



Sveriges lantbruksuniversitet  
Swedish University of Agricultural Sciences

**Fakulteten för veterinärmedicin  
och husdjursvetenskap**  
Institutionen för biomedicin och veterinär  
folkhälsövetenskap

# Cetirizin till hund - farmakokinetik och biverkningar

*Sofia Norlander*

*Uppsala  
2015*

*Examensarbete 30 hp inom veterinärprogrammet*

*ISSN 1652-8697  
Examensarbete 2015:66*



# Cetirizin till hund - farmakokinetik och biverkningar

## Cetirizine in dogs - pharmacokinetics and side effects

*Sofia Norlander*

**Handledare:** *Carina Ingvast-Larsson, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap*

**Biträdande handledare:** *Carl Ekstrand, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap*

**Examinator:** *Pia Larsson, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap*

*Examensarbete i veterinärmedicin*

**Omfattning:** 30 hp

**Nivå och fördjupning:** Avancerad nivå, A2E

**Kurskod:** EX0751

**Utgivningsort:** Uppsala

**Utgivningsår:** 2015

**Delnummer i serie:** Examensarbete 2015:66

**ISSN:** 1652-8697

**Elektronisk publicering:** <http://stud.epsilon.slu.se>

**Nyckelord:** *cetirizin, hund, antihistamin, farmakokinetik, histamin, beteende*

**Key words:** *cetirizine, dogs, antihistamine, pharmacokinetics, histamine, behaviour*

**Sveriges lantbruksuniversitet**  
**Swedish University of Agricultural Sciences**

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap  
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap



## SAMMANFATTNING

Atopisk dermatit (AD) är en kliande, inflammatorisk hudsjukdom som beror på allergi. Det är en av de vanligaste orsakerna till hudsjukdom hos hund. Många inflammatoriska mediatorer har påstått spela en roll i patogenesen av atopisk dermatit, och den viktigaste vasoaktiva mediatoren är histamin. Farmakologisk behandling av AD inriktar sig på symtomen där glukokortikoidbehandling är vanligast och effektivt men tyvärr förknippad med många biverkningar. Kompletterande läkemedel som till exempel antihistaminer behövs därför. Det finns inga antihistaminer godkända för användning på hund men trots det används de kliniskt i stor utsträckning. Cetirizin är ett andra generationens antihistamin som idag förskrivs inom veterinärmedicinen i Sverige. Farmakokinetiska studier av cetirizin vid peroral giva har gjorts på katt och häst, men saknas på hund. Många antihistaminer har biverkningar som beror på en blockering av muskarinreceptorer där en av de vanligaste biverkningarna är muntorrhet. Detta examensarbete är en del av en större studie där min del var att studera cetirizins farmakokinetik och att undersöka eventuella antikolinerga bieffekter genom beteendeobservationer. Nollhypotesen var att det inte föreligger någon skillnad i beteende när hundarna behandlas med cetirizin eller placebo.

Åtta beagle-tikar ingick i en randomiserad, dubbelblindad studie med cross over-design där varje hund fick antingen placebo eller cetirizin i vardera försöksomgång. Vid omgång ett fick varje hund 4 mg/kg cetirizin alternativt placebo peroralt var 24:e timme under försöksdag 1-3. Omgång två sänktes dosen av cetirizin och hundarna fick 4mg/kg som startdos och 2 mg/kg vid 24 och 48 h. Upprepade blodprov togs enligt ett protokoll för att analysera plasmakoncentrationer av cetirizin. Hundarna filmades 1,5-2,5 och 3-4,5 timmar efter läkemedelgiva dag ett och två för att kunna analysera beteendet hos hundarna. Filmerna analyserades och beteenden registrerades enligt ett protokoll. Statistisk analys genomfördes av data från den andra filminspelningen dag två.

Analys av plasmakoncentrationer av cetirizin utfördes på n=4. Halveringstiden för cetirizin var i median 12,6 h och hade en viss variationsvidd (10,9-17,2 h) där det framför allt var en individ som hade längre halveringstid än övriga individer. Medianvärdet för observerad  $C_{max}$  var 7,0 µg/ml (5,3-10,8 µg/ml), observerad  $T_{max}$  var 4 h (3-7 h) och  $AUC$  beräknades till 143 h·µg/ml (95,5-253 h·µg/ml). Endast plasmakoncentrationer av cetirizin från första omgången kunde redovisas i mitt examensarbete då den andra försöksomgången blev förlagd sent under arbetets gång och analysen av cetirizin i plasma hann inte genomföras.  $C_{max}$  var överraskande högt i jämförelse med andra djurslag, även efter dosjustering.

Ett beteende som utfördes tillräckligt ofta och som därför kunde analyseras statistiskt var hur många gånger hundarna slickade sig om munnen vilket är ett beteende som kan tänkas förändras hos hundar som upplever muntorrhet. Ingen skillnad i antalet munslickningar vid behandling med cetirizin jämfört med placebo kunde påvisas ( $P>0,05$ ).

Denna studie tyder på att cetirizin har fördelaktiga kinetiska egenskaper för att användas kliniskt och att 4 mg/kg ger höga plasmakoncentrationer och är troligen onödigt hög jämfört med tidigare visad  $I_{max}$  och  $IC_{50}$ . Randomiserade, placebokontrollerade och blindade kliniska studier av cetirizin behövs dock för att undersöka dess värde i praktiken.

## SUMMARY

Atopic dermatitis (AD) is a pruritic, inflammatory skin disease caused by allergy and is one of the most common skin disease in dogs. Many inflammatory mediators have been suggested to play a role in the pathogenesis of atopic dermatitis, and the most important vasoactive mediator is histamine. Pharmacological treatment of AD focuses on the symptoms and glucocorticoid therapy is the most

common and effective treatment but is associated with many side effects. Complementary medicines such as antihistamines are therefore necessary. There are no antihistamines approved for use in dogs but yet they are used extensively in clinical practice. Cetirizine is a second generation antihistamine that is prescribed in veterinary medicine in Sweden. Pharmacokinetic studies of cetirizine given orally have been published in cats and horses, but not in dogs. Many antihistamines have side effects due to a blockage of muscarinic receptors and one of the most common side effect is dry mouth. My part of this larger study was to study the pharmacokinetics of cetirizine and to examine possible anticholinergic side effects by behavioural observations. The null hypothesis was that there is no difference in behaviour when the dogs are treated with cetirizine or placebo.

Eight beagle bitches were included in a randomized, double-blinded study with cross-over design in which each dog received either placebo or cetirizine in each period. During period one, each dog received 4 mg/kg cetirizine or placebo orally every 24 hours during trial day 1-3. During period two the dose was reduced and the dogs were given 4 mg/kg as loading dose and 2 mg/kg at 24 and 48 h. Blood samples were collected according to a protocol. The dogs were filmed 1.5-2.5 and 3-4.5 hours after treatment day one and two to be able to analyze the behaviour of the dogs. The films were analyzed and behaviours were recorded according to a protocol. Statistical analysis was conducted on data from the second filming on day two.

The median half-life for cetirizine was 12.6 h with some variation range (10.9-17.2 h), in particular one individual had a longer half-life than the others. Median values for observed  $C_{max}$  was 7.0  $\mu\text{g/ml}$  (5.3-10.8  $\mu\text{g/ml}$ , observed  $T_{max}$  was 4 h (3-7 h) and  $AUC$  was calculated to 143 h $\cdot\mu\text{g/ml}$  (95,5-253 h $\cdot\mu\text{g/ml}$ ). Only blood samples from the first period could be reported in this thesis due to the fact that the second period was performed so late that the analysis could not be performed in time for data to be included.  $C_{max}$  was surprisingly high in comparison with other species, even after dose normalization.

A behaviour that was performed often enough and could be analyzed statistically was the number of times the dogs licked their lips which is a behaviour that may change when dogs experience dry mouth. No difference in how many times the dogs licked their lips when treated with cetirizine vs. placebo was detected ( $P > 0.05$ ).

This study suggests that cetirizine has favourable kinetic properties for clinical use, and that 4 mg/kg give high plasma concentrations and is probably unnecessarily high compared to the previously showed  $I_{max}$  and  $IC_{50}$ . Randomized, placebo-controlled, and blinded clinical studies of cetirizine is needed to investigate its value in practice.

# INNEHÅLL

Inledning.....	1
Atopisk dermatit och antihistamin .....	1
Syfte .....	1
Litteraturoversikt.....	1
Atopisk dermatit.....	1
H <sub>1</sub> -receptorn och Antihistaminer.....	3
Cetirizin.....	4
Farmakokinetik.....	5
Farmakokinetik för cetirizin.....	6
Material och metoder.....	6
Hundar.....	6
Studiedesign.....	6
Kemisk analys.....	7
Farmakokinetisk analys.....	7
Beteendeanalys.....	7
Resultat.....	7
Farmakokinetik.....	7
Beteende.....	8
Diskussion.....	9
Farmakokinetik.....	9
Beteende.....	10
Slutsats.....	11
Tack.....	11
Referenser.....	11

## INLEDNING

### Atopisk dermatit och antihistamin

Atopisk dermatit (AD) är en relativt vanlig sjukdom hos hund som ofta beror på allergi (Olivry *et al.* 2010). Antihistaminer är en läkemedelsgrupp som används i stor utsträckning vid allergi på människa och även försöksvis till hund. Det finns idag inga antihistaminer godkända till hund i Sverige, vilket innebär att substanserna används enligt den så kallade kaskadprincipen (2 kap. Statens jordbruksverks föreskrifter [SJVFS 2009:84] om läkemedel och läkemedelsanvändning, saknr D 9). Cetirizin är ett andra generationens antihistamin som idag förskrivs inom veterinärmedicinen i Sverige och eftersom substansen inte är utprovad på hund är dess upptag, effekt och biverkningar oklara (Bergvall, 2013). Enligt min efterforskning finns inga studier på koncentrations- och tidsförloppet vid peroral giva av cetirizin till hund. Den i Sverige försöksvis använda dosen till hund är oftast 1 mg/kg 1-2 gånger per dag (Bergvall, 2013). Många antihistaminer har biverkningar som beror på en blockering av muskarinreceptorer där en av de vanligaste biverkningarna är muntorrhet (Kubo *et al.* 1987; Orzechowski *et al.* 2005; Rang *et al.* 2012).

Detta examensarbete är en del av en större studie vars syfte är att undersöka farmakokinetik och -dynamik vid upprepad peroral giva av cetirizin till hund. Läkemedlets effekt i huden kommer att mätas med ett intradermalt test, dvs. histamin kommer att injiceras intracutant och effekten av antihistaminet kan då mätas (den delen utförs av en annan student).

### Syfte

Syftet med min del är att studera farmakokinetik av cetirizin hos hund efter peroral giva samt att undersöka eventuella antikolinerga bieffekter genom beteendeobservationer. Nollhypotesen är att det inte föreligger någon skillnad i beteende när hundarna behandlas med cetirizin eller placebo.

## LITTERATURÖVERSIKT

### Atopisk dermatit

Atopisk dermatit (AD) hos hund är en kliande, inflammatorisk, allergisk hudsjukdom med kliniska symtom som associeras med förekomst IgE-antikroppar som vanligen är riktade mot omgivningsallergen (Halliwell, 2006). Det är en av de vanligaste orsakerna till hudsjukdom hos hund (Saridomichelakis *et al.* 1999; Olivry & Sousa, 2001a; Mueller & Jackson, 2003). Vanlig ålder för insjuknande är 6 mån-3 år (Griffin & DeBoer, 2001). Vissa raser är predisponerade, men det är lika vanligt oavsett kön (Griffin & DeBoer, 2001; Tizard, 2009; Favrot *et al.* 2010).

I över 60 år har kliniska tecken på AD hos hund beskrivits, där symtom som klåda i axiller, slickande av tassar, ansiktskliande och inflammation av ventrala buken varit vanliga symtom (Griffin & DeBoer, 2001). Det mest framträdande symtomet på AD är klåda (Saridomichelakis *et al.* 1999). Vanliga lokaliseringer för klådan är i ansiktet, öron, tassar, extremiteter och buken, ofta är dock klådan generaliserad (Griffin & DeBoer, 2001). Erytem och hudlesjoner som ofta förknippas med kronisk klåda och inflammation är vanligt, som exempelvis hyperpigmentering, krustor, papler, alopeci och likenifiering (Saridomichelakis *et al.* 1999; Griffin & DeBoer, 2001). Sekundära problem som extern otit och bakteriell pyodermi är vanligt hos hundar med AD. Beroende på vilket allergen hunden är känslig mot kan symtomen uppträda säsongsmässigt eller vara samma året om (Griffin & DeBoer, 2001). AD är en multifacetterad sjukdom som beror på en kombination av genetiska faktorer, till exempel är sjukdomen vanligare inom vissa raser, och miljöfaktorer, bland annat exponering för allergen (Marsella *et al.* 2012). Hundens AD har vissa likheter med den humana motsvarigheten, som att det finns ett samband med en bristande barriärfunktion i huden, men det finns också skillnader, till



exempel är rinit och astma vanligt förekommande hos atopiska människor men diagnosticeras sällan hos hundar (Marsella & Olivry, 2001; Marsella *et al.* 2012).

Flera mekanismer kan stimulera frisättningen av proinflammatoriska molekylerna men den mest beskrivna är typ 1 överkänslighetsreaktioner som medieras genom en reaktion mellan antigen och IgE-antikroppar bundna till mastceller (Mueller & Jackson, 2003; Tizard, 2009). En sådan reaktion leder till att mastcellerna degranulerar och en snabb frisättning av biologiskt aktiva substanser sker, bland annat sådana som ändrar blodflödet. Flera inflammatoriska mediatorer har påstått spela en roll i patogenesen av AD, men sjukdomen kan inte förklaras av någon enstaka inflammatorisk signalsubstans, antikropp eller cytokin utan beror av flera mediatorer. Mastceller är viktiga i det medfödda immunförsvaret då de frigör molekyler som ses vid akut inflammation (Tizard, 2009). Det är också fler celler som är involverade i sjukdomsutvecklingen förutom mastceller, till exempel antigenpresenterande celler (Marsella *et al.* 2012). Vissa individer med AD har en defekt barriärfunktion i huden medan andra inte har det. Sjukdomens komplexitet gör att en universell behandling som är effektiv för alla individer är osannolik (Marsella *et al.* 2012).

Histamin är den viktigaste vasoaktiva molekylen som frisätts från mastceller vid inflammation (Tizard, 2009; Rang *et al.* 2012). Histamin kan bidra till en defekt skyddsbarriär i huden (Gschwandtner *et al.* 2013). Histamin finns i de flesta vävnader men i hög koncentration i mag-tarmkanalen och på cellnivå återfinns histamin framförallt i mastceller (Tizard, 2009; Rang *et al.* 2012). Hundar med AD har fler mastceller och högre nivåer av histamin i huden jämfört med friska hundar men vad denna skillnad beror på är inte fastställt (Nimmo-Wilkie *et al.* 1990; Marsella & Olivry, 2001; Abramo *et al.* 2014). Histamin är agonist till fyra typer av G-protein-länkade histaminreceptorer ( $H_{1-4}$ ) (Leurs *et al.* 1995; Rang *et al.* 2012). Histamin orsakar en dilatation av blodkärl via endotelcellernas  $H_1$ -receptorer som producerar kvävemonoxid som är en potent vasodilator (Tizard, 2009; Sandilands *et al.* 2013). Vasodilatationen leder till att erytem formas (Mueller & Jackson, 2003; Tizard, 2009). Samtidigt orsakar histamin ökad vaskulär permeabilitet, vilket leder till lokalt ödem (Tizard, 2009; Rang *et al.* 2012). Histamin stimulerar också sensoriska nervändar i huden via  $H_1$ - och  $H_4$ -receptorer vilket leder till klåda och är en neurotransmittor i CNS som bidrar till vakenhet och upphetsning (Bell *et al.* 2004; Rang *et al.* 2012).

Det finns inget patognomont tecken eller enda kriterium för att ställa diagnosen AD (DeBoer & Hillier, 2001a; Olivry *et al.* 2001; Favrot *et al.* 2010; Marsella *et al.* 2012). Flera kliniska symtom måste finnas samtidigt och andra orsaker till klåda och hudinflammation är nödvändigt att eliminera innan diagnosen kan fastställas. För hundar med foderinducerade hudbesvär är det olika immunologiska mekanismer som orsakar symtom och hundarna klassas därför inte som atopiker, även om vissa får en reaktion som är IgE-medierad (Hillier & Griffin 2001). Kliniskt går det inte att skilja foderinducerade hudbesvär från atopiska hudbesvär (Favrot *et al.* 2010). När diagnosen AD förmodas kan serumbaserade test eller intradermaltest användas för att ytterligare styrka misstanken om AD (Olivry *et al.* 2001). Serumbaserade test innebär att serum analyseras mot en panel av olika kända allergen för att se om det innehåller IgE-antikroppar mot något av de allergen som ingår (DeBoer & Hillier, 2001b). Intradermaltest är ett av de mest användbara testen för diagnostisering av överkänslighetsreaktioner och innebär att antigen injiceras intradermalt för att framkalla en makroskopisk överkänslighetsreaktion (Carlotti & Costargent 1993; se Temizel *et al.*, 2011; Olivry *et al.* 2001). Vid injektion sker förändringar i två distinkta inflammatoriska faser, en akut och en sen fas (Olivry *et al.* 2001; Tizard, 2009). I den akuta fasen uppträder övergående erytematösa utslag inom 10-30 min efter injektion vilket orsakas av frisättning av vasoaktiva mediatorer som till exempel histamin från mastceller vilket resulterar i ödem i huden (Olivry *et al.* 2001). Den sena fasen inträffar 6-12 h efter att antigen injicerats i huden och karakteriseras av ödem och klåda vilket orsakas av inflammatoriska mediatorer som frisätts från eosinofiler och neutrofiler (Olivry *et al.* 2001; Tizard,

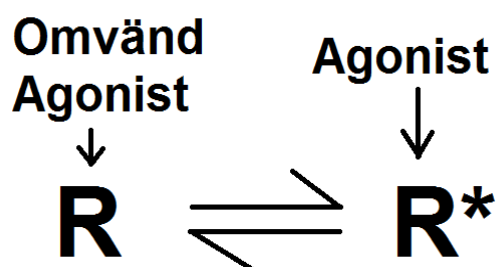
2009). Dessa celler har attraherats av kemotaktiska mediatorer frisatta från mastceller. Histamininjektioner intradermalt ger dock inte upphov till beteenden som tyder på klåda hos hund (Carr *et al.* 2009).

Behandlingen av AD måste vara multifacetterad för att få ett lyckat resultat (Olivry & Sousa, 2001a). Till att börja med bör det orsakande allergenet undvikas, vilket visats vara effektivt (Olivry & Sousa, 2001a; Olsén *et al.* 2011). Vissa allergen kan dock vara svårt att undvika, exempelvis pollen (Olivry & Sousa, 2001a). För symtomatisk behandling av atopiska besvär kan schamponering med allergischampo en gång/vecka reducera klåda men påverkar inte hudutslagen (Olivry & Sousa, 2001a; Löflath *et al.* 2007). När pyodermi föreligger bör antimikrobiell behandling sättas in då infektionen underhåller inflammationen i huden (Olivry & Sousa, 2001a). Beroende på hur allvarlig pyodermi som föreligger är behandlingen olika (Bergvall, 2013). Vid ytpyodermi kan antibakteriell tvätt räcka, eventuellt med topikal antibiotika, medan vid djupgående pyodermier kan systemisk antibiotikabehandling behövas som ska ske enligt gällande svensk antibiotikapolicy.

Om vidare behandling krävs finns vanligen två behandlingsstrategier; antingen analysera vilket antigen som orsakar allergin och på det viset syntetisera en allergen-specifik immunoterapi (ASIT) eller behandla symtomatiskt med antiinflammatoriska och därmed klådstillande läkemedel (Olivry & Sousa, 2001a; Mueller & Jackson, 2003). ASIT innebär att allergen i gradvis ökande dos injiceras i huden för att modulera immunsvaret. ASIT är det enda behandlingsalternativet som kan ge en total remission från AD och fungerar i 50-80% av fallen. Symtomatisk, farmakologisk behandling av AD innefattar bland annat glukokortikoider och antihistaminer (Mueller & Jackson, 2003). Glukokortikoider är de mest effektiva och mest använda läkemedlen vid symtomatiska behandling (Olivry & Sousa, 2001b; Mueller & Jackson, 2003). Tyvärr är långvarig glukokortikoidbehandling förknippat med många biverkningar, bland annat polyfagi, polydipsi, trötthet, muskelförtvinning, sekundära infektioner och fördröjd sårhäkning. För att minska exponeringen av glukokortikoider behövs kompletterande läkemedel som till exempel antihistaminer (Mueller & Jackson, 2003). Den principiella antihistaminen vid behandling av inflammation, framför allt vid allergiska riniter hos människa, är de som binder in till H<sub>1</sub> receptorn (Simons, F.E.R. 2003; Rang *et al.* 2012).

### **H<sub>1</sub>-receptorn och Antihistaminer**

Histamin verkar via G-proteinlänkade receptorer (Leurs *et al.* 1995; Rang *et al.* 2012). G-proteinlänkade receptorer kan signalera konstitutivt utan stimulering från en agonist där det råder jämvikt mellan den aktiva och den inaktiva konformationen av receptorn, se figur 1 (Costa *et al.* 1989; Samama *et al.* 1993; Adie & Milligan, 1994; Milligan *et al.* 1995; Bakker *et al.* 2000; Simons & Simons, 2011; Rang *et al.* 2012). Agonister förskjuter jämvikten mot den aktiva konformationen av receptorn medan omvända agonister förskjuter jämvikten mot den inaktiva konformationen. Dessa omvända agonister har tidigare klassats som antagonister, men då de omvända agonisterna alltså har en negativ effekt på receptoraktiviteten klassas de nu som omvända agonister. Antagonister hämmar effekten av både agonister och omvända agonister genom att ockupera bindningsstället för de båda, men antagonister har ingen egen effekt på receptorn. Flera H<sub>1</sub>-receptor antagonister visar denna omvända agonism och olika antihistaminer hämmar den konstitutiva aktiviteten i olika grad då de kan vara fullständigt eller partiellt omvända H<sub>1</sub>-agonister (Bakker *et al.* 2001; Sakhalkar *et al.* 2005). Den konstitutivt aktiva H<sub>1</sub>-receptorn kan aktivera transkriptionsfaktorn NF- $\kappa$ B som initierar transkription av pro-inflammatoriska substanser som exempelvis IL-1 $\beta$  (Bakker *et al.* 2001). Omvända agonister till H<sub>1</sub>-receptorn, inklusive cetirizin, hämmar denna aktivering.



Figur 1. Den G-proteinklänkade histaminreceptorn signalerar konstitutivt utan ligand och det råder jämvikt mellan den inaktiva (R) och aktiva (R\*) konformationen. Agonisten histamin stimulerar receptorn att vara i den aktiva konformationen och förskjuter jämvikten mot den aktiva konformationen medan de omvända agonisterna (antihistaminer) stimulerar receptorn att vara i den inaktiva konformationen och förskjuter jämvikten mot den inaktiva konformationen (Simons & Simons, 2011).

Många antihistaminer, framför allt första generationens antihistaminer, har biverkningar som beror på en blockering av muskarinreceptorer där en av de vanligaste biverkningarna är muntorrhet (Kubo *et al.* 1987; Orzechowski *et al.* 2005; Rang *et al.* 2012). H<sub>1</sub>-receptorn överensstämmer till 45 % med muskarinreceptorn vilket kan förklara den antikolinerga effekt som många första generationens antihistaminer har (Howarth, P.H., 1999). Muntorrhet rapporteras som möjlig biverkning enligt produktresuméer för läkemedel innehållande cetirizin (fass.se, 2012) men Orzechowski *et al.* (2005) har visat att cetirizin inte har antikolinerg effekt på råttor *in vivo* eller marsvin *in vitro*.

Antihistaminer används kliniskt till hund trots att det saknas väldesignade studier av deras effekt (DeBoer & Griffin, 2001; Bizikova *et al.* 2008). Undersökning av klemastin, ett första generationens antihistamin, visades ha låg biotillgänglighet och att en hög dos kan därmed behövas för att få klinisk effekt vid atopiska besvär (Hansson *et al.* 2004). Antihistaminer bör testas i 1-2 veckor för att bedöma om effekt hos en viss individ finns (DeBoer & Griffin, 2001).

Även aktivering av andra histaminreceptorer än H<sub>1</sub> kan orsaka klåda, till exempel orsakar aktivering av H<sub>4</sub>-receptorn klåda hos möss (Bell *et al.* 2004; Dunford *et al.* 2007). Hos möss utan H<sub>4</sub>-receptor eller hos möss behandlade med en H<sub>4</sub>-receptorantagonist dämpas det kliande beteendet nästan totalt (Dunford *et al.* 2007). Den hämmande effekten av H<sub>4</sub>-antagonisten är större än för H<sub>1</sub>-antagonister avseende klåda. Vid jämförelse mellan H<sub>1</sub>-receptorantagonister och en H<sub>4</sub>-receptorantagonist hindrade ingen av dessa utvecklingen av akuta atopiska hudlesjoner hos hundar (Bäumer *et al.* 2011).

## Cetirizin

Cetirizin är en zwitterjon som genom en intramolekylär neutralisering över ett brett pH-spann kan få en låg polaritet med måttlig lipofilitet (Pagliara *et al.*, 1997). Cetirizin har önskvärda farmakokinetiska egenskaper så som snabb absorption och begränsad metabolism hos människa (Benedetti *et al.* 2001).

Cetirizin är ett substrat till P-gp vilket gör att koncentrationen i CNS hålls låga (Pagliara *et al.*, 1997; Polli *et al.* 2003). Vid jämförelse av cetirizinkoncentrationen i hjärnan mellan vildtypmöss och *knockout*-möss (KO) utan P-gp är koncentrationen hos vildtypmöss drygt 3 gånger lägre än hos KO-möss (Chen *et al.* 2003). Även andra av andra generationens antihistaminer ger lägre koncentration i hjärnan hos vildtypmöss jämfört med KO-möss, medan första generationens antihistaminer ger samma koncentration i hjärnan oavsett vildtyp- eller KO-möss. Att cetirizin inte ansamlas i CNS gör att biverkningar från CNS, exempelvis sedering, är sällsynta (Polli *et al.* 2003). Detta till skillnad från till exempel hydroxyzin som är ett första generationens antihistamin som orsakar sedering (Polli *et al.*

2003; Bizikova *et al.* 2008). Förutom att cetirizin är ett substrat till P-gp bidrar även begränsad passiv membranpermeabilitet till låga koncentrationer av cetirizin i hjärnan (Polli *et al.* 2003).

Hos människa hämmar cetirizin den reaktion som uppstår vid intradermal injektion av bland annat histamin (Laurence *et al.* 1988; Clough *et al.* 1998). Substansen hämmar rekryteringen av eosinofiler till dermis 24 h efter att allergiker exponerats för allergen (Laurence *et al.* 1988). Cetirizin hämmar alltså både den akuta fasen med den snabba allergiska reaktionen och den sena fasen med rekrytering av inflammatoriska celler (Laurence *et al.* 1988; Charlesworth, *et al.*, 1989; Nielsen *et al.*, 2001).

Mig veterligt finns det få studier som beskriver cetirizins effektivitet vid AD på hund och eftersom substansen inte är utprovat på hund är även upptaget från mage/tarm efter oral tillförsel och biverkningar oklara. Vid cetirizinbehandling med 1 mg/kg dagligen fås en hämning av histamininducerade utslag med 35,7 % samt tillfredsställande effekt mot klåda hos 18 % (4/22) av hundar med klinisk manifest atopisk dermatit (Cook *et al.*, 2004; Temizel *et al.*, 2011). Maximal reduktion av histamininducerade utslag fås vid en medelkoncentration av cetirizin i plasma över 1,5 µg/ml och en 50%-ig minskning av histamininducerade utslag fås vid plasmakoncentrationer av cetirizin vid cirka 0,6 µg/ml (Bizikova *et al.* 2008). En vecka efter avslutad behandling är den histamininducerade reaktionen i huden samma som innan behandling med cetirizin (Temizel *et al.* 2011).

Vid giva av 1 mg/kg cetirizin till katter med AD fås ingen skillnad i klåda eller storlek på utslag efter cetirizingiva jämfört med placebobehandling (Wildermuth *et al.* (2013). En anledning till den uteblivna effekten kan vara att diagnostisering av AD och definitionen av sjukdomen hos katt är oklar och att sjukdomen kan bero på andra mekanismer än aktivering av mastcellsbundna IgE-antikroppar. En annan anledning till utebliven effekt kan vara osäker dosering av läkemedlet. En studie av Griffin *et al.* (2012) har dock visat att klåda hos katter med allergiska besvär kan reduceras i olika grad med 41% vid dosering med 0,6-1,4 mg/kg.

Hos häst hämmas histamininducerade utslag till 45 % vid dosering 0,2 mg/kg och till 68 % vid dosering 0,4 mg/kg (Olsén *et al.* 2008). Vid behandling av hästar med insektsbettsöverkänslighet har cetirizin 0,4 mg/kg 2ggr/dag i 3 v inte någon påvisbar effekt jämför med placebo (Olsén *et al.* 2011).

Vid en studie av cetirizin till hundar med atopiska besvär rapporterades det att 9 % hade milda och övergående reaktioner i form av kräkningar (Cook *et al.* 2004). Det är dock inte bekräftat att kräkningarna var orsakade av cetirizin. I studier av cetirizin till katt (5mg/katt samt 0,6-1,4 mg/kg) och häst (0,2 mg/kg samt 0,4 mg/kg) har inte någon sederig eller andra biverkningar setts (Olsén *et al.* 2007; Olsén *et al.* 2008; Papich *et al.* 2008; Griffin *et al.* 2012; Wildermuth *et al.* 2013).

## Farmakokinetik

Farmakokinetik beskriver kvantitativt hur ett läkemedel absorberas, distribueras samt elimineras ur kroppen. Detta hjälper oss att räkna ut doseringsregimer av ett läkemedel tillsammans med kännedom om det terapeutiska fönstret i plasma. Effekten av ett läkemedel kan ofta relateras till koncentrationen i plasma och det är därför viktigt att känna till tidsförloppet i plasma. Vid extravaskulär administration sker initialt en absorptionsfas där koncentrationen i blodet ökar tills en maxkoncentration nås,  $C_{max}$ , och därefter minskar plasmakoncentrationerna. Tiden till  $C_{max}$  kallas  $T_{max}$ . En annan viktig farmakokinetisk parameter är terminal halveringstid ( $t_{1/2}$ ) vilket är den tid det tar att reducera koncentrationen i plasma till hälften. Det är en kliniskt betydande parameter som hjälper till att tala om hur länge man har effekt, vilket också måste relateras till den terapeutiska koncentrationen. Area under kurvan (AUC) är ett mått på den totala plasmaexponeringen av en substans. Sambandet mellan

plasmakoncentration och effekt är bättre och lättare att jämföra med andra studier och andra antihistaminer än till exempel sambandet mellan dos och effekt.

### **Farmakokinetik för cetirizin**

Enligt min efterforskning finns ingen publikation av farmakokinetik efter peroral giva av cetirizin till hund, däremot finns studier av cetirizin till katt och häst (Olsén *et al.* 2007; Bizikova *et al.* 2008; Papich *et al.* 2008; Olsén *et al.* 2008). Det finns dock rapporterade halveringstider för cetirizin efter administration av hydroxyzin till hund (Bizikova *et al.* 2008). Hydroxyzin metaboliseras till den aktiva metaboliten cetirizin. Halveringstider för cetirizin som visats är 9,7 h vid peroral giva och 11,41 h vid intravenös giva av hydroxyzin.

Hos häst är tiden till maximal koncentration efter oral tillförsel av cetirizin kort vilket indikerar snabb absorption (Olsén *et al.* 2007; Olsén *et al.* 2008). Baserat på halveringstid och effekt efter intradermal administration av histamin är behandling 2 ggr/dag en bra behandlingsregim hos häst. Den inter-individuella variationen i plasmakoncentration är låg hos häst vilket tyder på en substans med begränsad biotransformation (Olsén *et al.* 2008). Farmakokinetisk data för häst presenteras i tabell 1.

Tabell 1. Farmakokinetisk data efter upprepade giva per oralt av 0,2 respektive 0,4 mg/kg cetirizin till häst, n=6 (Olsén *et al.* 2008)

	$t_{1/2}$ (h)	$C_{max0,2}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$T_{max0,2}$ (h)	$C_{max0,4}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$T_{max0,4}$ (h)
Median	5,8	0,058	0,8	0,132	1,0
Variationsvidd	4,1-5,9	0,040-0,076	0,7-1,0	0,118-0,168	-

$t_{1/2}$ : terminal halveringstid;  $C_{max0,2}$ : maximal plasmakoncentration vid dosering av 0,2 mg/kg;  $T_{max0,2}$ : tiden till den maximala koncentrationen, beräknat efter dosering av 0,2 mg/kg;  $C_{max0,4}$ : maximal plasmakoncentration vid dosering av 0,4 mg/kg;  $T_{max0,4}$ : tiden till den maximala koncentrationen, beräknat efter dosering av 0,4 mg/kg

Vid dosering av 5 mg/katt (ca 1 mg/kg) fås en halveringstid på 10 h vilket ger att daglig dosering är lämpligt på katt. Tiden till maximal koncentration är variabel mellan katter med en medeltid på 3 h (Papich *et al.* 2008).

## **MATERIAL OCH METODER**

### **Hundar**

Åtta stycken destinationsuppfödda försöks- och undervisningshundar som hålls av Institutionen för kliniska vetenskaper, SLU i Uppsala ingick i försöket. Det var fyra hundar i varje rum med tillgång till utevistelse i rastgård dagtid. Utfodring skedde varje morgon och de hade fri tillgång på vatten dygnet runt. De var alla av rasen beagle och var kliniskt friska vuxna tikar (tre hundar var sju år gamla och fem hundar var 4 år gamla). Hundarna vägde 10,5-13,5 kg (medelvikt 12,1 kg).

### **Studiedesign**

Försöket var designat som en randomiserad, dubbelblindad studie med *cross over*-design. Varje hund fick antingen placebo (köttbulle) eller en köttbulle innehållande cetirizin (Cetirizin Sandoz, filmdragerad tablett 10 mg) under vardera försöksomgång med en *wash out*-period på tre månader mellan omgångarna (utfördes 4-9/8 respektive 24-29/11 2014). Då den andra försöksomgången blev förlag sent under arbetet hann inte blodprovresultaten avseende plasmakoncentration av cetirizin från den omgången analyseras inom ramen för detta examensarbete.

Under omgång 1 fick varje hund 4 mg/kg cetirizin respektive placebo peroralt var 24:e timme under försöksdag 1-3. Under omgång 2 sänktes dosen och hundarna fick 4 mg/kg som startdos och 2 mg/kg som underhållsdos efter 24 och 48 h. Blodprov togs före varje läkemedelsgiva och efter sista läkemedelsgiva togs blodprov vid 50, 51, 52, 55, 57, 59, 72, 76, 81 och 96 h efter försöksstart. Hundarna filmades 1,5-2,5 och 3-4,5 h efter läkemedelgiva dag 1 och 2 för att kunna analysera beteendet hos hundarna.

## Kemisk analys

Den kemiska analysen av cetirizin i plasma utfördes på enheten för kemi, miljö och fodersäkerhet, Statens Veterinärmedicinska Anstalt (SVA), Uppsala med hjälp av *Liquid chromatography electrospray tandem mass spectrometry*. Samma validerade metod och instrumentering för analys av cetirizin i plasma användes som i en studie av Olsén *et al.* (2007) där metoden finns fullständigt beskriven. LOQ som användes i denna studie var 0,1 ng/ml (då koncentrationerna i plasma var avsevärt högre än hos häst).

## Farmakokinetisk analys

För den farmakokinetiska analysen användes ett kommersiellt dataprogram (Win Nonlin 5.0.1<sup>®</sup> Certara, Princeton, NJ, USA). Med hjälp av en "non-kompartment"-modell utfördes analyserna för varje hund. För beräkningarna viktades inte plasmakoncentrationen. Parametrar som fastställdes var observerade  $C_{max}$ , observerade  $T_{max}$ ,  $t_{1/2}$  samt  $AUC$ .  $t_{1/2}$  beräknades enligt formeln  $t_{1/2} = \ln 2 / \lambda$  där  $\lambda$  är hastighetskonstanten för den terminala fasen av koncentrationskurvan.  $\lambda$  beräknades från  $C_{max}$  till den sista registrerade plasmakoncentrationen av cetirizin vilket innebar sju eller åtta mätpunkter.  $AUC$  extrapolerat till oändligheten ( $AUC_{inf}$ ) bestämdes med den linjära trapetsmetoden där  $\lambda$  användes för att beräkna  $AUC$  för den terminala fasen.

Medelvärden, standardavvikelser (SD), medianvärden, max- och minvärden beräknades med hjälp av datorprogrammet Microsoft Office Excel (version 2007).

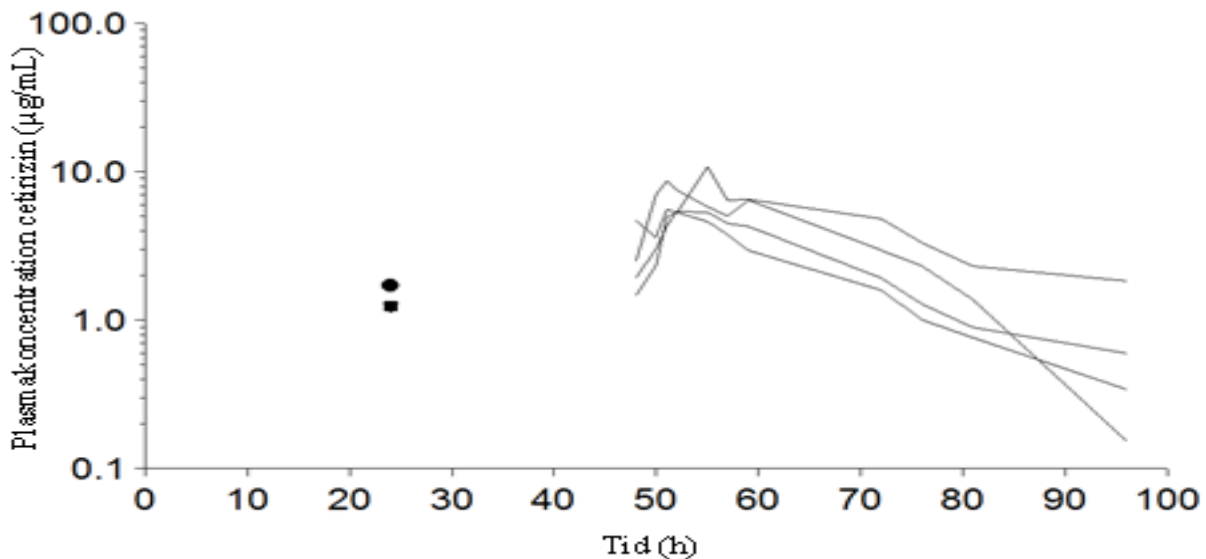
## Beteendeanalys

Allt filmat material analyserades och beteenden registrerades enligt ett protokoll. Beteenden som dricka, urinera, hässa, klia sig, slicka sina tassar, slicka sig på kroppen, bajsa, äta bajs, yla och leka registrerades och den sammanlagda tiden för de olika beteendena beräknades. Munslick, skall och skaka på sig registrerades som hur många gånger beteendet utfördes. För att jämföra de två olika grupperna användes Wilcoxon Signed-Rank Test vilket är ett icke-parametriskt test för parade data. För beräkningar användes Social Science Statistics (2014) kalkylator. Skillnader ansågs vara statistiskt signifikanta om  $P < 0,05$ . Testet utfördes med tvåsidig fördelning.

## RESULTAT

### Farmakokinetik

Plasmakoncentrationerna av cetirizin för de fyra hundarna visas i figur 2 i ett semi-logaritmiskt diagram. För 3 av hundarna finns det ett första mätvärde vid 24 h, men för en av hundarna (A) var detta värde  $< 0,1$  ng/ml. Hos denna hund sågs efter sista givan den högsta  $C_{max}$  samt den längsta  $T_{max}$  (Tabell 2). För hund C ökade koncentrationen i plasma något vid tiden 59 h så att det blev en andra topp i koncentrationen. Plasmakoncentrationen vid 96 h för en hund (C) avvek både från hundens egen tids-koncentrationsprofil och även jämfört med hur profilen var för de andra hundarna. Eftersom det var sista värdet fick det allt för stor påverkan på halveringstiden och vi betraktade det därför som en outlier och det uteslöts ur beräkningen av  $\lambda$ . Fastställda farmakokinetiska parametrar redovisas i tabell 2. Medianvärdet för andelen  $AUC$  extrapolerat till oändligheten var 7,2 % (1,7-18).



Figur 2. Plasmakoncentrationerna av cetirizin i plasma över tid efter per oral giva av 4 mg/kg till hund (n=4) vid 0, 24 och 48h. Diagrammet är semi-logaritmiskt. Vid 24 h finns plasmakoncentrationen direkt innan giva av cetirizin för tre hundar då plasmakoncentrationen för en individ var <0,1ng/ml vid det tillfället. Upprepade blodprov togs efter den sista doseringen (vid 48 h) vilket linjerna representerar.

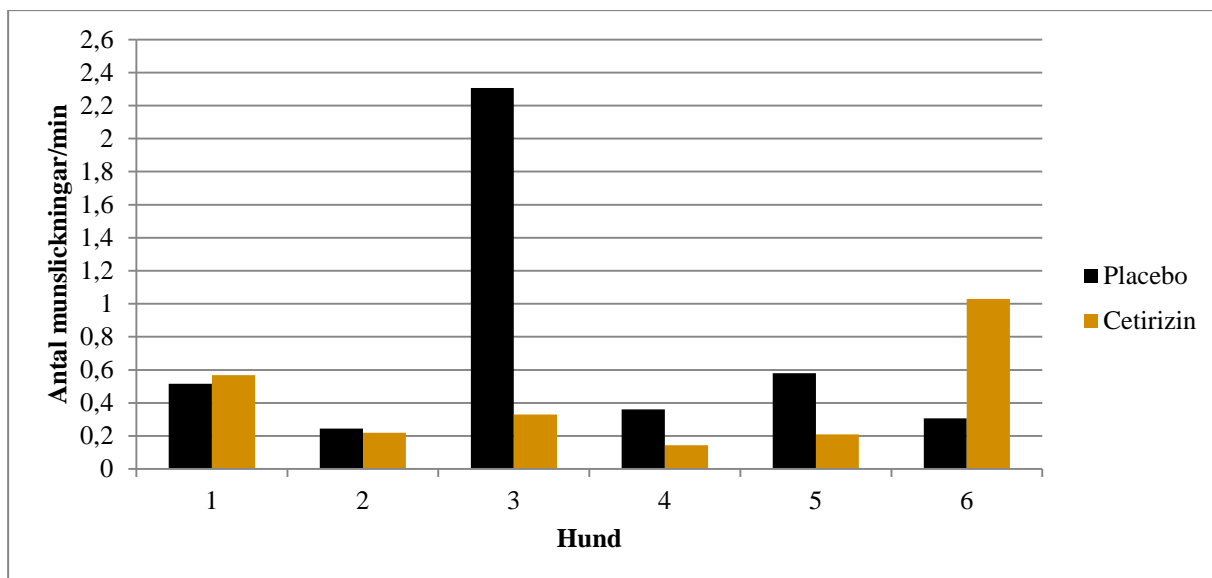
Tabell 2. Farmakokinetiska parametrar efter upprepad peroral giva av 4 mg/kg cetirizin till hund vid 0, 24 och 48 h (n=4)

Hund	$t_{1/2}$ (h)	$C_{max}$ (µg/ml)	$T_{max}$ (h)	$AUC_{inf}$ (h·µg/ml)
A	17,2	10,8	7	253
B	10,9	5,3	4	95,5
C	12,9	8,68	3	163
D	12,4	5,4	4	122
Medel	13,4	7,55	4,5	158
SD	2,35	2,32	1,5	59,7
Median	12,6	7,04	4	143
Variationsvidd	10,9-17,2	5,3-10,8	3-7	95,5-253

$t_{1/2}$ : terminal halveringstid;  $C_{max}$ : maximal plasmakoncentration;  $T_{max}$ : tiden till den maximala koncentrationen, beräknat från sista giva av cetirizin;  $AUC$ : Area Under Curve, beräknat från tiden 0 till oändligheten

### Beteende

Efter analys av det filmade materialet valdes beteendet munslick från observationstillfälle två, dag två ut att jämföra statistiskt. För två hundar fanns inte data från behandling med cetirizin och ett statistiskt test för parade prover användes för de 6 hundar där det fanns data från båda omgångarna. Antalet munslickningar/minut visas i figur 3. Data var inte normalfördelade och eftersom det var ett litet urval användes W-värdet för att förkasta eller inte förkasta nollhypotesen. W-värdet var 7 och det kritiska värdet för n=6 vid en signifikansnivå på 0,05 var 0. Det innebär att resultatet inte var signifikant och därmed kan inte nollhypotesen förkastas.



Figur 3. Antal munslickningar/minut hos 6 hundar efter per oral giva av 4 mg/kg cetirizin vid 0 och 4 alternativt 2 mg/kg cetirizin vid 24 h samt placebo. Data kommer från observationer gjorda från filminspelning 3-4,5 h efter dosering vid 24 h.

## DISKUSSION

### Farmakokinetik

Denna studie är den första att studera farmakokinetik för cetirizin till hund efter peroral giva. Då den andra försöksveckan var förlagd för sent för att kunna ingå i detta examensarbete är det bara fyra hundars farmakokinetikresultat som kan redovisas. Följaktligen kan inte medelvärde räknas ut då det inte går att säga om resultaten är normalfördelade eller inte och istället används medianvärde. Eftersom det är få individer som ingår i denna studie är resultatet inte lika säkert som om resultatet från alla åtta individer hade hunnit redovisas. Det ger dock en fingervisning om hur farmakokinetiken för peroral giva av cetirizin till hund är.

I denna studie sågs ett överraskande högt  $C_{max}$  jämfört med andra djurslag, samt en individuell variation hos hundarna. I studier av 0,2 och 0,4 mg/kg cetirizin peroralt till häst har medianvärden för  $C_{max}$  på 0,058 respektive 0,132  $\mu\text{g/ml}$  visats (Olsén *et al.* 2008). Med tanke på att 0,4 mg/kg är en tiondel av den dos som hundarna i vår studie fått är inte  $C_{max}$  från kinetikstudien på hundarna tio gånger högre utan nästan sextio gånger högre. Det finns alltså en skillnad mellan djurslagen, som tyder på en skillnad i biotillgänglighet och/eller clearance. Tiden till maximal koncentration visade en viss variation, där en individ hade något längre  $T_{max}$  än övriga individer. Det var samma individ som hade den högsta  $C_{max}$ . En teori kan vara att denna individ hade något fördröjt upptag av läkemedlet, till exempel kan magtömningen hos denna varit senare än hos övriga men att när läkemedlet väl togs upp så togs det upp i stor mängd på en gång vilket gav högt  $C_{max}$ . Det är också möjligt att den sanna maximala koncentrationen missades då provtagning skedde 4 h och sedan 7 h efter sista läkemedelsgivning, alltså 3 h mellan de provtagningstillfällena vilket ger en stor osäkerhet både i  $C_{max}$  och  $T_{max}$ .  $T_{max}$  hos häst är kortare vid jämförelse med de resultat vi fick och  $T_{max}$  hos katt är liknande de resultat vi fick (Olsén *et al.* 2007; Olsén *et al.* 2008; Papich *et al.* 2008). Substanser med kort  $T_{max}$  ger egenskaper som ofta korrelerar med snabb effekt (Olsén *et al.* 2007; Olsén *et al.* 2008).

Halveringstiden för cetirizin varierade mellan 10,9 och 17,2 h. Det var framför allt en individ som hade längre halveringstid än övriga individer. Dessa resultat stämmer bra med resultat från en studie av Bizikova *et al.* (2008) där halveringstiden för cetirizin hos hund var 9,7 och 11,41 h vid per oral giva respektive intravenös giva av hydroxyzin. Hos häst är halveringstiden betydligt kortare vilket



stärker antagandet att clearance är lägre hos hund än hos häst och/eller att distributionsvolymen är större hos hund jämfört med häst (Olsén *et al.* 2007; Olsén *et al.* 2008). Med stöd av denna halveringstid kan behandling 1 gång/dag rekommenderas till hund.

Det sista mätvärdet av plasmakoncentrationen avvek hos en av hundarna och uteslöts ur beräkningen av  $\lambda$  på grund av att det ansågs påverka resultatet i en utsträckning som inte är sannolik. Det skulle vara önskvärt att analysera om det provet för att se om resultatet från analyslaboratoriet kan vara fel. Ett annat anmärkningsvärt resultat i plasmakoncentrationer är att vid provtagning 24 h efter första läkemedelsdosen hade en hund inte kvantifierbar plasmakoncentration. Anledningen till det är oklart men en möjlig orsak kan vara att hunden inte fått i sig läkemedlet vid den första läkemedelsdosen eller att en förväxling skett mellan prover. Koncentrationen hos en individ ökar 11 h efter den sista läkemedelsdosen vilket ger en andra topp i plasmakoncentration. Möjliga orsaker kan vara sen absorption eller variation i den kemiska analysen.

## Beteende

Cetirizin har visats sakna antikolinerg effekt men en biverkning på människa är muntorrhet vilket kan bero på en antikolinerg effekt (Orzechowski *et al.* 2005; fass.se, 2012). Ett beteende som utfördes tillräckligt ofta och som därför kunde analyseras statistiskt var hur många gånger hundarna slickade sig om munnen. En opublicerad studie har visat att hundar som får läkemedel som ger muntorrhet slickar sig mer om munnen än hundar som fått placebo<sup>1</sup>. Hundar som upplever obehag i munhålan exempelvis ökad eller minskad salivproduktion kan tänkas ändra sitt beteende när det gäller att slicka sig om munnen. Andra beteenden som skulle kunna spegla muntorrhet är hur ofta och länge hundarna dricker och därmed även mer frekvent urinering men dessa beteenden utfördes inte i tillräckligt stor utsträckning för att statistiskt kunna analyseras. För att testa vår hypotes att det inte var någon skillnad i beteende avseende munslick mellan hundar behandlade med cetirizin och placebo användes Wilcoxon Signed-Rank test som är ett icke parametriskt test. Signifikansnivå valdes till 0,05 vilket innebär att med 95% sannolikhet kan inte en skillnad i beteende mellan cetirizinbehandling och placebo påvisas. Varje individs resultat jämfördes med sig självt vilket innebär att sex hundars resultat ingick i det statistiska testet då en hund knappt var i bild under observationstillfället och en hund flyttats till en annan grupp.

Av de analyserade filmerna valdes den andra filminspelningen under dag två ut att jämföra statistiskt eftersom  $T_{max}$  ligger inom intervallet för den filminspelningen och det är troligast att eventuella biverkningar kan ses då. En annan anledning till att det tillfället valdes ut var att det endast var en hund som var ur bild hela tiden, vid övriga filminspelningar fanns problematiken att flera hundar inte var i bild under merparten av filmningarna. Resultatet kan påverkas av att beteendestudien genomfördes vid två skilda tidpunkter där omgång ett var förlagd i augusti under en tid med mycket varmt klimat och omgång två var förlagd i november då det var kallare. Detta kan ha påverkat hundarnas beteende då de hässjade mycket under omgång ett vilket i sin tur kan ha gjort att de generellt slickade sig mer/mindre om munnen av den anledningen.

Vid omgång två sänktes dosen av cetirizin på grund av att plasmakoncentrationerna från omgång ett var mycket höga. Bizikova *et al.* (2008) visade att den maximala inhibitionen av histamininducerade kvaddlar,  $I_{max}$ , fås vid 1,5  $\mu\text{g/ml}$  och den koncentration som ger en 50%-ig hämning av kvaddelformation,  $IC_{50}$ , är 0,6  $\mu\text{g/ml}$ . I vår studie ligger plasmakoncentrationen hos alla individer högt över  $I_{max}$  efter sista läkemedelsdosen och hos två individer är plasmakoncentrationen högre än  $IC_{50}$  vid sista provtagningen. Dosen behövde därmed sänkas till omgång två för att effekten av cetirizin skulle återgå till baslinjen innan det sista provtagningstillfället. Samma startdos gavs därför under omgång

---

<sup>1</sup> Yezica Norling forskningsassistent fil. mag., SLU, pers. medd., 2015-03-26

två för att snabbt komma upp i *steady-state* och därefter sänktes dosen för att inte få för höga koncentrationer när studien avslutades. Cetirizindosen var alltså lägre vid omgång två än vid omgång ett vilket kan påverka hur tydliga biverkningarna blev vid den andra omgången. Vid linjär kinetik borde dock  $C_{max}$  av cetirizin vara över  $I_{max}$  och plasmakoncentrationen av cetirizin vara över  $IC_{50}$  24 h efter sista läkemedelsgiva även vid den lägre doseringen.

Trots observationerna av munslickningar går det inte att uttala sig om biverkningen muntorrhet finns eller inte då det är möjligt att de trots känslan av muntorrhet inte ändrar beteende i hur många gånger de slickar sig om munnen.

### Slutsats

De farmakokinetiska data som presenteras i denna studie tyder på att cetirizin har fördelaktiga kinetiska egenskaper och att daglig dosering ska fungera bra. De plasmakoncentrationer som fås vid dosering av 4 mg/kg är höga och är troligtvis en onödigt hög dos, men vilket dos som är optimal kan ej säkerställas utifrån mina resultat. Hundarna slickar sig inte mer eller mindre om munnen vid cetirizinbehandling jämfört med placebo men eftersom det inte är säkerställt om det är ett bra beteende för att studera biverkningen muntorrhet går det inte att uttala sig om cetirizin har antikolinerg effekt på hund eller inte. Cetirizin kan därför vara en användbar antihistamin vid behandling av atopisk dermatit hos hund, men randomiserade, placebokontrollerade och blindade kliniska studier behövs.

### TACK

Jag vill tacka mina handledare Carina Ingvast Larsson och Carl Ekstrand för deras hjälp och engagemang under arbetets gång.

### REFERENSER

Abramo, F., Campora, L., Albanese, F., della Valle, M.F., Cristino, L., Petrosino, S., Di Marzo, V. & Miragliotta, V. (2014). Increased levels of palmitoylethanolamide and other bioactive lipid mediators and enhanced local mast cell proliferation in canine atopic dermatitis. *BioMed Central Veterinary Research*, 10:21

Adie, E.J. & Milligan, G. (1994). Regulation of basal adenylate cyclase activity in neuroblastoma x glioma hybrid, NG108-15, cells transfected to express the human p2 adrenoceptor: evidence for empty receptor stimulation of the adenylate cyclase cascade. *Biochemical Journal*, 303:803-808.

Bakker, R.A., Schoonus, S.B.J., Smit, M.J., Timmerman, H. & Leurs, R. (2001). Histamine H<sub>1</sub>-Receptor Activation of Nuclear Factor- $\kappa$ B: Roles for G $\beta\gamma$ - and G $\alpha_{q/11}$ -Subunits in Constitutive and Agonist-Mediated Signaling. *Molecular Pharmacology*, 60:1133-1142.

Bakker, R.A., Wieland, K., Timmerman, H. & Leurs, R. (2000). Constitutive activity of the histamine H receptor reveals inverse 1 agonism of histamine H receptor antagonists. *European Journal of Pharmacology*, 387:R5-R7.

Bell, J.K., McQueen, D.S. & Rees, J.L. (2004). Involvement of histamine H<sub>4</sub> and H<sub>1</sub> receptors in scratching induced by histamine receptor agonists in BalbC mice. *British Journal of Pharmacology*, 142:374-380.

Benedetti, M.S., Plisnier, M., Kaise, J., Maier, L., Baltes, E., Arendt, C. & McCracken, N. (2001). Absorption, distribution, metabolism and excretion of [<sup>14</sup>C]levocetirizine, the R enantiomer of cetirizine, in healthy volunteers. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 57:571-582.

- Bergvall, K. (2013). Allergisk dermatit. [Elektronisk], *Veterinärkongressen 2013*. Uppsala, Sverige 7-8 November. Tillgänglig: <http://svf.se/Documents/S%C3%A4llskapet/Veterin%C3%A4rkongressen/Kompendiet/Veterin%C3%A4rkongressen%202013%20webb.pdf> [2014-12-09]
- Bizikova, P., Papich, M.G. & Olivry, T. (2008). Hydroxyzine and cetirizine pharmacokinetics and pharmacodynamics after oral and intravenous administration of hydroxyzine to healthy dogs. *Veterinary Dermatology*, 19(6):348-357.
- Bäumer, W., Stahl, J., Sander, K., Petersen, L.J., Paps, J., Stark, H., Kietzmann, M. & Olivry, T. (2011). Lack of preventing effect of systemically and topically administered histamine H<sub>1</sub> or H<sub>4</sub> receptor antagonists in a dog model of acute atopic dermatitis. *Experimental Dermatology*, 20(7):577-581.
- Carlotti DN. & Costargent F. (1993). Analysis positive skin tests in 449 dogs with allergic dermatitis. *European Journal of Companion Animal Practice*, 4:42-59.
- Carr, M.N., Torres, S.M.F., Koch, S.N. & Reiter, L.V. (2009). Investigation of the pruritogenic effects of histamine, serotonin, tryptase, substance P and interleukin-2 in healthy dogs. *Veterinary Dermatology*, 20: 105–110.
- Charlesworth, E.N., Kagey-Sobotka, A., Norman, P.S. & Lichtenstein, L.M. (1989). Effect of cetirizine on mast cell-mediator release and cellular traffic during the cutaneous late-phase reaction. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 83:905-912.
- Chen, C., Hanson, E., Watson, J.W. & Lee, J.S. (2003). P-glycoprotein limits the brain penetration of non-sedating but not sedating H<sub>1</sub>-antagonists. *Drug Metabolism & Disposition*, 31:312-318.
- Clough, G.F., Bennett, A.R. & Church, M.K. (1998). Effects of H<sub>1</sub> antagonists on the cutaneous vascular response to histamine and bradykinin: a study using scanning laser Doppler imaging. *British Journal of Dermatology*, 138:806-814.
- Cook, C.P., Scott, D.W., Miller, W.H.Jr., Kirker, J.E. & Cobb, S.M. (2004). Treatment of canine atopic dermatitis with cetirizine, a second generation antihistamine: A single-blinded, placebo-controlled study. *The Canadian Veterinary Journal*, 45:414-417.
- Costa, T., Lang, J., Gless, C. & Herz, A. (1989). Spontaneous association between opioid receptors and GTP-binding regulatory proteins in native membranes: specific regulation by antagonists and sodium ions. *Molecular Pharmacology*, 37:383-394.
- DeBoer, D.J. & Griffin, C.E. (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXI): antihistamine pharmacotherapy. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81:323-329.
- DeBoer, D.J. & Hillier, A. (2001a). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XV): fundamental concepts in clinical diagnosis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81:271-276.
- DeBoer, D.J. & Hillier, A. (2001b). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XVI): laboratory evaluation of dogs with atopic dermatitis with serum-based “allergy” tests. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81:277-287.

- Dunford, P.J., Williams, K.N., Desai, P.J., Karlsson, L., McQueen, D. & Thurmond, R.L. (2007). Histamine H4 receptor antagonists are superior to traditional antihistamines in the attenuation of experimental pruritus. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 119:176-183.
- fass.se (2012-02-27) Cetirizin Actavis, läkemedelsinformation.  
<http://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20020208000323> [2014-11-01]
- Favrot, C., Steffan, J., Seewaldt, W. & Picco, F. (2010). A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Veterinary Dermatology*, 21:23-31.
- Griffin, C.E. & DeBoer, D.J. (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIV): clinical manifestations of canine atopic dermatitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81:255-269.
- Griffin, J.S., Scott, D.W., Miller, W.H.Jr. & Tranchina, M.M. (2012) An open clinical trial on the efficacy of cetirizine hydrochloride in the management of allergic pruritus in cats. *The Canadian veterinary Journal*, 53:47-50.
- Gschwandtner, M., Mildner, M., Mlitz, V., Gruber, F., Eckhart, L., Werfel, T., Gutzmer, R., Elias, P.M. & Tschachler, E. (2013). Histamine suppresses epidermal keratinocyte differentiation and impairs skin barrier function in a human skin model. *European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 68:37-47.
- Halliwell, R. (2006). Revised nomenclature for veterinary allergy. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 114: 207–208
- Hansson, H., Bergvall, K., Bondesson, U., Hedeland, M. & Törneke, K. (2004). Clinical pharmacology of clemastine in healthy dogs. *Veterinary Dermatology*, 15:152-158.
- Hillier, A. & Griffin, C.E. (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (X): is there a relationship between canine atopic dermatitis and cutaneous adverse food reactions? *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81:227-231.
- Howarth, P.H. (1999). Assessment of antihistamine efficacy and potency. *Clinical and Experimental Allergy*, 29:87-97.
- Kubo, N., Shirakawa, O., Kuno, T. & Tanaka, C. (1987). Antimuscarinic Effects of Antihistamines: Quantitative Evaluation by Receptor-Binding Assay. *Japanese Journal of Pharmacology*, 43:277-282.
- Laurence, M., De Vos, C., Rihoux, J.P., Burtin, C., Benveniste, J. & Dubertret, L. (1988). Inhibitory effect of oral cetirizine on in vivo antigen-induced histamine and PAF-acether release and eosinophil recruitment in human skin. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 82:101-109.
- Leurs, R., Smit, M.J. & Timmerman, H. (1995). Molecular pharmacological aspects of histamine receptors. *Pharmacology & Therapeutics*, 66(3):413-463.
- Löflath, A., von Voigts-Rhetz, A., Jaeger, K. Schmidt, M., Kuechenhoff, H. & Mueller, R.S. (2007). The efficacy of a commercial shampoo and whirlpooling in the treatment of canine pruritus – a double-blinded, randomized, placebo-controlled study. *Veterinary Dermatology*, 18:427-431.
- Marsella, R. & Olivry, T. (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (VII): mediators of cutaneous inflammation. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81:205-213.

- Marsella, R., Sousa, C.A., Gonzales, A.J. & Fadok, V.A. (2012). Current understanding of the pathophysiologic mechanisms of canine atopic dermatitis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 241:194-207.
- Milligan, G., Bond, R.A. & Lee, M. (1995). inverse agonism: pharmacological curiosity or potential therapeutic strategy? *Trends in Pharmacological Sciences*, 16:10-13.
- Mueller, R.S. & Jackson, H. (2003). Atopy and adverse food reaction. I: Foster, A.P. & Foil, C.S. (ed.), *BSAVA Manual of Small Animal Dermatology*. 2. ed. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association, 125-136.
- Nielsen, P.N., Skov, P.S., Poulsen, L.K., Schmelsz, M. & Petersen, L.J. (2001). Cetirizine inhibits skin reactions but not mediator release in immediate and developing late-phase allergic cutaneous reactions. A double-blind, placebo-controlled study. *Clinical & Experimental Allergy*, 31:1378-1384.
- Nimmo-Wilkie, J.S., Yager, J.A., Eyre, P. & Parker, W.M. (1990). Morphometric Analyses of the Skin of Dogs with Atopic Dermatitis and Correlations with Cutaneous and Plasma Histamine and Total Serum IgE. *Veterinary Pathology*, 27:179-186.
- Olivry, T., DeBoer, D.J., Favrot, C., Jackson, H.A., Mueller, R.S., Nuttall, T. & Prélard, P. (2010). Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 21:233-248.
- Olivry, T., DeBoer, D.J., Griffin, C.E., Halliwell, R.E., Hill, P.B., Hillier, A., Marsella, R. & Sousa, C.A. (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis: forewords and lexicon. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81:143-146.
- Olivry, T. & Sousa, C.A. (2001a). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIX): general principles of therapy. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81:311-316.
- Olivry, T. & Sousa, C.A. (2001b). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XX): glucocorticoid pharmacotherapy. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81:317-322.
- Olsén, L., Bondesson, U., Broström, H., Olsson, Ulf., Mazogi, B., Sundqvist, M., Tjälve, H. & Ingvast-Larsson, C. (2011). Pharmacokinetics and effects of cetirizine in horses with insect bite hypersensitivity. *The veterinary Journal*, 187:347-351.
- Olsén, L., Bondesson, U., Broström, H., Tjälve, H. & Ingvast-Larsson, C. (2008). Cetirizine in horses: pharmacokinetics and pharmacodynamics following repeated oral administration. *The veterinary journal*. 177(2):272-249.
- Olsén, L., Ingvast-Larsson, C., Broström, H., Bondesson, U., Tjälve, H. & Larsson, P. (2007). Cetirizine in horses pharmacokinetics and effect of ivermectin pre-treatment. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 30(3):194-200.
- Orzechowski, R.F., Currie, D.S. & Valanicus, C.A. (2005). Comparative anticholinergic activities of 10 histamine H<sub>1</sub> receptor antagonists in two functional models. *European Journal of Pharmacology*, 506(3):257-264.
- Pagliara, A., Testa, B., Carrupt, P.A., Jolliet, P., Morin, C., Morin, D., Urien, S., Tillement, J.P. & Rihoux, J.P. (1998). Molecular properties and pharmacokinetic Behavior of Cetirizine, a Zwitterionic H<sub>1</sub>-Receptor Antagonist. *Journal of Medicinal Chemistry*, 41(6):853-863.

- Papich, M.G., Schooley, E.K. & Reinero, C.R. (2008). Pharmacokinetics of cetirizine in healthy cats. *American Journal of Veterinary Research*, 69(5):670-674.
- Polli, J.W., Baughman, T.M., Humphreys, J.E., Jordan, K.H., Mote, A.L., Salisbury, J.A., Tippin, T.K. & Serabjit-Singh, C.J. (2003). P-glycoprotein Influences the Brain Concentrations of Cetirizine (Zyrtec®), a Second-Generation Non-Sedating Antihistamine. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 92(10):2082-2089.
- Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J.M., Flower, R.J. & Henderson, G. (2012). *Rang And Dale's Pharmacology*. 7. ed. Philadelphia: Elsevier Limited
- Sakhalkar, S.P., Patterson, E.B. & Khan, M.M. (2005). Involvement of histamine H1 and H2 receptors in the regulation of STAT-1 phosphorylation: Inverse agonism exhibited by the receptor antagonists. *International Immunopharmacology*, 5:1299-1309.
- Samama, P., Pei, G., Costa, T., Cotecchia, S. & Lefkowitz, R.J. (1993). Negative Antagonists Promote an Inactive Conformation of the  $\beta_2$ -Adrenergic Receptor. *Molecular Pharmacology*, 45:390-394.
- Sandilands, E.A., Crowe, J., Cuthbert, H., Jenkins, P.J., Johnston, N.R., Eddleston, M., Bateman, D.N. & Webb, D.J. (2013). Histamine-induced vasodilatation in the human forearm vasculature. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 76: 699–707.
- Saridomichelakis, M.N., Koutinas, A.F., Gioulekas, D. & Leontidis, L. (1999). Canine atopic dermatitis in Greece: clinical observations and the prevalence of positive intradermal test reactions in 91 spontaneous cases. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 69:61-73.
- Simons, F.E.R. (2003). H<sub>1</sub>-Antihistamines: More relevant than ever in the treatment of allergic disorders. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 112:42-52.
- Simons, F.E.R. & Simons, K.J. (2011). Histamine and H<sub>1</sub>-antihistamines: Celebrating a century of progress. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 128:1139-1150.
- Social Science Statistics. *The Wilcoxon Signed-Ranks Test Calculator*  
<http://www.socscistatistics.com/tests/signedranks/Default.aspx> [2014-12-11].
- Statens jordbruksverks föreskrifter (SJVFS 2009:84) om läkemedel och läkemedelsanvändning, saknr D 9, 2 kap
- Temizel, E.M., Cihan, H., Akhtardanesh, B. & Aytug, N. (2011). Effect of prednisolone and cetirizine on *D. farinae* and histamine-induced wheal and flare response in healthy dogs. *Tierärztliche Praxis Kleintiere*, 1:25-30.
- Tizard, I.R. (2009). *Veterinary immunology*. 8. uppl. St. Louis. Saunders.
- Wildermuth, K., Zabel, S. & Rosychuk, R.A.W. (2013). The efficacy of cetirizine hydrochloride on the pruritus of cats with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Veterinary Dermatology*, 24:576-581.