



Sveriges lantbruksuniversitet  
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

# Djurslagsskillnader vid användningen av opioidplåster till hund, katt och häst

*Emma Hietala*



---

Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2014:52

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2014

---





Sveriges lantbruksuniversitet  
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

## **Djurslagsskillnader vid användningen av opioidplåster till hund, katt och häst**

Species differences when using opioid patches in the dog, cat and horse

*Emma Hietala*

**Handledare:**

Carina Ingvast-Larsson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

**Examinator:**

Eva Tydén, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

**Omfattning:** 15 hp

**Kurstitel:** Självständigt arbete i veterinärmedicin

**Kurskod:** EX0700

**Program:** Veterinärprogrammet

**Nivå:** Grund, G2E

**Utgivningsort:** SLU Uppsala

**Utgivningsår:** 2014

**Omslagsbild:** Michelle Alexius

**Serienamn, delnr:** Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2014:52  
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

**On-line publicering:** <http://epsilon.slu.se>

**Nyckelord:** opioid, perkutan, plåster, fentanyl, buprenorfin, hund, katt, häst, farmakokinetik, farmakodynamik

**Key words:** opioid, transdermal, patch, fentanyl, buprenorphine, dog, cat, horse, pharmacodynamic\*, pharmacokinetic\*



## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning .....	1
Summary .....	2
Inledning.....	3
Material och metoder .....	3
Litteraturoversikt.....	4
Opioider – verkningsmekanism och cellulära effekter .....	4
Fentanyl.....	4
Buprenorfin .....	4
Struktur/funktion av plåster.....	5
Fentanylplåster .....	6
Farmakokinetik.....	6
Effekter.....	8
Buprenorfinplåster.....	11
Farmakokinetik.....	11
Effekter.....	11
Diskussion .....	12
Referenser.....	16



## SAMMANFATTNING

Opioidplåster avsedda för humant bruk används idag även för smärtlindring av djur eftersom det inte finns några registrerade veterinärmedicinska opioidplåster. För humant bruk finns plåster innehållande fentanyl och buprenorfin. Syftet med litteraturstudien var att granska studier i farmakokinetik och dynamik för att undersöka den vetenskapliga grunden för användningen av opioidplåster till djurslagen hund, katt och häst.

Plåster kan vara ett sätt att administrera läkemedel transdermalt till den systemiska cirkulationen. Avsikten med plåster är att uppnå jämna koncentrationer i plasma (*steady state*) som varar under den tid som plåstret finns på plats, vanligen 72 h för människa. Vid användningen av fentanylplåster uppnåddes *steady state* hos människa efter 14 h. Om *steady state* uppnåddes hos hund och katt skedde det efter 12–24 h. Hos häst uppnåddes inget *steady state* utan plasmakoncentrationen ökade i 12 h och började sedan avta medan plåstret fortfarande var på plats. Absorptions hastigheten såväl som mängden läkemedel har visats variera mellan djurslag men även mellan individer inom samma art vilket troligen har bidragit till att individuella skillnader i plasmakoncentration har observerats. Hos hund har analgesi påvisats vid postoperativ användning, speciellt när andra läkemedel administreras som skyddar mot den tidiga postoperativa smärtan. Hos katt och häst är den analgetiska effekten osäker, eftersom resultaten i olika studier är motsägelsefulla. Den biverkan med störst klinisk betydelse som rapporterats är respiratorisk depression. Administrering av buprenorfin via plåster uppvisade en liknande variabilitet i plasmakoncentrationer som för fentanylplåster. Hos hund har viss smärtlindring visats i ett fåtal studier dock skulle den långsamma ökningen av plasmakoncentrationer kunna begränsa användningen postoperativt.

Konklusionen är att användningen av opioidplåster har fördelar i form av enkel administrering och rörelsefrihet för patienten men dock medför stor variation i erhållna plasmakoncentrationer av läkemedlet både mellan individer och djurslag. Den uppnådda analgetiska effekten är tveksam i många fall och fler studier är nödvändigt för att fastställa nyttan av administrationsformen. Fördelarna måste vägas mot nackdelarna innan användning och noggrann övervakning av patienten är nödvändig vid användningen av opioidplåster.

## **SUMMARY**

Opioid patches intended for humans are used for analgesia in animals as there are no registered patches for use in veterinary medicine. In Sweden fentanyl and buprenorphine patches are currently approved for human use. The purpose of this study was to investigate studies in pharmacokinetics and dynamics to examine the scientific evidence for the use of opioid patches in the dog, cat and horse.

The patch is a transdermal delivery system and during the time the patch is in place, which usually is 72 h in humans, the purpose is to reach constant plasma concentrations, i.e. a steady state. When using a fentanyl patch in humans steady state was reached after 14 h. Steady state in dogs and cats was inconsistently but when occurred, it was attained after 12–24 h. In horses steady state was not achieved and the plasma fentanyl concentration increased for 12 h and then declined although the patch was still in place. Both the rate as well as amount of drug absorption was demonstrated to vary between species but also between individuals within species. This has probably contributed to the observed intra-individual differences in achieved plasma concentrations.

In dogs analgesia was noticed when using the fentanyl patch postoperatively, especially when other analgesics protecting against the early postoperative pain are administered. In cats and horses the documentation of analgesic effect is contradictory. The most important side effect reported is respiratory depression. Buprenorphine patches showed a similar variability in plasma concentrations as the fentanyl patches. In dogs limited analgesic effect was achieved in a small number of studies, however the slow rise in plasma buprenorphine concentration could further limit the postoperative use.

In conclusion, the opioid patch is a stress-free way of drug administration and gives the patient freedom to move and no invasive procedures are necessary. However, the transdermal delivery system intended for human use provided variation in the achieved drug plasma concentrations both between individuals and species. The analgesic effect was uncertain in many cases and more studies are needed to determine the benefit of this way of administration. The risk to benefit must be considered before use and careful observation of the patient is a necessity when opioid patches are applied.



## INLEDNING

Opioidplåster avsedda för humant bruk används idag även för smärtlindring av djur eftersom det inte finns några registrerade veterinärmedicinska opioidplåster. För humant bruk finns plåster med fentanyl och buprenorfin (Läkemedelsverket, 2014, Riviere & Papich, 2009).

Vid användningen av plåster sker leverans av aktiv substans transdermalt och medför systemisk exponering av läkemedlet. Avsikten med administrering via depåplåster är att undvika de stora fluktuationerna i plasmakoncentration som kan ses vid andra typer av administreringssätt framför allt med substanser med kort halveringstid. Plåstret ska ge relativt konstanta serumkoncentrationer (*steady state*) som varar under en längre tidsperiod vilket minimerar risken för över- eller underdosering (Varvel et al., 1989). Andra fördelar med administrering via plåster är rörelsefrihet för patienten samt att slippa återkommande invasiva metoder för administrering av läkemedel (Egger et al., 2007). Administrering med hjälp av plåster underlättar giva vid svårhanterade djur och är ett alternativ till injektion för substanser med låg peroral biotillgänglighet (Riviere & Papich, 2001).

Fentanylplåster rekommenderas för behandling av postoperativ smärta hos hund och katt men användningen till häst har varit begränsad (Läkemedelsverket, 2005, Riviere & Papich, 2009). Hos människa används plåstret vid behandling av svår kronisk smärta (Rang et al., 2012). Buprenorfin används framför allt för behandling av mild till måttlig smärta inom veterinärmedicinen men administrering via plåster är inte vanlig (Riviere & Papich, 2009). Inom humanmedicinen används substansen vid behandling av akut och kronisk smärta (Rang et al., 2012).

Fördelarna är många vid administrering via plåster men hur fungerar egentligen användningen av plåster för humant bruk till djurslag som är olika i så många avseenden? Syftet med den här litteraturstudien är att analysera studier i farmakokinetik samt dynamik för att värdera den vetenskapliga grunden för användningen av opioidplåster till djurslagen hund, katt och häst.

## MATERIAL OCH METODER

Litteratursökningen utfördes framförallt i databasen Web of science. Olika kombinationer användes av sökorden: *opioid, fentanyl, buprenorphine, transdermal, patch, pharmacokin\**, *pharmacodyn\**, *effect\**, *dog\**, *canine\**, *cat\**, *feline\**, *horse\**, *equine\**. En referenssökning genomfördes även av relevanta artiklar. Då artikeln inte fanns tillgänglig i fulltext utfördes sökning i Google Scholar. Även referenslitteratur från veterinärutbildningen på Sveriges lantbruksuniversitet användes.

## LITTERATURÖVERSIKT

### Opioider – verkningsmekanism och cellulära effekter

Opioider är smärtstillande substanser som enligt Rang et al. (2012) är ”en substans, endogen eller syntetisk, som ger morfinliknande effekter och som kan blockeras av antagonister så som naloxan” enligt fri översättning. Effekt fås genom påverkan av opioidreceptorerna  $\mu$ -,  $\kappa$ -,  $\delta$ - och/eller ORL<sub>1</sub>. Olika substanser har olika specificitet, affinitet och *efficacy* för de olika receptorerna.

Opioidreceptorerna är G-proteinkopplade och leder vid aktivering till öppnandet av kaliumkanaler men inhiberar öppnandet av spänningsberoende kalciumkanaler i nervcellen. Hyperpolarisering ses till följd av ökat inflöde av kaliumjoner och en minskning av frisläppandet av transmittorsubstans till följd av minskat kalciuminflöde. Därmed inhiberas överföringen av nervimpulser (Rang et al., 2012).

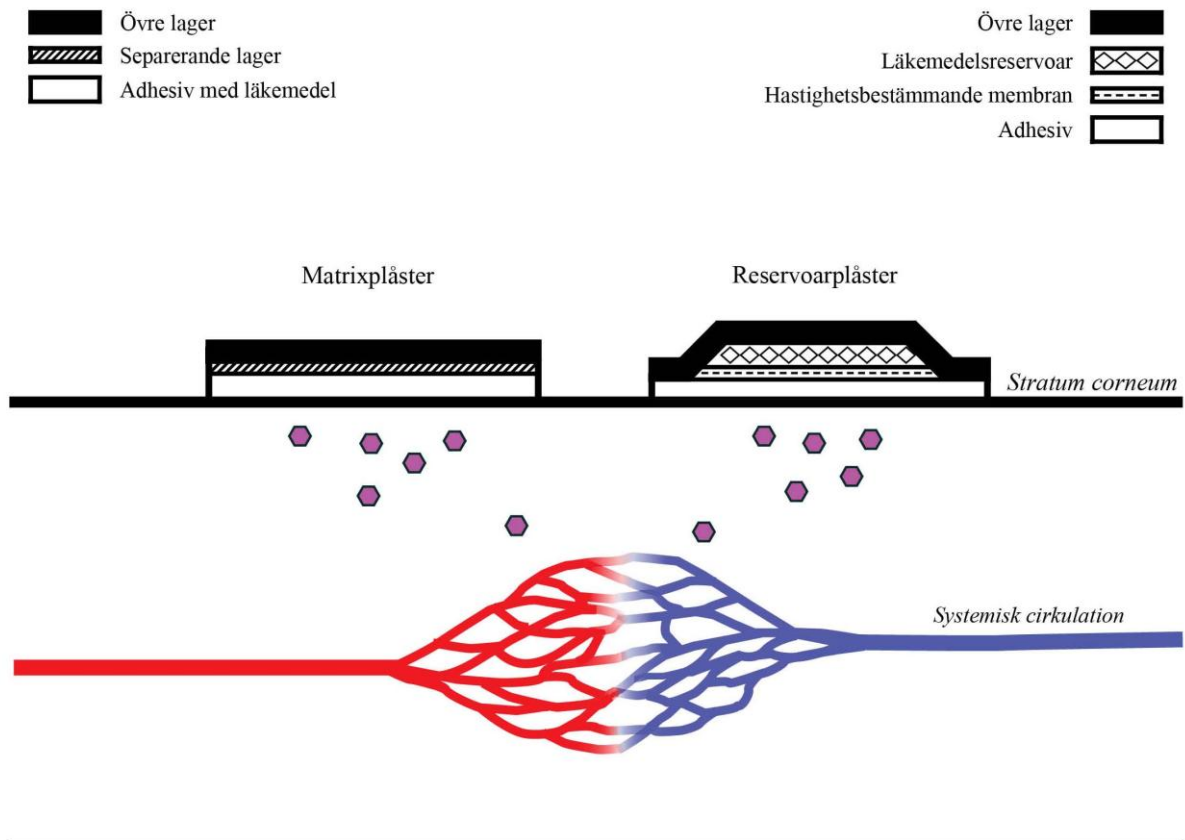
#### ***Fentanyl***

Fentanyl är en potent agonist på  $\mu$ -receptorn. Den främsta lokaliseringen av  $\mu$ -receptorerna är de smärtreglerande områdena i hjärnan men de finns även spinalt, supraspinalt samt perifert i plexus i magtarmkanalen. Generella effekter av fentanyl är analgesi men även respiratorisk depression och reducerad magtarm-motilitet. Hos häst och katt kan CNS-excitation uppträda medan sedering snarare ses hos hund. Mydriasis kan noteras hos katt och bradykardi hos hund (Riviere & Papich, 2009, Kamata et al., 2012).

#### ***Buprenorfin***

Buprenorfin är en partiell agonist med hög affinitet för  $\mu$ -receptorn. De generella effekterna liknar dem för fentanyl men buprenorfin anses generellt orsaka mindre oönskade effekter exempelvis mindre påverkan på respirationen än de rena  $\mu$ -agonisterna men har även lägre *efficacy* vad gäller smärtlindring (Riviere & Papich, 2009).

## Struktur/funktion av plåster



Figur 1. Matrixplåster samt reservoarplåster. Det lila i bilden representerar läkemedel. Efter Riviere & Papich (2001) samt Varvel et al. (1989).

Fentanyl samt buprenorfinplåster upptagna i denna litteraturoversikt finns i två olika uppbyggnader (se Figur 1) (Riviere & Papich, 2001). De plåster som finns registrerade för human användning i Sverige idag är matrixplåster (Läkemedelsverket, 2014, Janssen-Cilag Pty Limited, 2013). Reservoarplåster har dock använts i flertalet av djurstudierna som rapporterats i litteraturen.

Plåstret appliceras genom att adhesivet fästs vid huden och leverans av aktiv substans sker teoretiskt sett i den hastighet som specificerats på plåstret. Den aktiva substansen diffunderar genom stratum corneum och tas upp av mikrocirkulationen i huden varefter den når den systemiska cirkulationen (se Figur 1). I plåstret med reservoar begränsas hastigheten av ett membran medan den i matrixplåstret begränsas av ett polymermatrix (Riviere & Papich, 2001).

## Fentanylplåster

### Farmakokinetik

Stora skillnader i leveranshastighet och halveringstid efter avlägsnande av fentanylplåster har noterats mellan olika djurslag (se Tabell 1).

Tabell 1. Djurslagsskillnader i leveranshastighet och terminal halveringstid – efter applicering av fentanylplåster

Studie av	Djurslag	Leveranshastighet av teoretisk [%]	Terminal halveringstid [h]
Kyles et al., 1996	Hund	27,5–99,6	2,5–3,6 <sup>a</sup>
Lee et al., 2000	Katt	19–59	>18
Maxwell et al., 2003	Häst	237,5	
Varvel et al., 1989	Människa	91,7 ± 25,7 <sup>b</sup>	17 ± 2,3 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Resultat från studie av Egger et al. (1998)

<sup>b</sup>Värden angivna i medelvärde ± standardavvikelse (SD)

### Hund

Vid användning av reservoarplåster till hund observerades stora individuella skillnader i leveranshastighet av aktiv substans (se Tabell 1) (Kyles et al., 1996). Koncentrationen av fentanyl höjdes olika snabbt i plasma (Bellei et al., 2011). *Steady state* erhöles efter ca 24 h (Kyles et al., 1996, Egger et al., 1998). Plasmakoncentrationerna mellan individer varierade men när data sammanvägdes för alla hundar inträffade en *steady state* period mellan 24–72 h (Egger et al., 1998). I en studie av Bellei et al. (2011) fortsatte dock plasmakoncentrationen av fentanyl att öka i blodet till avlägsnandet av plåstret.

Interindividuella skillnader i erhållna plasmakoncentrationer har observerats i ett flertal studier (Kyles et al., 1996, Egger et al., 1998, Egger et al., 2007). Medelkoncentrationen vid *steady state* varierade mellan 0,97–2,06 ng/ml vid användningen av fentanylplåster med frisättningshastigheten 50 µg/h vilket motsvarade en medeldosering av 3,8 µg/h/kg (Kyles et al., 1996). Dock har stora interindividuella skillnader i maximala plasmakoncentrationer (0,7–5,83 ng/ml) observerats vid användningen av fentanylplåster. Frisättningshastigheten i studien valdes till 25 µg/h för hundar <10 kg, 50 µg/h för 10–20 kg, 75 µg/h för 20–30 kg och 100 µg/h för 30–40 kg, vilket motsvarade medeldoseringen 4,1 µg/h/kg (Egger et al., 2007). Även tid till maximal plasmakoncentration varierade mellan individer. Värden mellan 18–40 h samt 12–52 h har observerats (Bellei et al., 2011, Egger et al., 2007). När plåstret avlägsnades från huden minskade fentanylkoncentrationen snabbt i blodet. Den terminala halveringstiden hos hund har rapporterats till 2,5–3,6 h (Egger et al., 1998). I en studie av Bellei et al. (2011) registrerades emellertid ökande plasmakoncentrationer av fentanyl hos 6 av 10 hundar i två timmar efter avlägsnandet av plåstret.

### Katt

Absorptionshastigheten hos katt av fentanyl var låg efter applicering av plåstret och liksom hos hund noterades individuell variation i leveranshastighet (se Tabell 1). Även hos katt finns det motsägelsefulla studier om *steady state* uppnås eller inte. Två studier har rapporterat *steady state* efter 12–24 h och stabila plasmakoncentrationer hos individuella katter till avlägsnandet av plåstret vid 72–100 h (Lee et al., 2000, Davidson et al., 2004). I en annan studie erhöles emellertid inget *steady state* utan tiden till maximal plasmakoncentration var ca 20 h varefter plasmakoncentrationen stadigt minskade tills plåstret avlägsnades (Glerum et al., 2001). Även hos katt har individskillnader i plasmakoncentration observerats efter användning av fentanylplåster. Skillnaderna i maximal plasmakoncentration kan variera upp till 10 gånger mellan olika individer inom samma studie (Davidson et al., 2004). I en studie av Lee et al. (2000) observerades maximala plasmakoncentrationer mellan 1,56–7,03 ng/ml efter ca 44 h. Plåstren som användes i studien hade frisättningshastigheten 25 µg/h (4,4–11,2 µg/h/kg). Efter avlägsnandet minskade fentanylkoncentrationen sakta i plasma och hade inte halverats vid provtidens slut vid 18 h.

### Häst

Absorptionen hos häst var snabb med en absorptionshastighet som överskred den som plåstret var avsett att leverera (se Tabell 1). Initialt observerades en individvariation i absorptionshastighet som gradvis avtog (Maxwell et al., 2003). Efter applicering av plåstret steg fentanylkoncentrationerna snabbt i plasma under 12 h vartefter de gradvis avtog. Inget *steady state* uppnåddes (Maxwell et al., 2003, Orsini et al., 2006). Interindividuell variation i maximal plasmakoncentration på 0,67–5,12 ng/ml noterades även hos häst då tre plåster med frisättningshastigheten 100 µg/h användes (0,6–0,65 µg/h/kg). De maximala plasmakoncentrationerna uppnåddes efter 8,5 - 14,5 h (Orsini et al., 2006). Hos föl var variationen större 0,1–28,7 ng/ml vid applicering av ett plåster med frisättningshastigheten 100 µg/h (1,6 µg/h/kg) (Eberspächer et al., 2008). När plåstren avlägsnades så minskade fentanylkoncentrationen snabbt i plasma enligt Maxwell et al. (2003). Ingen terminal halveringstid har dock rapporterats.

### Människa

Absorptionshastigheten hos människa uppgick till  $91,7 \pm 25,7$  % av det teoretiska 100 µg/h (se Tabell 1). Efter applicering av plåstret ökade koncentrationerna gradvis i plasma upp till 14 h och var sedan någorlunda konstanta till avlägsnandet av plåstret vid 24 h. Medelkoncentrationen vid *steady state* var  $1,8 \pm 0,8$  ng/ml vid användningen av plåster med frisättningshastigheten 100 µg/h (1–1,9 µg/h/kg). Efter avlägsnandet av plåstret minskade fentanylkoncentrationerna långsamt i plasma och den terminala halveringstiden var  $17 \pm 2,3$  h (Varvel et al., 1989).

## **Effekter**

### *Hund*

Analgesi har noterats vid en medelkoncentration av fentanyl i plasma som var 1,2 ng/ml. Hundarna fick behandling med fentanylplåster med frisättningshastigheten 50 µg/h (1,7–5,1 µg/h/kg) i samband med ovariehysterektomi. Högre smärtpoäng sågs dock hos fentanylgruppen mellan 0–6 h postoperativt jämfört med gruppen som fick oxymorfon intramuskulärt (IM) (Kyles et al., 1998). Egger et al. (2007) visade att ytterligare analgesi behövde ges till 8 av 12 individer efter en ortopedisk operation med fentanylkoncentrationer i plasma mellan 0,16–2,2 ng/ml. Frisättningshastigheten i studien valdes till 25 µg/h för hundar <10 kg, 50 µg/h för 10–20 kg, 75 µg/h för 20–30 kg och 100 µg/h för 30–40 kg, vilket motsvarade medeldoseringen 4,1 µg/h/kg. Ingreppen varierade dock då 10 hundar opererades för korsbandsruptur och två för bakkbensfraktur.

I samband med en spinaloperation gavs buprenorfin (0,05 mg/kg IM) preoperativt och fentanylplåster, med samma dosering som studien ovan ( $4,1 \pm 0,8$  µg/h/kg), postoperativt. Låg smärta noterades hos 8 av 10 hundar medan två av hundarna visade tecken på måttlig smärta. Smärtlindringen bedömdes som tillräcklig (Bellei et al., 2011).

Då smärtlindring med fentanylplåster jämfördes med morfin epiduralt (0,1 mg/kg) observerades dock en signifikant högre smärtpoäng ( $p < 0,02$ ) hos fentanylgruppen vid alla tidpunkter postoperativt efter ovariehysterektomi. Kortisolkoncentrationen var även signifikant högre ( $p = 0,003$ ) hos fentanylgruppen i 12 h postoperativt. Ingen hund behövde dock ytterligare analgesi på grund av otillräcklig smärtlindring. Hundar under 20 kg smärtlindrades med 50 µg/h och hundar över 20 kg med 75 µg/h ( $22,6 \pm 2,6$  kg) (Pekan & Koc, 2010).

Tabell 2. Önskade effekter hos hund kopplade till dosering och plasmakoncentration av fentanyl (medelvärde  $\pm$  SD) vid administrering via depåplåster

Studie av	Antal djur	Dosering [ $\mu\text{g}/\text{h}/\text{kg}$ ]	Plasma-koncentration [ $\text{ng}/\text{ml}$ ]	Önskade effekter
Kyles et al., 1996	6	3,8	$1,6 \pm 0,38$	Inga
Bellei et al., 2011	10	4,1		Inga
Egger et al., 1998	6	2,51	$0,7 \pm 0,2$	Hudirritation: 6
Egger et al., 1998	6	3,77	$1,4 \pm 0,5$	Hudirritation: 6 Sedering: 1
Egger et al., 1998	6	5,03	$1,2 \pm 0,5$	Hudirritation: 6 Sedering: 2
Schultheiss et al., 1995	8	3,4	$1,01 \pm 0,38$	Bradykardi: 5 Sedering: 7 Sänkt resp. frekvens: 6

Hudirritation i olika grad har setts efter avlägsnande av plåster (se Tabell 2) (Egger et al., 1998, Pekcan & Koc, 2010). Sedering har observerats vid varierande plasmakoncentrationer (Egger et al., 1998, Schultheiss et al., 1995, Kyles et al., 1998). I studien av Schultheiss et al. (1995) fick plåstret till en hund avlägsnas då oönskade effekter noterades i form av sedering, bradykardi och respiratorisk depression. Plasmakoncentrationerna i blodet uppgick då till 1,9 ng/ml. Sänkt respiratorisk frekvens samt bradykardi observerades även hos andra hundar i studien. Kyles et al. (1996) rapporterade dock inga biverkningar vid en medelkoncentration av  $1,6 \pm 0,38$  ng/ml.

Även kräkningar samt salivering har setts postoperativt vid behandling med fentanylplåster. Två av tio hundar i fentanylgruppen kräktes men ingen i gruppen som behandlats med morfin epiduralt. Frisättningshastigheten i denna studie var 50  $\mu\text{g}/\text{h}$  för hundar under 20 kg och 75  $\mu\text{g}/\text{h}$  för hundar över 20 kg (medelvikt:  $22,6 \pm 2,6$  kg). Fentanylkoncentrationerna i blodet mättes inte (Pekcan & Koc, 2010).

### Katt

Ingen studie har hittills lyckats koppla analgesi till plasmakoncentration av fentanyl på katt (Glerum et al., 2001, Gellasch et al., 2002). Efter onychektomi gav dock plåster med frisättningshastigheten 25  $\mu\text{g}/\text{h}$  (5,8–11,4  $\mu\text{g}/\text{h}/\text{kg}$ ) jämförbar smärtlindring med buthorphanol IM (Gellasch et al., 2002). Efter ovariehysterektomi med liknande dosering observerades emellertid ingen skillnad i smärtpoäng mellan grupp behandlad med fentanylplåster samt anestesi och grupp som endast fick anestesi. Plasmakortisol var dock lägre i fentanylgruppen under operation samt tidigt efter operation (Glerum et al., 2001).

Tabell 3. Önskade effekter hos katt kopplade till dosering och plasmakoncentration av fentanyl (medelvärde  $\pm$  SD) vid administrering via depåplåster

Studie av	Antal djur	Dosering [ $\mu\text{g}/\text{h}/\text{kg}$ ]	Plasmakoncentration vid <i>steady state</i> [ng/ml]	Oönskade effekter
Lee et al., 2000	6	4,4–11,2	$1,88 \pm 0,14$	Inga
Davidson et al., 2004	8	5,8–19,2	$1,78 \pm 0,92$	Dysfori: 3
Pettifer & Hosgood, 2003	7	3,2–6	$1,48 \pm 0,47$	Hög $\text{ETCO}_2^{\text{a}}$ Dödsfall

<sup>a</sup>End tidal  $\text{CO}_2$  ( $\text{ETCO}_2$ ): Höga halter av koldioxid i slutet av utandningen

Dysfori har setts hos tre katter vid plasmakoncentrationer  $>2,24$  ng/ml (se Tabell 3). Koncentrationen för dysfori verkar dock variera mellan individer då plasmakoncentrationerna för de tre katterna inte var de högsta som observerats i studien (Davidson et al., 2004).

I en studie av Pettifer & Hosgood (2003) uppmättes höga nivåer av koldioxid i slutet av utandningen och därmed risk för respiratorisk depression hos katter sövda med isofluran. En katt dog i samband med anestesi, sänkt kroppstemperatur och behandling med fentanylplåster. Fentanylkoncentrationerna i blodet uppgick till 4,98 ng/ml vid induktion av anestesi och en minskning noterades i respirationsfrekvens.

#### Häst

Efter komplettering med fentanylplåster till hästar som inte erhållit tillräcklig smärtlindring av terapeutiska doser av fenylbutason och flunixin reducerades smärtpoängen hos 7 av 8 hästar. Smärtan graderades som måttlig till allvarlig och ett plåster med frisättningshastigheten 100  $\mu\text{g}/\text{h}$  till hästar  $<115$  kg samt två plåster med frisättningshastigheten 100  $\mu\text{g}/\text{h}$  till hästar  $>115$  kg ( $0,39$ – $1,47$   $\mu\text{g}/\text{h}/\text{kg}$ ) resulterade i en maximal plasmakoncentration av fentanyl på  $2,2 \pm 1,1$  ng/ml (Thomasy et al., 2004).

Vid användningen av två fentanylplåster med frisättningshastigheten 100  $\mu\text{g}/\text{h}$  ( $0,34$ – $0,43$   $\mu\text{g}/\text{h}/\text{kg}$ ) så resulterade en medelplasmakoncentration på  $2,6 \pm 0,06$  ng/ml i en förhöjd kroppstemperatur hos 3 av 6 hästar vilken varade under mindre än 12 h. Inga effekter sågs på magtarmkanalen eller respirationen (Maxwell et al., 2003). Inga oönskade effekter har observerats i andra studier (Orsini et al., 2006, Thomasy et al., 2004). Inte heller i en studie på föl noterades några oönskade effekter trots en hög maximal plasmakoncentration (Eberspächer et al., 2008).

#### Människa

Inga oönskade effekter observerades vid användningen av plåster med frisättningshastigheten 100  $\mu\text{g}/\text{h}$  ( $1$ – $1,9$   $\mu\text{g}/\text{h}/\text{kg}$ ). Plasmakoncentrationen var då  $1,8 \pm 0,8$  ng/ml vid *steady state* (Varvel et al., 1989).



## **Buprenorfinplåster**

### ***Farmakokinetik***

#### *Hund och katt*

Efter applicering av matrixplåster med buprenorfin till hund och katt ökade koncentrationerna sakta i plasma. Hos hund erhöles maximala koncentrationer efter 48–72 h medan de hos katt varierade mellan 34 h efter applicering till 6 h efter avlägsnandet av plåstret. Vid användning av plåster med frisättningshastigheten 35 µg/h (4,7–6,9 µg/h/kg) till katt noterades en maximal plasmakoncentration som varierade mellan 5,31–13,7 ng/ml. Vid en något lägre dosering av 3,4–5,5 µg/h/kg med plåster med frisättningshastigheten 52,5 µg/h till hund observerades en maximal medelkoncentration av 2,01 ng/ml. Ej mätbara koncentrationer registrerades dock hos 3 av 10 hundar i studien. Efter avlägsnandet av plåstret minskade buprenorfinkoncentrationen i plasma hos hund medan de fortsatte öka hos 4 av 6 katter. Den terminala halveringstiden hos katt uppmättes till 8,1–12,05 h. Ingen terminal halveringstid har rapporterats för hund (Pieper et al., 2011, Murrell et al., 2007).

#### *Häst*

Till författarens kännedom finns inga studier publicerade med transdermala plåster innehållande buprenorfin till häst.

#### *Människa*

Inga oberoende studier utförda med buprenorfinplåster till människa har påträffats.

### ***Effekter***

#### *Hund och katt*

Applicering av buprenorfinplåster med frisättningshastigheten 70 µg/h (12,67 ± 1,58 kg) efter ovariehysterektomi av hund gav likvärdig analgesi som efter subkutan behandling med buprenorfin. Båda grupperna skiljde sig signifikant från kontrollgruppen med avseende på smärtpoäng ( $p < 0,05$ ) men analgesin verkade vara otillräcklig hos båda grupperna då hundarna fortsatte att reagera på palpering av såret vid studieperiodens slut vid 36 h (Moll et al., 2011). En signifikant ökning i *Thermal Thresholds* (TT) har även noterats hos hund vid 36 h efter användning av plåster med frisättningshastigheten 52,5 µg/h (3,4–5,5 µg/h/kg) (Pieper et al., 2011). Ingen analgesi har observerats hos katt efter användning av buprenorfinplåster med frisättningshastigheten 35 µg/h (4,7–6,9 µg/h/kg) (Murrell et al., 2007).

Vid administrering via plåster observerades inga oönskade effekter vid en maximal medelkoncentration av 1,2 ng/ml (Pieper et al., 2011). Sederling har dock rapporterats 30–40 h efter applicering av plåster till hund (70 µg/h, 12,67 ± 1,58 kg) (Moll et al., 2011) samt 6 h efter applicering till katt vid plasmakoncentrationen 0,06–0,73 ng/ml. Även mydriasis har observerats hos katt (Murrell et al., 2007).

## Häst

Till författarens kännedom finns inga studier publicerade med transdermala plåster innehållande buprenorfin till häst.

## Människa

Inga oberoende studier utförda med buprenorfinplåster till människa har påträffats.

## DISKUSSION

För fentanyl är plåster ett administreringsätt med många fördelar som har visat sig ge upphov till en jämn administrering av läkemedel hos människa (Varvel et al., 1989). Absorptionshastigheten mellan individer varierade dock hos alla de granskade djurslagen inklusive människa och djurslagsskillnader ses. Hastigheten var låg hos katt, mycket hög hos häst medan den hos människa närmade sig den teoretiska leveranshastigheten för plåstret. Det mycket höga värdet som observerats hos häst skulle dock kunna bero på att huden skadats vid rakning och delar av stratum corneum därmed har avlägsnats. Plåstrets uppbyggnad och leveranshastighet är dessutom anpassade till människans hud vilket också kan spela stor roll för leveranshastigheten av läkemedel till djur. Faktorer som kan påverka absorptionen av läkemedel är uppbyggnad av huden, hårfollikeldensitet och arrangemang, fäste av plåstret (Riviere & Papich, 2001) förberedelser av huden samt kroppstemperatur (Pettifer & Hosgood, 2004). Även anatomisk placering har visat sig ha betydelse in vitro (Mills et al., 2004).

Skillnaderna i absorption i kombination med varierande dosering bidrog troligtvis till att plasmakoncentrationen varierade mellan individer. Skillnader i maximala plasmakoncentrationer har setts hos alla de granskade djurslagen inklusive människa. Hos hund och katt varierade uppnåendet av *steady state* mellan studier medan det hos häst inte uppnåddes alls, vilket gör att syftet med administreringsättet i form av jämna plasmakoncentrationer inte fullt uppnås. Att *steady state* uppnåddes i varierande grad hos hund och katt skulle kunna bero på dåligt fäste av plåster men om det är fallet går inte att utläsa i studierna. Hos häst är det dock tydligt att *steady state* inte uppträder och konsekvensen blev att plasmakoncentrationerna av fentanyl steg snabbt i blodet i ca 12 h för att sedan avta trots att plåstret fortfarande var på plats. Vid smärtlindring av häst måste därmed plåster bytas ut för att uppnå en förlängd effekt (Orsini et al., 2006). De individuella skillnaderna i tid till maximal plasmakoncentration kan även komplicera valet av tidpunkt för applicering. I litteraturen hittas rekommendationen för applicering av plåstret 12–24 h innan tidpunkt för analgesi hos hund samt 12–14 h för katt (Kyles et al., 1996, Lee et al., 2000).

Efter det att plåstret avlägsnats observerades sjunkande koncentrationer i plasma hos katt och häst (Lee et al., 2000, Maxwell et al., 2003). Bellei et al. (2011) noterade dock en ökande koncentration i plasma hos 6 av 10 hundar efter avlägsnandet som inte rapporterades av Kyles et al. (1996). Skillnaden skulle kunna bero på varierande förekomst av subkutant fett vilket troligtvis skulle kunna fungera som en depå av läkemedel i huden. Att halveringstiden efter avlägsnande av plåster var kort hos hund men betydligt längre hos människa och katt kan även det tyda på en bildning av en depå i huden enligt Riviere & Papich (2001).

Viktigt att tänka på vid administrering av fentanyl är att förutom analgesi kan oönskade effekter uppträda som skiljer sig mellan djurslag. Risken för respiratorisk depression på människa är så stor att användningen är kontraindicerad postoperativt (Janssen-Cilag Pty Limited, 2013) troligen beror det även på oförutsägbara plasmakoncentrationer som skulle kunna leda till oregelbunden smärtlindring och oönskade effekter. Till hund och katt rekommenderas användning i form av postoperativ smärtlindring (Läkemedelsverket, 2005).

Individvariationen i plasmakoncentrationer borde teoretiskt sett kunna påverka effekten genom att otillräcklig analgesi ses hos individer med låga plasmakoncentrationer och biverkningar ses hos individer med höga plasmakoncentrationer. Men trots variabiliteten i administreringssättet så har postoperativ smärtlindring utförd med endast plåster visats ge analgesi hos hund efter ovariehysterektomi medan ytterligare analgesi har krävts efter ortopedisk operation (Kyles et al., 1998, Pekcan & Koc, 2010, Egger et al., 2007). Att ingen tillräcklig smärtlindring noterades vid en ortopedisk operation av Egger et al. (2007) kan ha berott på att smärtan var svårare för hundarna vid denna operation men även vilken nivå av smärtlindring de olika författarna bedömde som tillräcklig. Smärtlindringen i studierna där ovariehysterektomi utförts var nämligen inte speciellt påtaglig och smärtan var hög i den tidiga postoperativa perioden. Individvariationerna i plasmakoncentration gör troligen uppnående av analgesi mycket osäker hos många individer.

Värt att poängtera är att relatera effekt till plåstrets frisättningshastighet kan vara osäkert eftersom både absorptionshastighet och plasmakoncentrationer uppvisar stor variation. Medelkoncentrationen av fentanyl då likvärdig smärtlindring sågs med oxymorfon var 1,2 ng/ml (Kyles et al., 1998). Men koncentrationen för analgesi verkar variera mellan typ av operation samt mellan individer och inga exakta slutsatser kan dras om det terapeutiska intervallet. Troligen beror variationen även på grad av smärta vid de olika operationerna samt eventuell tidigare exponering för opioider som leder till toleransutveckling (Rang et al., 2012). Att bättre resultat i analgesi observerades av Bellei et al. (2011) vid en spinaloperation som av författaren ansågs speciellt smärtsam kan ha berott på att buprenorfin administrerades preoperativt, vilket kan ha skyddat hundarna mot den tidiga postoperativa smärtan. Värt att poängtera är dock att ingen kontrollgrupp användes och måttlig smärta observerades hos två av tio hundar.

Frågan är då om fördelarna i form av enkel administrering med plåster överväger risken för variabilitet i analgesi och biverkningar. Kanske finns bättre metoder för smärtlindring som till exempel morfin epiduralt efter ovariehysterektomi (Pekcan & Koc, 2010) men då är administreringen betydligt mer komplicerad. Potentialen för smärtlindring med fentanylplåster finns dock hos hund vid mindre smärtsamma ingrepp speciellt när ytterligare analgesi administreras postoperativt. Frågan är om det då är värdefullt att använda ett administreringssätt med en så stor variation i absorptionshastighet. Risken för respiratorisk depression bör även beaktas framför allt med tanke på att olika individer erhåller olika doser/plasmakoncentrationer. Även om respiratorisk depression uppträdde hos endast 1 av 8 hundar i studien av Schultheiss et al. (1995) så noterades sänkt respiratorisk frekvens hos 6 av

8 hundar vid en lägre medelkoncentration än vad som förknippats med analgesi hos hund. Noggrann övervakning av patienten är därför nödvändig.

Inte heller på katt har fentanylkoncentrationen i blodet kunnat kopplas till analgesi vid administrering via plåster. Tillräcklig smärtlindring har setts efter onychektomi men det är osäkert om tillräcklig smärtlindring sker vid ovariehysterektomi (Gellasch et al., 2002, Glerum et al., 2001). De minskade halterna i blodet av kortisol tyder dock på att smärtlindring skulle kunna ses vid den här typen av ingrepp även hos katt. Smärta är också speciellt svårbedömd på katt enligt Glerum et al. (2001). Alla studier på katt i denna litteraturstudie har utförts med plåster med frisättningshastigheten 25 µg/h. Trots det rapporterades en variation av biverkningar där dysfori samt sänkt respiratorisk frekvens observerades i vissa studier men inte i andra (Davidson et al., 2004, Pettifer & Hosgood, 2003). Sammanfattningsvis finns potential för smärtlindring av katt dock behövs mer forskning för att fastställa analgetisk koncentration samt effekt. Risken att respiratorisk depression uppträder hos vissa individer finns. Även om dödfallet som skedde i studien av Pettifer & Hosgood (2003) inte behöver vara kopplat till fentanylplåstret så visar det vikten i övervakning av patienten. Det visar också på bedrägligheten i att oönskade effekter kan uppträda hos vissa individer med mycket höga plasmakoncentrationer.

På häst har endast en studie publicerats som tar upp analgetisk effekt vid administrering av fentanyl via depåplåster. Den analgetiska effekten sågs då tillsammans med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel. Studien utfördes dock oblandat, utan kontrollgrupp, med liten studiepopulation samt med stor skillnad i vikt och ålder på hästarna i studien (Thomasy et al., 2004). Maximala plasmakoncentrationer av  $2,7 \pm 1,92$  ng/ml på vuxna hästar samt  $6,9 \pm 10,9$  ng/ml på föl har bedömts säkra samt utan biverkningar trots varierande plasmakoncentrationer av 0,7–5,1 ng/ml respektive 0,1–28,7 ng/ml (Orsini et al., 2006, Eberspächer et al., 2008). Osäkert är dock om dessa koncentrationer ger analgesi hos häst. Efter IV-infusion av fentanyl observerades ingen signifikant antinociceptiv effekt av fentanyl. En ökning av TT noterades endast vid en plasmakoncentration av 7,8 ng/ml men i samband med detta uppträdde tackykardi samt stress hos 2 av 6 hästar (Sanchez et al., 2007). Möjligt är att analgesi inte kan fås utan koncentrationer som ger upphov till CNS-påverkan. Mer forskning behövs som bedömer den analgetiska effekten av fentanyl på häst. I dagsläget är således det vetenskapliga underlaget bristfälligt för användning av opioidplåster till häst.

Studier som publicerats beträffande buprenorfinplåster är få och utförda med ett plåster som finns tillgängligt i högre doser än det lågdosplåster som är godkänt i Sverige (Läkemedelsverket, 2014). Stora individuella skillnader i maximal plasmakoncentration samt tid till uppnående av dessa tyder på samma variabilitet i absorptionshastighet som har setts vid användningen av fentanylplåster. Innan klinisk användning av plåstret bör mer forskning utföras för att utvärdera den analgetiska effekten på hund och framförallt katt. Studierna på hund antyder att viss analgesi kan ses postoperativt vid administrering via plåster med frisättningshastigheten 70 µg/h till hundar som väger ca 13 kg (Pieper et al., 2011). Koncentrationen för analgesi har inte fastställts, emellertid skulle den långsamma koncentrationsökningen i plasma kunna begränsa användningen postoperativt. Ytterligare

studier behövs även för att utreda det faktum att mätbara koncentrationer av buprenorfin inte kunde observeras hos alla individer (Pieper et al., 2011). Utifrån dessa studier bedöms inte smärtlindring med lågdosplåster (5, 10, 20 µg/h) vara trolig. Med högre doser ses en möjlighet till behandling av kronisk smärta. Man kan dock undra om ett administrerings sätt med en så variabel absorptions hastighet är optimalt att använda för buprenorfin eftersom halveringstiden är över 4 h efter IV-administrering (Andaluz et al., 2009), vilket innebär att andra administreringsformer kan genomföras med rimliga dosintervall.

Opioidplåster avsedda för humant bruk visar variabilitet i både kinetik samt dynamik när de används till djurslagen hund, katt och häst. I dagsläget finns svaga vetenskapliga belägg för användningen av fentanylplåster till hund och för katt och häst är det osäkert om analgesi uppstår. Bristande eller avsaknad av evidens föreligger även för användning av buprenorfinplåster till hund, katt och häst. Ytterligare forskning behövs för att fastställa nyttan av administreringsformen. Fördelarna bör vägas mot nackdelarna innan användning av opioidplåster.

## REFERENSER

- Andaluz, A., Moll, X., Abellan, R., Ventura, R., Carbó, M., Fresno, L., García, F. (2009). Pharmacokinetics of buprenorphine after intravenous administration of clinical doses to dogs. *Veterinary Journal*, vol. 181, ss. 299–304.
- Bellei, E., Roncada, P., Pisoni, L., Joechler, M., Zaghini, A. (2011). The use of fentanyl-patch in dogs undergoing spinal surgery: plasma concentration and analgesic efficacy. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, vol. 34, ss. 437–441.
- Davidson, C.D., Pettifer, G.R. & Henry, J.D. (2004). Plasma fentanyl concentrations and analgesic effects during full or partial exposure to transdermal fentanyl patches in cats. *Javma-Journal of the American Veterinary Medical Association*, vol. 224, ss. 700–705.
- Eberspaecher, E., Stanley, S.D., Rezende, M. & Steffey, E.P. (2008). Pharmacokinetics and tolerance of transdermal fentanyl administration in foals. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, vol. 35, ss. 249–255.
- Egger, C.M., Duke, T., Archer, J. & Cribb, P.H. (1998). Comparison of plasma fentanyl concentrations by using three transdermal fentanyl patch sizes in dogs. *Veterinary Surgery*, vol. 27, ss. 159–166.
- Egger, C.M., Glerum, L., Haag, K.M. & Rohrbach, B.W. (2007). Efficacy and cost-effectiveness of transdermal fentanyl patches for the relief of post-operative pain in dogs after anterior cruciate ligament and pelvic limb repair. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, vol. 34, ss. 200–208.
- Gellasch, K.L., Kruse-Elliott, K.T., Osmond, C.S., Shih, A.N.C., Bjorling, D.E. (2002). Comparison of transdermal administration of fentanyl versus intramuscular administration of butorphanol for analgesia after onychectomy in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, vol. 220, ss. 1020–1024.
- Glerum, L.E., Egger, C.M., Allen, S.W. & Haag, M. (2001). Analgesic effect of the transdermal fentanyl patch during and after feline ovariohysterectomy. *Veterinary Surgery*, vol. 30, ss. 351–358.
- Janssen-Cilag Pty Limited (2013-07). *Durogesic Transdermal System Product Information*.  
Tillgänglig:  
[http://www.janssen.com.au/files/Products/Durogesic\\_PI.pdf?34018d371805ceb72c2730aa8d243571](http://www.janssen.com.au/files/Products/Durogesic_PI.pdf?34018d371805ceb72c2730aa8d243571)[2014-03-04]
- Kamata, M., Nagahama, S., Kakishima, K., Sasaki, N., Nishimura, R. (2012). Comparison of Behavioral Effects of Morphine and Fentanyl in Dogs and Cats. *Journal of Veterinary Medical Science*, vol. 74, ss. 231–234.
- Kyles, A.E., Hardie, E.M., Hansen, B.D. & Papich, M.G. (1998). Comparison of transdermal fentanyl and intramuscular oxymorphone on post-operative behaviour after ovariohysterectomy in dogs. *Research in Veterinary Science*, vol. 65, ss. 245–251.
- Kyles, A.E., Papich, M. & Hardie, E.M. (1996). Disposition of transdermally administered fentanyl in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, vol. 57, ss. 715–719.
- Lee, D.D., Papich, M.G. & Hardie, E.M. (2000). Comparison of pharmacokinetics of fentanyl after intravenous and transdermal administration in cats. *American Journal of Veterinary Research*, vol. 61, ss. 672–677.

- Läkemedelsverket. (2005). *Smärtbehandling hos hund och katt*.  
[http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrek-vet/smartahundkatt\\_rek1%5b1%5d.pdf](http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrek-vet/smartahundkatt_rek1%5b1%5d.pdf) [2014-03-28]
- Läkemedelsverket. (2014-02-27). *Läkemedelsfakta*. <http://www.lakemedelsverket.se/LMF/?type> [2014-02-27]
- Maxwell, L.K., Thomasy, S.M., Slovis, N. & Kollias-Baker, C. (2003). Pharmacokinetics of fentanyl following intravenous and transdermal administration in horses. *Equine Veterinary Journal*, vol. 35, ss. 484–490.
- Mills, P.C., Magnusson, B.M. & Cross, S.E. (2004). Investigation of in vitro transdermal absorption of fentanyl from patches placed on skin samples obtained from various anatomic regions of dogs. *American Journal of Veterinary Research*, vol. 65, ss. 1697–1700.
- Moll, X., Fresno, L., Garcia, F., Prandi, D., Andaluz, A. (2011). Comparison of subcutaneous and transdermal administration of buprenorphine for pre-emptive analgesia in dogs undergoing elective ovariohysterectomy. *Veterinary Journal*, vol. 187, ss. 124–128.
- Murrell, J.C., Robertson, S.A., Taylor, P.M., McCown, J.L., Bloomfield, M., Sear, J.W. (2007). Use of a transdermal matrix patch of buprenorphine in cats: preliminary pharmacokinetic and pharmacodynamic data. *Veterinary Record*, vol. 160, ss. 578–583.
- Orsini, J.A., Moate, P.J., Kuersten, K., Soma, L.R., Boston, R.C. (2006). Pharmacokinetics of fentanyl delivered transdermally in healthy adult horses - variability among horses and its clinical implications. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, vol. 29, ss. 539–546.
- Pekcan, Z. & Koc, B. (2010). The post-operative analgesic effects of epidurally administered morphine and transdermal fentanyl patch after ovariohysterectomy in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, vol. 37, ss. 557–565.
- Pettifer, G.R. & Hosgood, G. (2003). The effect of rectal temperature on perianesthetic serum concentrations of transdermally administered fentanyl in cats anesthetized with isoflurane. *American Journal of Veterinary Research*, vol. 64, ss. 1557–1561.
- Pieper, K., Schuster, T., Levionnois, O., Matis, U., Bergadano, A. (2011). Antinociceptive efficacy and plasma concentrations of transdermal buprenorphine in dogs. *Veterinary Journal*, vol. 187, ss. 335–341.
- Rang, H.P., Dale M.M., Flower, R.J., & Henderson, G. (2012). *Rang and Dale's Pharmacology*. 7. uppl. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone.
- Riviere, J.E. & Papich, M.G. (2001). Potential and problems of developing transdermal patches for veterinary applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 50, ss. 175–203.
- Riviere, J.E. & Papich M.G. (2009). *Veterinary Pharmacology & Therapeutics*. 9. uppl. Ames: Wiley-Blackwell.
- Sanchez, L.C., Robertson, S.A., Maxwell, L.K., Zientek, K., Cole, C. (2007). Effect of fentanyl on visceral and somatic nociception in conscious horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 21, ss. 1067–1075.
- Schultheiss, P.J., Morse, B.C. & Baker, W.H. (1995). Evaluation of a transdermal fentanyl system in the dog. *Contemporary topics in laboratory animal science / American Association for Laboratory Animal Science*, vol. 34, ss. 76-81

- Thomasy, S.M., Slovis, N., Maxwell, L.K. & Kollias-Baker, C. (2004). Transdermal fentanyl combined with nonsteroidal anti-inflammatory drugs for analgesia in horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 18, ss. 550–554.
- Varvel, J., Shafer, S., Hwang, S., Coen, P., Stanski, M.D. (1989). Absorption Characteristics of Transdermally Administered Fentanyl. *Anesthesiology*, vol. 70, ss. 928–934.