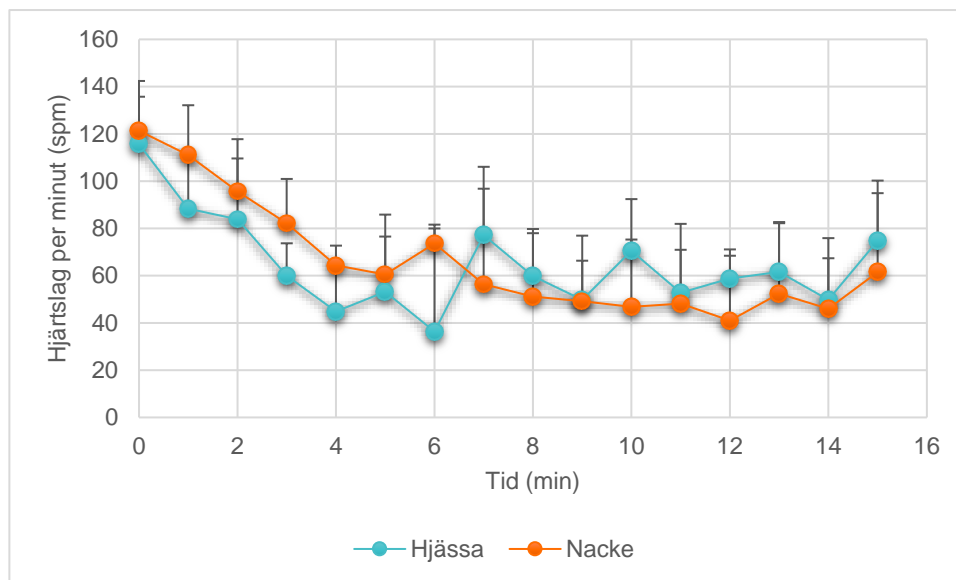
3. Resultat

Ingen statistisk signifikant skillnad kunde ses gällande total sederingseffekt (se resultat för HF, sederingsgrad och läggningstid).

3.1. Fysiologiska parametrar

3.1.1. Hjärtfrekvens

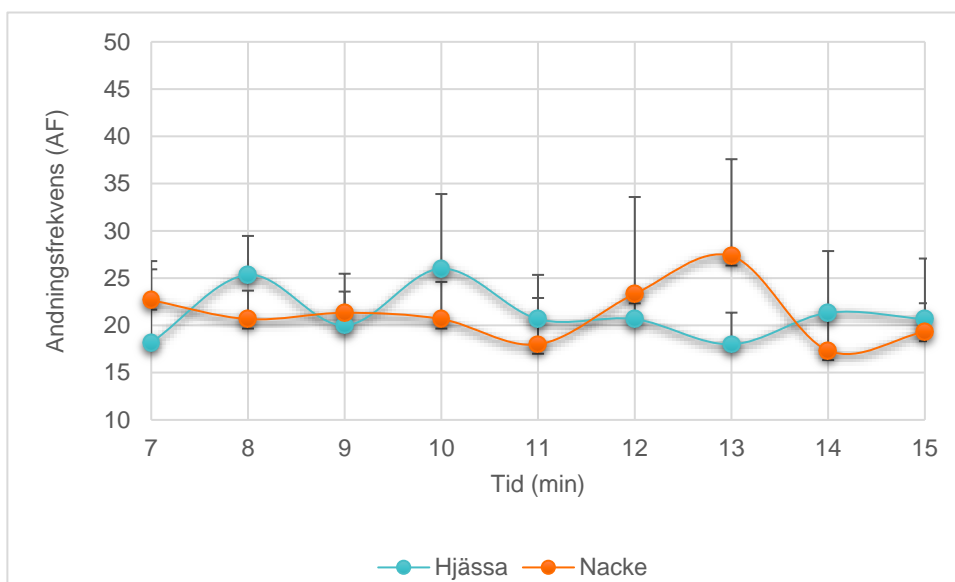
Det fanns ingen statistisk signifikant skillnad i HF mellan administrationsplatserna ($p = 0,66$). Vid båda administrationsplatserna minskade HF <40 spm för alla hundar, minskningen över tid var statistisk signifikant ($p = 0,04$) (figur 5). Hos en hund minskade HF för att sedan öka till >100 spm vid administration på hjässan. (figur 5)



Figur 5 Hjärtfrekvens per min (spm) (medelvärde \pm standardavvikelse SD) efter s.c. administration av 0,04mg/kg medetomidin på hjässan respektive i nacken hos sex beaglar under ett cross-over försök.

3.1.2. Andningsfrekvens

Ingen statistisk signifikant skillnad i AF fanns mellan de två s.c. administrationsplatserna (hjässan och nacken) med medetomidin ($p = 0,73$) däremot skedde en förändring över tid ($p = 0,02$). (figur 6)



Figur 6 Andningsfrekvens (medelvärde \pm standardavvikelse SD) från sju min efter s.c. administration av 0,04mg/kg medetomidin på hjässan respektive i nacken till sex beaglar under ett cross-over försök.

Klusterandning noterades hos tre hundar vid 6,62 min (medel) efter s.c. administration av medetomidin på hjässan med en duration av 4,74 min (medel). (tabell 2)

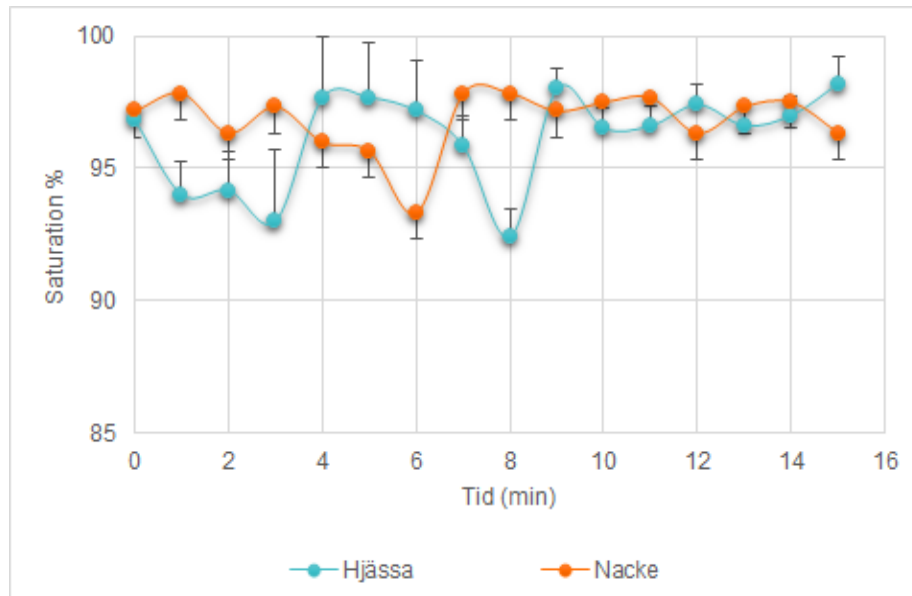
Vid administration i nacken noterades detta hos en hund vid 9,23 min (medel), duration 5,77 min (medel). (tabell 2)

Tabell 2 I tabellen beskrivs vilken tidpunkt klusterandning uppstod hos varje individ efter s.c. administration på hjässan och i nacken av 0,04mg/kg medetomidin. i.n. (ingen notering).

Klusterandning	Hund 1	Hund 2	Hund 3	Hund 4	Hund 5	Hund 6
Hjässan	6,42 min duration 2,4 min	4,38 min duration 10,62 min	9,08 min duration 1,2 min	i.n.	i.n.	i.n.
Nacke	i.n.	9,23 min duration 5,77 min	i.n.	i.n.	i.n.	i.n.

3.1.3. Saturation

Ingen statistisk skillnad i saturation fanns mellan de två s.c. administrationsplatserna (hjässan och nacken) ($p = 0,25$). Ej heller över tid ($p = 0,19$). (figur 7)

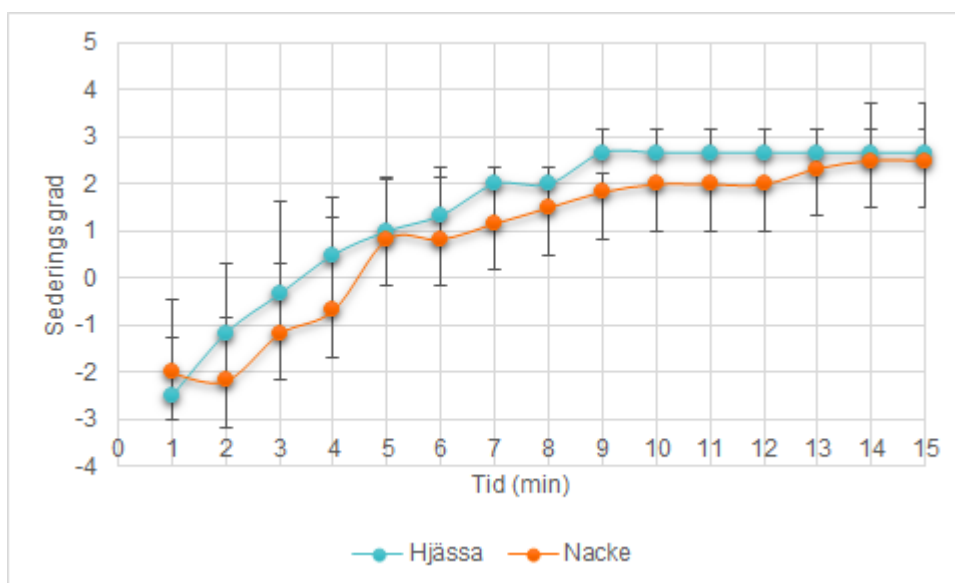


Figur 7 Saturation (%) (medelvärde \pm standardavvikelse SD) efter s.c. administration av 0,04mg/kg medetomidin på hjässan respektive i nacken till sex beaglar under ett cross-over försök.

3.2. Beteende

3.2.1. Sederingsgrad

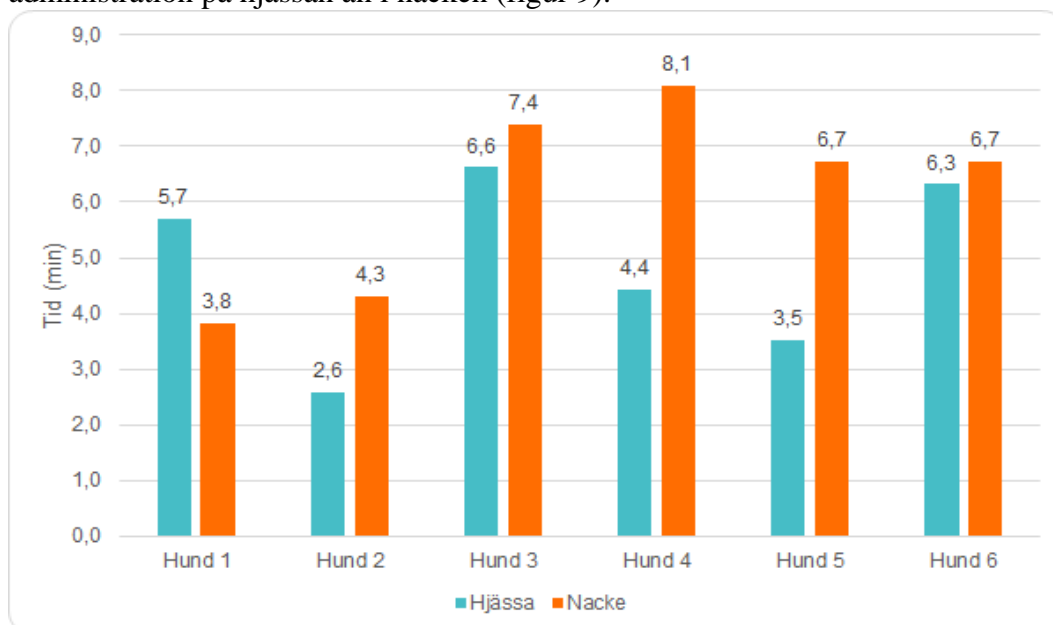
Medetomidin administrerat på hjässan resulterade i en signifikant högre sederingsgrad snabbare jämfört med administration i nacken ($p = 0,04$). Det fanns ingen skillnad för hur sederingsgraden förändrades över tid mellan de två administrationsplatserna ($p = 0,70$). (figur 8)



Figur 8 Sederingsgrad över tid (medelvärde \pm standardavvikelse SD) efter s.c. administration av 0,04mg/kg medetomidin på hjässan respektive i nacken till sex beaglar under ett cross-over försök.

3.2.2. Läggnings tid

Ingen statistisk signifikant skillnad kunde påvisas mellan administrationerna för läggnings tid ($p = 0,09$). Dock lade sig fem av sex hundar ned tidigare efter s.c. administration på hjässan än i nacken (figur 9).



Figur 9 Tid (min) förfluten från subkutan administration av 0,04mg/kg medetomidin på hjässan respektive nacken till tidpunkt då hunden lade sig ned i bröstläge hos sex beaglar under ett cross-over försök.

3.2.3. Andra beteenden

Munrörelse

Tre hundar uppvisade munrörelser vid 2,55 min (medel) efter s.c. administration på hjässan (tabell 3).

Tre hundar uppvisade munrörelser vid 1,73 min (medel) efter s.c. administration i nacken (tabell 4)

Ataxi

Fyra hundar uppvisade ataxi vid 5,34 min (medel) efter s.c. administration av medetomidin på hjässan med duration 3,75 min (medel) (tabell 3).

Samma fyra hundar uppvisade ataxi vid 9,56 min (medel) efter administration i nacken med duration 2,43 min (medel) (tabell 4).

Kräkning

Kräkning uppvisades hos samma hund vid båda administrationsplatserna (hjässan och nacken. (tabell 3 och tabell 4)

Kräkning uppvisades vid 6,43 min efter administration på hjässan respektive vid 7,65 min i nacken. (tabell 3 och tabell 4)

Tabell 3 Tabellen beskriver tidpunkter då munrörelse, ataxi och kräkning uppvisades för varje individ efter s.c. administration av 0,04mg/kg medetomidin på hjässan. Ataxi beskriver mellan vilka tidpunkter beteendet uppvisades efter s.c. administration hos de hundar som uppvisade ataxi i mer än en min. Ingen notering (i.n.)

Hjässa	Hund 1	Hund 2	Hund 3	Hund 4	Hund 5	Hund 6
Munrörelse	i.n.	2,80'	2,08'	i.n.	i.n.	2,77'
Ataxi	5,67' - 9,12'	i.n.	i.n.	4,62' - 8,70'	3,73' - 5,83'	7,32'
Kräkning	i.n.	i.n.	i.n.	i.n.	i.n.	6,43'

Tabell 4 Tabellen beskriver tidpunkter då munrörelse, ataxi och kräkning uppvisades för varje individ efter s.c. administration av 0,04mg/kg medetomidin i nacken. Ataxi beskriver mellan vilka tidpunkter beteendet uppvisades efter s.c. administration hos de hundar som uppvisade ataxi i mer än en min. Ingen notering (i.n.)

Nacke	Hund 1	Hund 2	Hund 3	Hund 4	Hund 5	Hund 6
Munrörelse	1,55'	i.n.	i.n.	1,32'	i.n.	2,33'
Ataxi	4,87' - 7,30'	i.n.	i.n.	9,73'	9,92'	13,82'
Kräkning	i.n.	i.n.	i.n.	i.n.	i.n.	7,65'

Obehag

Ingen signifikant skillnad i tecken på obehag kunde registreras mellan de två administrationsplatserna vid s.c. administration (medetomidin och NaCl) ($p = 0,33$) (bilaga 3).

FAS-skala

Ingen signifikant skillnad i FAS kunde visas mellan försöksomgång 1 och 2 ($p = 0,69$). Vid försök 1 var medelvärdet av FAS 2,67. Vid försök 2 var det 2,50 (tabell 5).

Tabell 5 Försöksomgång 1 respektive 2 förkortas till försök 1 och försök 2. Tabellen beskriver vilken FAS grad (0 till 5) varje individ uppvisade innan s.c. administration av 0,04mg/kg medetomidin på hjässan respektive i nacken.

FAS	Hund 1	Hund 2	Hund 3	Hund 4	Hund 5	Hund 6
Försök 1	2	3	3	4	2	2
Försök 2	1	2	4	3	2	3

4. Diskussion

4.1. Resultat

4.1.1. Sederingsseffekt

Denna pilotstudies resultat räcker inte för att besvara frågan om skillnad i total sederingsseffekt finns mellan s.c. administration av medetomidin på hjässan jämfört med i nacken. Statistisk signifikant skillnad i sederingsgrad fanns mellan administrationsplatserna, men däremot inte vad gäller HF och läggningstid. Dock fanns en trend där fem hundar lade sig ned fortare vid administration på hjässan jämfört med i nacken.

Eftersom medetomidin inducerar sedering, analgesi (Läkemedelsverket 2020a, b, c, d, e) och bradykardi (England & Clarke 1989) bör alla dessa parametrar undersökas i framtida studier för att helt kunna fastställa om signifikant skillnad finns mellan s.c. administration på hjässan och i nacken. Sederingsseffekt och bradykardi kan undersökas ostört hos hundar för att få korrekt data. Pedalreflex kan undersökas i enskild studie för att säkert säga om skillnad finns i den analgetiska effekten av medetomidin mellan de två s.c. administrationsplatserna. Resultaten hade kunnat styrkas genom undersökning av beteende och fysiologiska stressparametrar. Mätningar över längre tid, gärna tills hundarna självmant ställer sig upp, skulle kunna ge en mer trovärdig slutsats om dessa parametrar över tid.

I denna pilotstudie fanns signifikant skillnad i sederingsgrad där s.c. administration på hjässan gav högre sederingsgrad snabbare samt en trend där fler hundar hade snabbare läggningstid. Då i.m. administration av medetomidin har snabbare absorption jämfört med s.c. (Cooper et al. 2011. S. 176) är denna administration bättre lämpad för att erhålla en tillförlitlig sederingsseffekt. Framtida studier som jämför sederingsseffekt, bieffekter samt obehag i samband med administration mellan s.c. administration på hjässan och i.m. administration skulle kunna utföras för att säkerställa vilken som bäst lämpar sig för hund.

4.1.2. Fysiologiska parametrar

Hjärtfrekvens

Statistisk signifikans avseende HF sågs över tid vid s.c. administration på hjässan och s.c. administration i nacken av medetomidin. Fem hundar uppnådde bradykardi tidigare vid administration på hjässan, vilket skulle kunna förklaras av snabbare absorption och distribution men skillnaden var inte statistisk signifikant (hos en hund minskade HF för att senare öka till <100 spm resten av försöket). Eftersom medetomidin inducerar bradykardi (Cooper et al. 2017. s. 670; FASS 2020a, b, c, e,f; Läkemedelsverket 2020a, b, c, d, e; Thomas & Lerche 2017. s. 67) var absorptionen och distributionen av läkemedlet troligtvis inte optimal hos denna hund. Hundens stressnivå (FAS 3) kan ha varit en bidragande faktor till försämrade effekt. Detta p.g.a. att medetomidin verkar genom att hämma noradrenalin-medierade nervimpulser (Läkemedelsverket 2020b) och stress ökar mängden noradrenalin (Cooper et al. 2011. s. 100; Engeland et al. 1990) och kortisol (Engeland et al. 1990) vilket ger motverkande effekt av α_2 -agonisten. HF för alla hundar var <40 spm vid något tillfälle vid båda administrationsplatserna. England & Clarke (1989) visade liknande resultat där medetomidin administrerat i.v. och i.m. inducerade en HF <40 spm. Vid en studie av Kuusela et al. (2000) inducerades en HF <40 spm när medetomidin (40 $\mu\text{g}/\text{kg}$) och dexmedetomidin 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$) administrerats i.v. Till skillnad från denna pilotstudie inducerade s.c. administration inte en HF <40 spm i studien av England & Clarke (1989). I studien av Pons et al. (2017) inducerades en HF <40 spm vid administration med dexmedetomidin i akupunkturpunkten GV20 men inte vid i.m. administration. Då alla hundar uppvisade HF <40 spm vid denna studie och vid tidigare studier rekommenderar författarna att syrgas och antidot bör finnas nära till hands och lättillgängligt för användning vid s.c. administration av medetomidin.

Andningsfrekvens

Klusterandning uppstod hos tre hundar vid s.c. administration av medetomidin på hjässan och hos en hund vid administration i nacken. I studien av England & Clarke (1989) beskrivs att hundar som är djupt sederade med medetomidin uppvisar klusterandning. Deras resultat visade att klusterandning uppstod inom 30 min vid s.c. administration och inom fem min vid i.m. och i.v. administration. Att klusterandning i denna studie uppstod till större utsträckning vid administration på hjässan skulle kunna indikera snabbare absorption och distribution jämfört med i nacken. Avsaknaden av större blodkärl under nackskinnet (Cooper et al. 2017. s. 177) kan vara anledningen till snabbare absorption och distribution på hjässan. Fler studier inom detta område behövs för att fastställa denna teori.

Det var svårt att räkna hundarnas AF utifrån filmerna. AF kunde i de flesta fall inte räknas förrän hunden satte sig eller lade sig ned och det var ibland svårt att se

andetagen under hela min. Värden för AF räknades över 15 sekunder vilket inte ger ett exakt värde i jämförelse med om AF hade räknats över en min. För några hundar kunde värden erhållas inom en till två min, men då någon av dessa hundar var stressad vid denna tid kan värdena vara missvisande. På grund av svårigheterna uteslöts alla värden innan min sju och därmed saknades grundvärde vilket kan ha påverkat den statistiska skillnaden mellan administrationsplatserna.

Hyperventilation som uppvisas vid klusterandning samt ataxi gav ibland svårigheter att räkna AF, vilket kan ha haft en viss påverkan på resultatet. Bildkvalitén på filmerna och placering av kamerorna gjorde det ibland svårt att se när klusterandning avslutades och övergick till normala andetag.

Saturation

Ingen signifikant skillnad i saturation sågs mellan administrationsplatserna eller över tid. Medelvärden visar största minskningen i saturation till 92,4% vid s.c. administration på hjässan samt 93,3% i nacken. Enskilda hundar visade låga värden, mellan 75% - 85%. Då saturationen minskade under 95% bör syrgas och antidot finnas lättillgänglig vid administrationen.

4.1.3. Beteende

När försöken inleddes hade författarna en hypotes om att högre sederingsgrad skulle uppstå vid kortare tid från administration på hjässan jämfört med i nacken. Administration direkt i blodet (i.v.) ger en ännu snabbare sederingsgrad (England & Clarke 1989). Biotillgängligheten för läkemedel administrerat i.v. är 100% (Cooper et al. 2011. s. 176). I nacken saknas stora blodkärl och där finns lös hud, minskad nervtillförsel (Cooper et al. 2011. s. 177) och mer fett än på hjässan. Avsaknaden av stora blodkärl i nacken gör att absorptionen av medetomidin tar upp till 30 min (Cooper et al. 2011. s. 177). Författarnas hypotes stärktes genom studiens resultat som uppvisade statistisk signifikant skillnad i sederingsgrad mellan s.c. administration av medetomidin på hjässan och i nacken. Detta indikerar kortare anslagstid vid s.c. administration på hjässan jämfört med i nacken.

Korrekt bedömning av ögon enligt protokollet för sederingsgrad var inte möjligt då hundarnas ögon var riktade från kamerorna vid flertal tillfällen under försöken. Protokollet modifierades där ögonbedömning togs bort för att minska felkällor och möjliggöra likvärdig poängbedömning avseende ögonposition. Protokollets modifiering ändrade den totala poängbedömningen för sederingsgraden där grundprotokollets grad är -4 till 8 (bilaga 1) och det modifierade protokollets grad är -3 till 5 (bilaga 2). Observatörerna utförde en gemensam bedömning av sederingsgraden utifrån filmerna. De båda observatörerna var överens om den gemensamma bedömningen, men för framtida studier rekommenderas individuell bedömning av en eller flera observatörer.

Läggningstid

Vid inledning av denna pilotstudie hade författarna en hypotes om att läggningstiden vid s.c. administration av medetomidin på hjässan skulle vara kortare än i nacken. Hypotesen grundades utifrån samma information som sederingsgradens. I studien sågs en trend ($p = 0,086$) där läggningstiden vid s.c. administration av medetomidin på hjässan jämfört med i nacken inducerade snabbare läggningstid. En hund lade sig ner fortare vid s.c. administration av medetomidin i nacken vilket var hundens tredje tillfälle i boxen där försöken utfördes p.g.a. avbrutet första försök. Hunden hade FAS 1 (milda tecken på rädsla och ångest) vid den försöksomgången vilket kan visa på att hunden har anpassat sig till miljön då hunden vid tidigare försök haft FAS 2 (måttliga tecken på rädsla och ångest). Miljöanpassning kan ha bidragit till kortare läggningstid.

Munrörelser

Munrörelser sågs hos tre hundar vid administrationerna. Munrörelser kan ha uppstått av att medetomidin orsakar minskad salivutsöndring (Läkemedelsverket 2020a, c, d, e) men kan även bero på illamående (Läkemedelsverket 2020a, b, c, d, e).

Munrörelser analyserades via filmer inspelade från försöken. Svårigheter fanns för observatörerna att se munrörelser då hundarna vände huvudet bort från kamerorna emellanåt.

Ataxi

Att ataxi uppstod hos fyra hundar under försöken är inte oväntat då muskelryckningar har setts i tidigare studier vid i.v. administration av medetomidin (Kuusela et al. 2000). Muskelryckningar och excitation är en av biverkningarna som kan förekomma (Läkemedelsverket 2020b) och som kan bero på en överkänslighet.

Kräkning

Kräkning uppstod hos hund 6 vid båda s.c. administrationsplatserna vilket påverkade bedömning av sederingsgraden då hunden lade sig ner och sedan ställde sig upp vid kräkningen. Att samma hund kräktes under båda försöken kan indikera ökad känslighet, underliggande sjukdom eller annan anledning. Kräkning är en biverkning som kan uppstå fem till 10 min efter administration hos hund (FASS 2020f).

Obehagsparametrar

Anledningen till att kliniker föredrar att administrera medetomidin s.c. istället för i.m. kan vara att det upplevs mindre smärtsamt för djuret. Intramuskulär administration kan upplevas mer smärtsamt och orsaka lokala reaktioner, vilket inte

uppstår lika frekvent vid s.c. administration (Cooper et al. 2011. ss. 176-177). Resultaten i studien av Gurney et al. (2009) stödjer detta då smärtresponserna upplevdes mindre frekvent vid s.c. administration med acepromazin kombinerat med buprenorfin jämfört med i.m. administration. Medetomidin frambringar dosrelaterad smärta vid i.m. administration där högre dos ger ökad smärtrespons (Robinson et al. 2001). Resultaten från denna studie visade att hundarna upplevde obehag i samband med s.c. administration både för medetomidin och NaCl på hjässan och i nacken. Ingen signifikant skillnad i tecken på obehag kunde visas mellan administrationsplatserna då hundarna vokaliserade och/eller ruskade på sig efter administration på bägge platserna. Dessa resultat visar på att s.c. administration på hjässan inte frambringar mer obehag hos hundarna än s.c. administration i nacken och därmed en hypotes att s.c. administration på hjässan inte frambringar mer obehag än i.m. administration. Fler studier behövs för att pröva denna hypotes.

Vokalisering analyserades via filmer inspelade från försöken. Ljudkvaliteten hos filmerna var varierande. Observatörerna fick därför, för att komplettera sina data, ta del av djursjukskötarens anteckningar över vilka hundar som vokaliserade vid vilken administration.

FAS

Innan administration observerades stressnivån utefter FAS skala (Martin & Martin 2018). Från försöksomgång 1 till 2 sågs en minskning i medelvärdet från 2,67 till 2,5 i FAS. Minskningen var inte statistiskt signifikant. Stressupplevelsen av försöken var individuell hos hundarna. Denna pilotstudies design, cross-over, kan ha påverkat FAS positivt och negativt vid försöksomgång 2 då hundarna tidigare vistats i boxen.

Hundarna medverkade i andra studier och även i undervisning parallellt med denna studie. De var mindre vana vid undervisning, studier och separation från flockmedlemmar då de inte vistats på SLU lika lång tid som övriga undervisningshundar. Detta kan ha påverkat hundarnas FAS grad. De flesta hundar hade pågående löp under försöken vilket kan ha påverkat deras stressnivå då okastrerade hanar fanns i närliggande stall. Löp kan även ha påverkat hundarnas smärtupplevelse. Författarna valde att inte ta hänsyn till löpen i studiens resultat. I valet av djursjukskötare för administration av läkemedel respektive fasthållning av hundarna vid administration togs hänsyn till hundarnas stressnivå. Djursjukskötaren som valdes till administration kände inte hundarna sedan tidigare till skillnad från djursjukskötaren som valdes till fasthållning samt att stanna kvar i boxen med hundarna. Denna djursjukskötare hade arbetat med hundarna i olika projekt sedan ankomst till SLU.

Hund 1 var pilothund, denna hunds första tilltänkta försök fick avbrytas p.g.a. svårigheter att injicera läkemedlet på hjässan. FAS graden kan ha påverkats då

denna hund fick vistas i boxen en gång mer än de andra. Hunden hade vid sitt första försök (andra omgången i boxen) FAS 2 (måttliga tecken på rädsla och ångest) och FAS 1 (milda tecken på rädsla och ångest) vid sitt andra försök (tredje omgången i boxen). Minskningen i FAS grad kan bero på en tillvänjning av miljön i försöksboxen vilket kan ha påverkat den totala sederingsseffekten.

4.2. Material och metod

4.2.1. Etik

Denna studie hade godkänt tillstånd av djuretisk nämnd. Enligt djurskyddslagen (2018:1192) krävs ett djuretiskt tillstånd som grundas på de tre R:en (Replace (ersätta), Reduce (minska) och Refine (förfina)) för att få göra djurförsök. Under dessa försök lades mest fokus på Reduce och Refine.

Replace

Det var inte möjligt att göra denna studie på ett adekvat sätt utan djurförsök. Det hade troligtvis varit svårt att få med alla parametrar om försöket endast hade utgått från olika djursjukhus och poliklinikers journaler. Ingen tidigare liknande studie har gjorts enligt författarnas vetenskap.

Reduce

Studien var utformad med cross-over design vilket innebär att färre hundar behövdes och på så sätt minskades antalet försöksdjur. Alternativet hade varit att ha med många fler hundar för att jämföra resultat mellan grupperna.

Refine

För att minska antalet felkällor användes hundar av samma kön och ungefär samma ålder.

För att minska stress och obehag hos hundarna användes en icke invasiv givare för mätning av saturation och HF.

En djursjukskötare satt med varje hund tills den lade sig ner (var sederad). Detta för att minska onödig stress hos hundarna som inte var vana vid att vara separerade från flockmedlemmar eller försökets miljö. Hundarna kände igen djursjukskötaren sedan tidigare vilket kan ha påverkat dem positivt eller negativt. När hundarna hade ställt sig upp, eller när försöken avbrutits, gick observatörerna direkt in till hunden.

Inför framtida studier rekommenderar författarna liknande upplägg, men med hundar som har mer vana att vara separerade från flockmedlemmar för att minska felkällor t.ex. i form av stress. En framtida studie utförd på katt skulle kunna påvisa

vilken administration som är mest lämpad då författarna till detta arbete även har sett s.c. administration på hjässan av medetomidin på detta djurslag.

4.2.2. Material och miljö

Kameror

Under planering av försöken testades kamerorna, batteritid och insamling av data på minneskort. Förberedelserna fungerade och trots detta uppkom problem under försöken som författarna till denna studie försökte lösa men som resulterade i att filmtiden för varje hund blev begränsad.

Fler kameror från olika vinklar hade varit att föredra till liknande försök. Kameror som är kopplade till en skärm i ett annat rum hade kunnat möjliggöra att hundarna fick ligga ostörda och samtidigt övervakas. Störningsmoment som tex ljud hade kunnat undvikas tillsammans med felkällor gällande förlorade data.

Saturationsgivaren

Vid ett fåtal försök tappades kontakten med saturationsgivaren vilket troligtvis orsakades av att hundarnas päls inte klipptes på svansen inför andra försöksomgången. Päls innebar svårighet att detektera pulsationen med den aktuella utrustningen och därmed kunde inte korrekta mätningar utföras. Värden saknas för hund 6 vid försöksomgång 2 (medetomidin administrerat s.c. på hjässan) gällande HF och saturation p.g.a. förlorad kontakt mellan svans och givare från sju till 15 min (värde finns vid 10 min). Detta kan ha påverkat medelvärdet för HF och saturation på hundarna när medetomidin administrerades på hjässan och därigenom beräkning av statistik. Värdena för hund 6 kan vara felaktiga om givarens detektion påverkats av päls under hela försöket men eftersom dessa stämde överens med de andra hundarnas värden uteslöts de inte. Vid försöket uppkom diskussion om att klippa hund 6 päls på svansen innan administration med medetomidin och NaCl. Då hundarna upplevde klippning som stressande, vilket skulle ha kunnat påverkat försöket, togs beslutet att inte klippa då givaren registrerade värden ändå.

Givaren gav trovärdiga mätvärden och var accepterad av de flesta hundarna, en hund visade obehag vid applicering vid ett försök och en hund ville bita loss den vid ett försök. Kabeln till givaren var lång vilket möjliggjorde att hundarna kunde röra sig fritt. Givaren skulle kunna fungera bra inom intensivvård då övervakning av flera parametrar kan utföras utan att störa hunden.

4.2.3. Administration

Akupunkturpunkten GV20 användes som riktlinje för s.c. administration på hjässan inspirerat av Pons et al. (2017). En signifikant bättre sederings effekt sågs vid administration i GV20 jämfört med i.m. administration med dexmedetomidin.

Administration i GV20 skulle eventuellt kunna användas för att få förlängd duration och högre intensitet av sederingsmedel med dexmedetomidin. (Pons et al. 2017) Eftersom studien av Granholm et al. (2007) visar på liknande effekt hos medetomidin och dexmedetomidin skulle detta kunna vara applicerbart för medetomidin. Märkning gjordes utefter beskrivningen i Pons et al. (2017).

Ljud

Försöken pågick i ett stall på SLU och ljud från närliggande stallar samt från monitorn uppstod under försöken. Ljud kan ha påverkat sederingsgraden, de fysiologiska parametrarna samt tiden då hundarna reste sig och som var brytningspunkten för försöken.

Det mest optimala för att uppnå full sederingsgrad med dexmedetomidin är att ha djuret i en miljö med mindre ljud (Albright et al. 2017). Det är möjligt att detta resultat även är applicerbart för medetomidin. Vid störning under full sederingsgrad av medetomidin kan hunden ställa sig upp för att sedan lägga sig ned och återigen somna om, samtidigt som hunden är ataktisk (England & Clarke 1989).

4.3. Originalläkemedel vs generika

Subkutan administration upplevs mindre smärtsam hos hund jämfört med i.m. samt är enklare än i.v. då permanent venkateter inte behöver appliceras (Cooper et al. 2011 s. 670).

På kliniker har författarna till detta examensarbete sett att s.c. administration av medetomidin från andra läkemedelsnamn förutom Domitor vet. injiceras. Detta trots att s.c. administration inte nämns i dessa läkemedels produktresuméer (Läkemedelsverket 2020a, c, d, e). Subkutan administration nämns inte i produktresuméer hos de generiska läkemedlen på grund av deras ursprungsregistrering. När läkemedlen ursprungligen registrerades utgick de från Domitor i andra referensländer där s.c. administration inte finns med i produktresumén (Personligt meddelande, Bendreus Kinding, 2020; Personligt meddelande, Erlandsson, 2020; Personligt meddelande, Thulin, 2020). Ett generiskt läkemedel kan inte få andra administreringsätt eller ökad indikation än läkemedlet det utgår ifrån (Personligt meddelande, Bendreus Kinding, 2020). Cepetor vet. utgick från början från den tyska versionen av Domitor (Personligt meddelande, Erlandsson, 2020) och Sedator vet. (Personligt meddelande, Bendreus Kinding, 2020) och Sedastart utgick från början från den holländska versionen av Domitor (Personligt meddelande, Thulin, 2020). Subkutan administration av Sedator vet. i Sverige utförs på veterinärens egna ansvar utifrån bedömning av fallet och är inte kontraindicerat (Personligt meddelande, Bendreus Kinding, 2020).

4.4. På kliniken

På djurkliniker brukar sedering inför undersökning ofta ske ute på poliklinik- eller akutrum där det inte alltid finns syrgas tillgängligt. I denna studie sågs bradykardi, minskad saturation och klusterandning hos hundar efter båda s.c. administrationsätten. I många fall sederas hunden och lämnas med djurägare tills hunden blir trött innan undersökning påbörjas. Djurägare kan inte förväntas ha samma kompetens som en legitimerad djursjukskötare eller veterinär och därför bör sederade djur övervakas eller kontrolleras av legitimerad personal. Djurägare bör informeras om risker med sedering samt att klusterandning kan uppstå och att de bör kontakta personal om det uppstår så att status på hunden kan tas. Syrgas och antidot bör alltid finnas nära till hands.

4.5. Konklusion

Ingen statistisk signifikant skillnad gällande total sederingseffekt (HF, sederingsgrad och läggningstid sammanslaget) kunde påvisas mellan s.c. administration på hjässan jämfört med i nacken av medetomidin. Däremot påvisades statistisk signifikant skillnad i sederingsgrad där högre sederingsgrad uppkom snabbare på hjässan jämfört med i nacken. En trend gällande läggningstid påvisades där fem av sex hundar lade sig ner tidigare vid s.c. administration på hjässan. Statistisk signifikant skillnad i HF över tid sågs hos båda administrationsplatserna där fem av sex hundar sjönk ner till <40 spm. Ingen signifikant skillnad sågs i HF, AF, saturation eller obehag mellan administrationsplatserna. Då HF och saturation minskade och klusterandning uppstod hos flera hundar under försöken, rekommenderar författarna att syrgas och antidot alltid bör finnas nära till hands vid administration med medetomidin. Studier som jämför s.c. administration på hjässan med i.m. administration, där analgesi även innefattas, kan vara värdefullt för att detektera vilken administration som är bäst lämpad för hund.

Referenser

- Albright, J.D., Seddighi, R.M., Ng, Z., Sun, X. & Rezac, D.J. (2017). Effect of environmental noise and music on dexmedetomidine-induced sedation in dogs. *PeerJ*, vol. 5, s. e3659 PeerJ Inc.
- Beerda, B., Schilder, M.B.H., van Hooff, J.A.R.A.M., de Vries, H.W. & Mol, J.A. (1998). Behavioural, saliva cortisol and heart rate responses to different types of stimuli in dogs. *Applied Animal Behaviour Science*, vol. 58 (3), ss. 365–381
- Clarke, K.W. & England, G.C.W. (1989). Medetomidine, a new sedative-analgesic for use in the dog and its reversal with atipamezole. *Journal of Small Animal Practice*, vol. 30 (6), ss. 343–348
- Cooper, B. Mullineaux, E. Turner, L. Greet, T. (2011). *BSAVA Textbook of Veterinary Nursing*. 5.uppl. Gloucester. British Small Animal Veterinary Association.
- De Kock, M. & Meert, T.F. (1997). α 2-Adrenoceptor Agonists and Stress-Induced Analgesia in Rats: Influence of Stressors and Methods of Analysis. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, vol. 58 (1), ss. 109–117
- Engeland, W.C., Miller, P. & Gann, D.S. (1990). Pituitary-adrenal and adrenomedullary responses to noise in awake dogs. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, vol. 258 (3 27-3), ss. R672–R677
- FASS (2020a)- *Cepetor*® vet. Tillgänglig:
<https://www.fass.se/LIF/product?userType=1&nplId=20060915000087>
[2020-05-04]
- FASS (2020b) - *Dexdomitor*® vet. Tillgänglig:
<https://www.fass.se/LIF/product?userType=1&nplId=20020830000012>
[2020-05-04]
- FASS (2020c)- *Domitor*® vet. -. Tillgänglig:
<https://www.fass.se/LIF/product?userType=1&nplId=19870508000127>
[2020-05-04]

- FASS (2020d)- *Medetomidin*. Tillgänglig:
<https://www.fass.se/LIF/substance?userType=1&substanceId=IDE4POFJUB1HVVERT1> [2020-05-04]
- FASS (2020e)- *Sedastart vet*. Tillgänglig:
<https://www.fass.se/LIF/product?userType=1&nplId=20090321000050>
[2020-05-04]
- FASS (2020f) - *Sedator vet*. Tillgänglig:
<https://www.fass.se/LIF/product?userType=1&nplId=20070204000018>
[2020-05-04]
- Fear Free Veterinary Certification Overview *Fear Free Pets*. Tillgänglig:
<https://fearfreepets.com/veterinary-professionals/> [2020-05-04]
- Gómez-Villamandos, R.J., Palacios, C., Benítez, A., Granados, M.M., Domínguez, J.M., Estepa, J.C., Ruiz, I., Aguilera, E. & Santisteban, J.M. (2008). Effect of medetomidine infusion on the anaesthetic requirements of desflurane in dogs. *Research in Veterinary Science*, vol. 84 (1), ss. 68–73
- Granholm, M. McKusick, B.C. Westerholm, F.C. & Aspegrén, J.C. (2007). Evaluation of the clinical efficacy and safety of intramuscular and intravenous doses of dexmedetomidine and medetomidine in dogs and their reversal with atipamezole. *Veterinary Record*, vol. 160, ss. 891-897
- Gurney, M., Cripps, P. & Mosing, M. (2009). Subcutaneous pre-anaesthetic medication with acepromazine–buprenorphine is effective as and less painful than the intramuscular route. *Journal of Small Animal Practice*, vol. 50 (9), ss. 474–477
- Kuusela, Raekallio, Anttila, Falck, Mölsä & Vainio (2000). Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidine and its enantiomers in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, vol. 23 (1), ss. 15–20
- Läkemedelsverket (2020a) *Cepetor vet produktresumé* . Tillgänglig:
https://docetp.mpa.se/LMF/Cepetor%20vet.%20solution%20for%20injection%20SmPC_09001bee807a20f8.pdf?fbclid=IwAR2kdY7mZLZk85zuFhwdgFLpzZ2BXqqCkSNCY5KZt5qmwTDz5HJwf-AENkc [2020-05-04]
- Läkemedelsverket (2020b) *Domitor vet produktresumé*. Tillgänglig:
https://docetp.mpa.se/LMF/Domitor%20vet%20solution%20for%20injection%20SmPC_09001bee807a21e5.pdf?fbclid=IwAR09ErmRLKqPPiUMujrx_U14JCyUEJZ4xNfh0Q8J1jNnu5y7QK_Zn4HJQNY [2020-05-04]
- Läkemedelsverket (2020c) *Dorbene vet produktresumé*. Tillgänglig:
https://docetp.mpa.se/LMF/Dorbene%20vet%20solution%20for%20injection%20SmPC_09001bee807a24c5.pdf?fbclid=IwAR3S0rRqsE-sDAQ-gKlA8ROrNb-3MxQlsNbDqD48lLAaNXaZkxyJm1vG9w [2020-05-04]

- Läkemedelsverket (2020d) *Sedastart vet produktresumé*. Tillgänglig:
https://docetp.mpa.se/LMF/Sedastart%20solution%20for%20injection%20SmPC_09001bee807a6c9a.pdf?fbclid=IwAR3peIswBmHBk66QFn-W3rugf9JLtUS6QuY_G-7h-8SRoLYNxOSJl-5PKdE [2020-05-04]
- Läkemedelsverket (2020e) *Sedator vet produktresumé*. Tillgänglig:
https://docetp.mpa.se/LMF/Sedator%20vet.%20solution%20for%20injection%20SmPC_09001bee807a6caa.pdf?fbclid=IwAR1Ff3gbFSNhMHDnGJBel9-8MThwjL-LUB6NTLSdvx826pOC0nTHaPHWxo [2020-05-04]
- Pons, A., Canfrán, S., Benito, J., Cediél-Algovia, R., Gómez de Segura, I.A. (2017). Effects of dexmedetomidine administered at acupuncture point GV20 compared to intramuscular route in dogs. *Journal of Small Animal Practice* vol. 58, ss. 23–28
- Riksdagsförvaltningen *Djurskyddslag (2018:1192) Svensk författningssamling 2018:2018:1192 - Riksdagen*. Tillgänglig:
https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/djurskyddslag-20181192_sfs-2018-1192?fbclid=IwAR0hMiTyK5AIIAeDBA5BQjThQ1BcFHUbB3BPdxhH4V8QtnlKaiDytsVSoUQ [2020-04-19]
- Robinson, K.J., Jones, R.S. & Cripps, P.J. (2001). Effects of medetomidine and buprenorphine administered for sedation in dogs. *Journal of Small Animal Practice*, vol. 42 (9), ss. 444–447
- Sinclair, M.D. (2003). A review of the physiological effects of α_2 -agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. *The Canadian Veterinary Journal*, vol. 44 (11), ss. 885–897
- Smith, S.M. & Vale, W.W. (2006). The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, vol. 8 (4), ss. 383–395
- Thomas, J.A. & Lerche, P. (2017) *Anesthesia and Analgesia for Veterinary Technicians*. 5.uppl. St. Louis, Missouri. Elsevier
- Vainio, O., Väha-Vähe, T. & Palmu, L. (1989). Sedative and analgesic effects of medetomidine in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, vol. 12 (2), ss. 225–231
- Wagner, M.C., Hecker, K.G. & Pang, D.S.J. (2017). Sedation levels in dogs: a validation study. *BMC Veterinary Research*, vol. 13 (1), s. 110
- Young, L.E., Brearley, J.C., Richards, D.L.S., Bartram, D.H. & Jones, R.S. (1990). Medetomidine as a premedicant in dogs and its reversal by atipamezole. *Journal of Small Animal Practice*, vol. 31 (11), ss. 554–559

Icke publicerat material

Bendreus, Kinding, A. (2020) *Sedator vet.* Privat meddelande. Dechra Veterinary Products AB. Upplands Väsby

Erixon, M. (2020) *Domitor vet.* Privat meddelande. Orion Pharma. Danderyd

Erlandsson, M. (2020) *Cepetor vet.* Privat meddelande. VM Pharma AB. Stockholm

Thulin, C. (2020) *Sedastart.* Privat meddelande. Omnidea AB. Stockholm

Tack

Vi vill rikta ett speciellt tack till våra handledare Lena Olsén och Anneli Rydén samt våra skrivgruppsmedlemmar Jessica Andersson, Andrea Landsburgh, Lisa Nilsson-Hissa och Emelie Törnqvist som varit ett stort stöd genom detta kandidatarbete.

Bilaga 1

Protokoll för bedömning av sederingsgrad från Albright et al. (2017)

Behavior	Score	Description
Posture:	4	Lateral recumbency, one shoulder and hip in full contact with floor, and/or 4 limbs extended
	3	Front limbs sternal, hip shifted laterally, hind limbs extended
	2	Sternal recumbency, hip and/or shoulder shifted laterally, limbs tucked under body, neck turned laterally
	1	Sternal recumbency, 4 limbs square
	0	Sitting
	-1	Standing motionless >3 s
	-2	Continuously walking
	-3	Circling, digging, pawing
Head	1	Head down
	0	Head up
Eyes	3	Sunken, unfocused
	2	Closed > 60 s
	1	Closed > 10 s <60 s
	0	Open > 10 s
	-1	Scanning, 3+ movements of pupil from center position/s

Bilaga 2

Modifierat protokoll utifrån Bilaga 1 Albright et al. (2017).

Behavior	Score	Description
Posture:	4	Lateral recumbency, one shoulder and hip in full contact with floor, and/or 4 limbs extended
	3	Front limbs sternal, hip shifted laterally, hind limbs extended
	2	Sternal recumbency, hip and/or shoulder shifted laterally, limbs tucked under body, neck turned laterally
	1	Sternal recumbency, 4 limbs square
	0	Sitting
	-1	Standing motionless >3 s
	-2	Continuously walking
	-3	Circling, digging, pawing
Head	1	Head down
	0	Head up

Bilaga 3

Parametrar för obehag i samband med administration

Administration Hjässa och Nacke

Administration s.c. på hjässan med medetomidin

Beteende	Hund 1	Hund 2	Hund 3	Hund 4	Hund 5	Hund 6
Vokalisering (hjässa)	0	1	0	0	0	1
Ruskar	1	1	0	1	1	1
Kliar	0	0	0	1	0	0
Score obehag	1	2	0	2	1	2

Administration s.c. i nacken med medetomidin

Beteende	Hund 1	Hund 2	Hund 3	Hund 4	Hund 5	Hund 6
Vokalisering (nacke)	1	1	0	0	0	1
Ruskar	1	0	0	0	1	0
Kliar	0	0	0	0	0	0
Score obehag	2	1	0	0	1	1

Försök 1 och 2

Vokalisering Hjässan - Om hunden vokaliserade i samband med administration (medetomidin och NaCl) på hjässan (oavsett om det var medetomidin eller NaCl som administrerades)

Vokalisering Nacke - Om hunden vokaliserade i samband med administration (medetomidin och NaCl) i nacken (oavsett om det var medetomidin eller NaCl som administrerades)

Försök 1 Administration på hjässan och i nacken med medetomidin och natriumklorid

Beteende	Hund 1	Hund 2	Hund 3	Hund 4	Hund 5	Hund 6
Vokalisering Hjässan	0	1	0	0	0	0
Vokalisering Nacke	0	1	0	0	0	1
Ruskar	1	0	0	1	1	0
Kliar	0	0	0	1	0	0
Score obehag	1	2	0	2	1	1

Försök 2 Administration på hjässan och i nacken med medetomidin och natriumklorid

Beteende	Hund 1	Hund 2	Hund 3	Hund 4	Hund 5	Hund 6
Vokalisering Hjässan	0	1	0	1	0	1
Vokalisering Nacke	1	1	0	0	1	0
Ruskar	1	1	0	0	1	1
Kliar	0	0	0	0	0	0
Score obehag	1	3	0	1	2	2