

In-vivo-Untersuchungen zur Pharmakokinetik des Opioids Buprenorphin  
bei Katzen nach rektaler Applikation

von Maike Schroers

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

München

In-vivo-Untersuchungen zur Pharmakokinetik des Opioids Buprenorphin  
bei Katzen nach rektaler Applikation

von Maike Schroers

aus Düsseldorf

München 2019



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

Lehrstuhl für Chirurgie der Kleintiere

Arbeit angefertigt unter der Leitung von:  
Univ.- Prof. Dr. Andrea Meyer- Lindenberg

Mitbetreuung durch:  
Dr. Korbinian Pieper



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

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

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Andrea Meyer-Lindenberg

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Heidrun Potschka

Tag der Promotion: 27. Juli 2019









---

**INHALTSVERZEICHNIS**

<b>I</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	1
<b>II</b>	<b>LITERATURÜBERSICHT</b> .....	3
<b>1</b>	<b>Grundlagen der Pharmakokinetik</b> .....	3
1.1	Wirkstoffaufnahme, -umwandlung- und -ausscheidung .....	3
1.2	Pharmakokinetische Zielgrößen .....	4
1.3	Pharmakokinetik rektaler Darreichungsformen in der Medizin.....	5
<b>2</b>	<b>Prinzipien der Analgesie</b> .....	6
2.1	Schmerzwahrnehmung, -verarbeitung und -weiterleitung .....	6
2.2	Wirkstoffklassen der Analgetika .....	7
2.2.1	Nicht steroidale Antiphlogistika .....	8
2.2.2	Opioide.....	8
<b>3</b>	<b>Einsatz von Opioiden bei der Katze</b> .....	10
3.1	Fentanyl.....	10
3.2	Methadon und Levomethadon.....	10
3.3	Butorphanol .....	11
3.4	Buprenorphin.....	11
<b>4</b>	<b>Nachweismethoden von Buprenorphin in Plasma</b> .....	13
4.1	Chromatographie- Massenspektrometrie .....	13
4.2	Radioimmunoassay.....	13
<b>5</b>	<b>Applikationswege von Buprenorphin</b> .....	15
5.1	Studien an Kleinnagern .....	15
5.2	Studien an Hunden.....	16
5.3	Studien an Katzen .....	17
5.3.1	I.v. und i.m. Gabe .....	18
5.3.2	S.c. Gabe .....	18
5.3.3	Orale transmukosale Gabe .....	19

---

5.3.4	Transdermale Gabe .....	20
5.3.5	Epidurale Gabe .....	20
6	<b>Rektale Bioverfügbarkeit von Buprenorphin bei der Katze .....</b>	<b>23</b>
6.1	Transmukosale Wirkstoffaufnahme .....	23
6.2	Wirkstoffaufnahme im Blut .....	24
7	<b>Beurteilung des Verhaltens bei der Katze .....</b>	<b>26</b>
7.1	Beurteilung von Stress .....	26
7.2	Beurteilung von Nebenwirkungen nach Opioidgabe .....	28
<b>III</b>	<b>PUBLIKATION .....</b>	<b>29</b>
<b>IV</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>37</b>
1.	Pharmakokinetik und –dynamik .....	37
2.	Pharmakologie und Biotechnologie .....	41
3.	Verträglichkeit der rektalen Applikation .....	44
4.	Praktikabilität der rektalen Applikation .....	45
5.	Ausblick .....	47
<b>V</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>49</b>
<b>VI</b>	<b>SUMMARY .....</b>	<b>51</b>
<b>VII</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>52</b>
<b>VIII</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>62</b>

**ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

A.	Arteria
ADH	Antidiuretisches Hormon
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Area Under the Curve, ein in der Pharmakokinetik verwendetes Integral zur Darstellung der Plasmakonzentration eines Medikamentes
Ca	Calcium
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
Cl	Chlorid
Cl <sub>p</sub>	Clearance; Maß für ein Plasmavolumen pro Zeiteinheit, das von einem bestimmten Stoff befreit/ geklärt wird
C <sub>max</sub>	Maximalkonzentration
d	Tage
ELISA	Enzymgekoppelter Immunadsorptionstest
FELASA	Federation of Laboratory Animal Science Associations
GABA	Gammaaminobuttersäure
GC- MS	Gaschromatographie- Massenspektrometrie
G- Protein	Guanosintriphosphat- bindendes Protein
h	Hour/ Stunde
H <sup>+</sup>	Wasserstoff
HP- LC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
IM/ i.m.	intramuskulär
IV/ i.v.	intravenös
HT	Hydroxytryptophan
K	Kalium
L	Liter
LC- MS	Flüssigkeitschromatographie- Massenspektrometrie
M	mol/l
µg	Mikrogramm
ng	Nanogramm

---

MRT	Mean Residual Time; Mittlere Residualzeit
Na	Natrium
NMDA	N-methyl-D-Asparat
OTM	oral transmukosal
P <sub>CO2</sub>	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PGE <sub>2</sub>	Prostaglandin E <sub>2</sub>
P <sub>O2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
RIA	Radioimmunoassay
RGS- Protein	Regulatoren der G- Protein- vermittelten Signalinduktion
SC/ s.c.	subkutan
t <sub>1/2 el</sub> / t <sub>1/2</sub>	(Eliminations-) Halbwertszeit
Tkn A	Tyrosinkinase A
T <sub>max</sub>	Time to peak concentration; Zeitraum bis Maximalkonzentration erreicht wird
V <sub>dss</sub>	Apparent volume of distribution at steady state; Distributionsvolumen zum Zeitpunkt des stationären Zustandes
V.	Vena

## **I EINLEITUNG**

Das Analgetikum Buprenorphin stellt in der Schmerztherapie bei Hund und Katze ein wichtiges Arzneimittel dar. In Deutschland ist Buprenorphin derzeit als Injektionslösung für die intravenöse (i.v.) und intramuskuläre (i.m.) Anwendung bei der Katze zugelassen. Daher wird es in der Praxis üblicherweise als Injektion verabreicht. In verschiedenen Studien wurde zudem auch die orale transmukosale Wirkstoffaufnahme bei Katzen bestätigt (Robertson et al. 2002, Robertson et al. 2003 b, Bortolami et al. 2012, Hedges et al. 2014 a).

Insbesondere in Notfallsituationen zeigen schmerzhafte Katzen eine erhöhte Aggressivität, sodass ein schnelles und sicheres Schmerzmanagement oft nur erschwert durchführbar ist. Hinzu kommt, dass die i.v. und i.m. Injektion von Buprenorphin auch bei gut behandelbaren Katzen oft mit erhöhten Abwehrreaktionen verbunden ist. Aus Praxiserfahrungen in der Human- und Veterinärmedizin ist allgemein bekannt, dass Buprenorphin bei perkutaner Injektion ein brennendes Gefühl verursacht; in der zugänglichen Literatur liegen hierzu keine genaueren Informationen vor.

In der Vergangenheit verglichen zahlreiche Studien die Pharmakokinetik bzw.–dynamik des Opioids nach i.v., i.m., oraler transmukosaler, transdermalen und epiduraler Gabe (Taylor et al. 2001, Stanway et al. 2002, Robertson et al. 2003 a, Robertson et al. 2005, Steagall et al. 2006, Murrell et al. 2007, Giordano et al. 2010, Duke-Novakovski et al. 2011, Bortolami et al. 2012, Steagall et al. 2013, Hedges et al. 2014 a, Sramek et al. 2015, Doodnaught et al. 2017 b).

Die orale transmukosale Verabreichung stellt den einzigen, zuverlässigen Applikationsweg bei der Katze dar, der nicht mit einer Punktion der Haut verbunden ist (Robertson et al. 2003 b). Jedoch können sich auch hier Schwierigkeiten darstellen (Bortolami et al. 2012) So muss der Kopf der Tiere meist gut fixiert werden, um die orale Zwangseingabe zu ermöglichen. Zudem dürfen die Tiere den Wirkstoff nicht sofort schlucken, damit dieser über die bukkale Schleimhaut aufgenommen werden kann.

---

In Ratten wurde bereits die Bioverfügbarkeit von Buprenorphin nach i.v., s.c., transdermaler und epiduraler Applikation experimentell bestimmt. Zudem wurde auch die rektale Bioverfügbarkeit untersucht (Brewster et al. 1981).

In der zugänglichen Literatur gibt es bisher keine Studien, die Buprenorphin bei Katzen nach rektaler Applikation näher untersuchten. Die Verabreichung eines Analgetikums in Form eines buprenorphinhaltigen Rektalgels bzw. zäpfchens könnte möglicherweise zukünftig dem Tier eine Injektion oder eine orale Zwangseingabe ersparen. Daher war es Ziel der vorliegenden Studie, einen neuen Applikationsweg zu erforschen, der für das Tier und den behandelnden Tierarzt mit einer erheblichen Stressreduktion einhergeht. Es sollte geprüft werden, ob bei diesem Applikationsweg eine schnelle und zuverlässige Aufnahme des Wirkstoffes im Plasma erfolgt.

## II LITERATURÜBERSICHT

### 1. Grundlagen der Pharmakokinetik

#### 1.1. Wirkstoffaufnahme, -umwandlung und -ausscheidung

In der Pharmakologie liefert die Pharmakokinetik Informationen über die Aufnahme, die Umwandlung sowie die Ausscheidung eines Stoffes im Körper. Nach Applikation eines Arzneimittels wird der Wirkstoff am entsprechenden Ort absorbiert. Die Bioverfügbarkeit gibt dabei an, in wieweit der Stoff nach extravasaler Verabreichung im systemischen Blutkreislauf für die Wirkung zu Verfügung steht (Löscher 2006a). Sie ist neben der Formulierung (Gulledge 2017), der Konzentration und dem Volumen des applizierten Arzneimittels (Zempsky 1998) auch abhängig von physikalisch-chemischen Eigenschaften, wie Lipophilie und Molekülgröße des Wirkstoffs (Löscher 2006a, Shimoyama et al. 2015). Zudem spielen die Kontaktzeit und die Resorptionsfläche, der pH-Wert sowie die Integrität der Membranen am Applikationsort eine wichtige Rolle. Ferner ist die Gefäßversorgung, über die der Wirkstoff in die Blutbahn aufgenommen werden kann, für die Aufnahme des Wirkstoffs entscheidend (Zempsky 1998).

Im Blut ist der Wirkstoff reversibel und in unterschiedlichem Maße an Plasmaproteine gebunden. Die Überwindung biologischer Permeabilitätshindernisse (wie zum Beispiel die Blut-Hirn-Schranke) und die Verteilung des Wirkstoffs erfolgt dabei mittels Diffusion oder spezifischen Transportsystemen. Die Verteilung und eine mögliche Anreicherung des Stoffs im entsprechendem Gewebe hängen zudem von der Durchblutung des Gewebes sowie diversen Moleküleigenschaften (z.B. Lipidlöslichkeit oder Ionisationsgrad des Stoffs) ab (Löscher 2006a).

In Hinblick auf die Verteilungsprozesse des Wirkstoffs im Organismus werden die unterschiedlichen Verteilungsräume im Körper dabei als Kompartimente bezeichnet. So wird zwischen dem Intra- und Extrazellularraum unterschieden. Letzterer wird darüber hinaus in Plasmawasser, interstitiellen Raum und transzelluläre Flüssigkeit unterteilt (Mutschler et al. 2001). In der Pharmakologie ist die Konzentration eines Stoffs im Plasma, der Plasmaspiegel, eine wichtige Kenngröße.



Die Biotransformation beschreibt die enzymatische Umwandlung eines Wirkstoffs, wobei auch einzelne Metaboliten einer Kaskade für die Wirkung eines Wirkstoffs entscheidend sein können, bevor es zur Elimination kommt. Phase I-Reaktionen beschreiben die Oxidation, Reduktion, Biohydrolyse und Decarboxylierung eines Pharmakomoleküls. In Phase-II-Reaktionen reagiert das Pharmakomolekül bzw. der Metabolit aus der Phase-I-Reaktion mit körpereigenen Substanzen bspw. durch Glucuronidierung, Acetylierung oder Methylierung (Löscher 2006a).

## 1.2. Pharmakokinetische Zielgrößen

Die Bioverfügbarkeit stellt in der Pharmakologie dar, in wie weit ein Wirkstoff nach Applikation resorbiert und im Blut aufgenommen wird (Löscher 2006a). Um diese beschreiben zu können, haben sich in der Wissenschaft bereits feststehende pharmakokinetische Zielgrößen etabliert. So können erhobene Daten mit bisherigen Studien in Hinblick auf die Bioverfügbarkeit eines Wirkstoffes eingeschätzt werden.

Für die Darstellung der Pharmakokinetik bietet sich ein Koordinatensystem mit einer Konzentrations-Zeit-Kurve an, die die Plasmakonzentrationen eines Wirkstoffs abbildet. Die Maximalkonzentration ( $C_{\max}$ ) stellt dabei die maximale Konzentration dar, die im Plasma der einzelnen Probanden nachgewiesen werden konnte. Die Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2 \text{ el}}$ ) beschreibt die benötigte Zeit, um die Hälfte des Wirkstoffs zu eliminieren (Welling 1997). Ferner spielt sie eine entscheidende Rolle für die Dosisberechnung bei wiederholter Applikation (Mutschler et al. 2001). Die AUC (Fläche unterhalb der Kurve im Koordinatensystem, das Zeit und Plasmakonzentration in Relation stellt) beschreibt ein Maß für die Bioverfügbarkeit des Stoffs im Körper, in wieweit der Stoff nach extravasaler Verabreichung im systemischen Blutkreislauf für die Wirkung zu Verfügung steht (Rietbrock and Weiss 1996). Eine schlechte Bioverfügbarkeit ist z.B. auf einen hohen First-Pass-Effekt oder einer schlechten Resorption des Wirkstoffs zurückzuführen. Die mittlere Residualzeit (MRT) schließt somit den gesamten Zeitraum von Resorption bis Elimination ein (Mutschler et al. 2001).

### **1.3 Pharmakokinetik rektaler Darreichungsformen in der Medizin**

In der Humanmedizin stellen rektale Suppositorien vor allem dann einen alternativen Applikationsweg dar, wenn Patienten den Wirkstoff nicht schlucken können, wollen oder erbrechen müssen (De Boer et al. 1982, Choonara 1987). Insbesondere bei Kindern wurden daher beispielsweise morphinhaltige Präparate zur rektalen Applikation bereits erfolgreich eingesetzt (Murrell et al. 2007). Abhängig von der chemischen Zusammensetzung bieten sich neben Suppositorien u.a. auch Ovula, Tamponaden, Kapseln oder Gele zur rektalen Applikation an.

In Hinblick auf die Pharmakokinetik liegt ein bedeutender Vorteil dabei in der Umgehung des First-Pass-Effekts. Das bedeutet, dass eine direkte Metabolisierung des Wirkstoffs in der Leber verhindert wird (Löscher 2006a). Die Bioverfügbarkeit von Opioiden nach rektaler Applikation wurde in der Human- wie auch in der Veterinärmedizin bisher nur unzureichend erforscht. Dabei können pharmakologische Aspekte sowie tierartspezifische, anatomische und physiologische Besonderheiten die Bioverfügbarkeit eines Wirkstoffes beeinflussen. Zudem kann die rektale Verabreichung eines Arzneimittels mit einer unregelmäßigen Wirkstoffaufnahme verbunden sein (Zempsky 1998).

## **2. Prinzipien der Analgesie**

### **2.1. Schmerzwahrnehmung, -weiterleitung und -verarbeitung**

Grundlage eines adäquaten Analgesie-Regimes für einen individuellen Patienten ist die Auseinandersetzung mit der zu behandelnden Art und Stärke des Schmerzstimulus.

Die Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung peripherer, sensibler Nervenendigungen wird allgemein als Nozizeption bezeichnet (Leish et al. 2007, Beer et al. 2014).

Mechanische, chemische oder thermale Reize stimulieren zunächst die auf den peripheren Nervenendigungen von A- $\delta$ - und C-Fasern liegenden Schmerzrezeptoren, die Nozizeptoren (Rezeption). Der Schmerzreiz wird dann in ein elektrisches Signal umgewandelt (Transduktion). Dabei lassen sich die Rezeptoren in ionotrope und metabotrope Rezeptoren unterteilen. Die Bindung eines Liganden an einen ionotropen Rezeptor führt zu der Öffnung eines Ionenkanals. Metabotrope Rezeptoren, wie G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, werden hingegen über zwischengeschaltete Secondmessenger, wie zum Beispiel cAMP, aktiviert (Leish et al. 2007).

Sowohl die ionotropen als auch die metabotropen Rezeptoren reagieren auf diverse Reize, die sowohl chemisch (Gifte, Entzündungen), thermisch oder mechanisch (Verletzung) bedingt sein können. Verantwortlich für ihre Aktivierung ist dabei die Freisetzung von körpereigenen Entzündungsmediatoren wie Serotonin, Bradykinin, ATP, Prostaglandinen, dem Nervenwachstumsfaktor und diversen Protonen (Erhardt et al. 2012).

Die A- $\delta$ - und C-Fasern liegen in oberflächlichen und tiefen somatischen sowie viszerale Strukturen. Über die afferenten, aufsteigenden Bahnen treten die Informationen über das Dorsalhorn in das Rückenmark ein. Dabei leiten die A- $\delta$ -Fasern den „frühen, schnellen Reiz“ weiter, während die langsamen C-Fasern ohne Myelinscheide den „späten, dumpfen Schmerz“ weiterleiten (Erhardt et al. 2012).

Die spinale Verschaltung im Dorsalhorn geht mit einer Modulation der Signalinformation einher. Die anschließende Wahrnehmung im Gehirn (Perzeption) und Verarbeitung erfolgt im Thalamus bzw. in der *Formatio reticularis* und schließlich im Hypothalamus, in der Cortex oder im limbischen System (Erhardt et al. 2012).

Abhängig von seiner Komponente reagiert der Körper auf den noxischen Reiz. Dabei dient die sensorische Komponente der Erkennung und Lokalisation der Noxe, die motorische Komponente dient der Aktivierung körpereigener Schutzreflexe wie den sogenannten „Wegziehreflex“; die affektive Komponente kann nach Verarbeitung der Schmerzen im limbischen System zu Empfindungen wie Aggression führen und die vegetative Komponente aktiviert den Sympathikus. Folgen eines erhöhten Sympathikustonus im Hypothalamus sowie die Freisetzung von Katecholaminen und anderen endokrinen Hormonen können zu einer Umverteilung des Bluts und einer Erhöhung des Herzzeitvolumens führen (Erhardt 2007, Leish et al. 2007).

Um den analgetischen Effekt eines Wirkstoffs zu erforschen, kann im Rahmen von In-vivo-Studien die Wärmereizschwelle eines Versuchstiers mit Hilfe einer Hitzesonde getestet werden. Diese Methode wird zur Untersuchung der Analgesie als valide erachtet (Dixon et al. 2002). Alternativ kann die mechanische Reizschwelle getestet werden. So untersuchten Steagall et al. (2007) bspw. den analgetischen Effekt von Buprenorphin in Katzen nach i.v. Applikation, indem die Wärme- und Druckreizschwelle gemessen wurden.

## **2.2. Wirkstoffklassen der Analgetika**

Mögliche Analgetika stellen in der Veterinärmedizin für Hunde und Katzen die nicht steroidalen Antiphlogistika (NSAID) und die Opioide dar. Hinzu kommen Lokalanästhetika und diverse weitere Wirkstoffklassen, die zwar analgetisch wirken, deren Einsatz jedoch primär auf einer anderen Indikation als die der Analgesie beruht, wie zum Beispiel  $\alpha_2$ -Agonisten, NMDA-Rezeptorantagonisten, Antidepressiva, Antikonvulsiva und Weitere (Leish et al. 2007). Auf Letztere wird in der vorliegenden Arbeit nicht näher eingegangen.

### **2.2.1 Nicht steroidale Antiphlogistika**

Im Gegensatz zu Opioiden basiert das Prinzip der Schmerzreduktion nicht steroidaler Antiphlogistika auf der Hemmung von Cyclooxygenasen. Die Folge ist eine reduzierte Bildung von Prostaglandinen (Eikosanoide), die zu den wichtigsten Entzündungsmediatoren gehören (Frey and Löscher 2016). In Hinblick auf die Nebenwirkungen stehen bei längerer Gabe eine Schädigung der Magenschleimhaut und eine damit verbundene Ulkusbildung im Vordergrund. Als Folge der toxischen Wirkung auf das Knochenmark können die Tiere zudem eine Leukopenie entwickeln. Insbesondere bei hypovolämischen Patienten stellt die wirkstoffassoziierte Modulation des Gefäßtonus in den Nieren die Gefahr einer Minderdurchblutung der Nieren dar. Die Metabolisierung der NSAID erfolgt in der Leber (McKelvey and Hollingshead 2003, Leish et al. 2007).

### **2.2.2 Opioide**

In der Anästhesiologie spielen die Opioide, Alkaloide des Opiums mit morphinartiger Wirkung, für die Analgesie eine zentrale Rolle (Wright 2002, Robertson and Taylor 2004, Erhardt 2007, Steagall et al. 2014).

Opioide wirken über so genannte Klasse II-Rezeptoren, deren Wirkung sich durch inhibitorische G-Proteine auszeichnet; sie werden nach den griechischen Buchstaben (z.B.  $\delta$ ,  $\kappa$  und  $\mu$ ) benannt. Präsynaptisch wird der  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstrom in die Nervenzelle gehemmt; die Folge ist eine Blockade der Neurotransmitterfreisetzung. Postsynaptisch führt ein erhöhter  $\text{K}^{+}$ -Ausstrom zu einer Hyperpolarisation der Nervenzelle, die ebenfalls die neuronale Signalweiterleitung hemmt. Weitere Mechanismen werden zudem diskutiert und sind in der Literatur noch nicht abschließend geklärt (Leish et al. 2007).

Einteilen lassen sich Opioide in reine Opioid-Agonisten (z.B. Methadon, Levomethadon, Alfentanil, Sulfentanil und Remifentanil), die einen Rezeptor vollständig aktivieren, partielle Agonisten (z. B. Buprenorphin), die einen Rezeptor nur unvollständig aktivieren, Opioid-Agonisten-Antagonisten (z. B. Butorphanol),

die einen Rezeptor aktivieren und einen anderen nicht, sowie Opioid-Antagonisten, die einen Rezeptor nicht aktivieren (Löscher et al. 2014). Die den einzelnen Rezeptortypen zugeschriebenen Eigenschaften stimmen teilweise miteinander überein. Ihre Interaktionen und dosisabhängigen Differenzen spiegeln auch hier die Komplexität ihrer pharmakologischen Wirkweise wieder.

Die Bindung an den  $\mu$ -Rezeptor (z.B. durch Buprenorphin) führt zu einer Analgesie und darüber hinaus auch zu Nebenwirkungen wie Atemdepression, Euphorie und physische Abhängigkeit (Löscher 2006b).

Bei der Bindung an den  $\kappa$ -Rezeptoren (z.B. durch Butorphanol) treten neben der Analgesie auch Nebenwirkungen wie Miosis, Sedation, und Dysphorie auf (Erhardt et al. 2012).

Während höhere Opioiddosierungen eine Abnahme der propulsiven Darmmotilität bewirken können, wird in Hunden bei geringen Dosierungen durch Bindung an den  $\delta$ -Rezeptor eine Steigerung der Darmmotilität beschrieben, die bei der Behandlung einer Darmatonie therapeutisch ausgenutzt werden kann. Über die Katze sind dazu bisher keine genaueren Informationen bekannt. Oft stimulieren Opiode die Darmmotilität initial und hemmen sie bei längerer Gabe (Löscher 2006b).

Der  $\sigma$ -Rezeptor wird mit den Wirkungen Halluzinationen, Dysphorie, Tachykardie, Hypertonie, Mydriasis und Exzitation assoziiert (Meert 1996, Erhardt et al. 2012).

Tierartlich unterschiedlich werden in der Literatur sowohl die Dämpfung des Zentralnervensystems bei Hunden als auch Exzitationen bei Katzen genannt (Erhardt et al. 2012). Effekte wie Atemdepression, verminderte Thermoregulation sowie der Anstieg des intrakraniellen Drucks als Folge eines erhöhten  $\text{CO}_2$ -Gehaltes im Blut sollten als Nebenwirkungen bei der Opioidgabe berücksichtigt werden (Ammer and Potschka 2002).

Opiode können durch mögliche Histaminfreisetzung den Blutdruck senken und antidiuretische Hormone wie ADH freisetzen. Initial kann es durch Einfluss auf die Chemotriggerzone auch zu Erbrechen kommen (Löscher 2006b).

### **3 Einsatz von Opioiden bei der Katze**

#### **3.1 Fentanyl**

Als kurz wirksames, lipophiles, den  $\mu$ -Rezeptor-Agonisten zugehörige Opioid, zählt Fentanyl mit einer Wirkdauer von 20 bis 30 min zu den gut steuerbaren Analgetika. In der Leber wird Fentanyl metabolisiert, über die Niere erfolgt die Ausscheidung. Eine Antagonisierung mittels Naloxon ist möglich. Aufgrund der kurzen Wirkdauer wird Fentanyl meist als kontinuierliche Infusion, z. B. zur perioperativen Analgesie, verabreicht. Hier liegt die Dosierung zwischen 1-3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (Leish et al. 2007). Wird ein transdermales, fentanylhaltiges Pflaster angewendet, beispielsweise zur postoperativen Analgesie, erfolgt der Anstieg der gewünschten Plasmakonzentration innerhalb von 12-24 h; die Wirkdauer beträgt etwa 3-5 d (Erhardt et al. 2012). Dabei gibt es 12,5  $\mu\text{g}/\text{h}$ - sowie 25  $\mu\text{g}/\text{h}$ - Pflaster, die für Hunde zugelassen sind. Fentanyl ist nicht für die Katze zugelassen.

#### **3.2 Methadon und Levomethadon**

Methadon gehört ebenfalls zu den potenten  $\mu$ -Rezeptor-Agonisten. Als Razemat besteht Methadon zu gleichen Teilen aus den beiden Enantiomeren (Stereoisomere, die sich wie Spiegelbilder verhalten und sich lediglich in der Drehrichtung unterscheiden) Dextro- (rechtsdrehend) und Levomethadon (linksdrehend). Für das Methadon wurde auch eine Affinität zum NMDA-Rezeptor beschrieben. Im Fall eines Gewebetraumas kommt es zu einer nozizeptiven Stimulation von C-Fasern, die die NMDA- Rezeptoren im zentralen Nervensystem durch Neurotransmitter wie Glutamat aktivieren. Durch Bindung an den NMDA- Rezeptor wird die neuronale Signalweiterleitung gehemmt (Leish et al. 2007). Für Methadon konnte bisher eine analgetische Wirkung von bis zu 6 Stunden nach i.v. Applikation in Katzen nachgewiesen werden (Warne et al. 2014). Dabei liegt die Dosierungsempfehlung zwischen 0,3 und 0,6  $\text{mg}/\text{kg}$ . Für die Katze ist in Deutschland die s.c., i.m. und i.v. Gabe zugelassen.

Das linksdrehende Isomer des Opioids Methadon, das Levomethadon, ist ebenfalls ein  $\mu$ -Rezeptor-Agonist, welches jedoch nicht für die Katze zugelassen ist. Die Nebenwirkungen von Levomethadon bei Katzen (0,3  $\text{mg}/\text{kg}$ ) wurden 2003 von

Möllenhoff et al. untersucht. Hier zeigten einige Tiere nach Gabe von Levomethadon Sedation und zentrale Exzitationen (Möllenhoff et al. 2005). Letztere stellen insbesondere bei der Katze ein Problem dar (Erhardt et al. 2012). Auf dem Markt wird für Hunde (und Pferde) eine Injektionslösung aus Levomethadon und dem spasmolytischen Parasympatholytikum Fenpipramid angeboten.

### **3.3 Butorphanol**

Das den  $\kappa$ -Rezeptoragonisten zugehörige Opioid ist in Deutschland zur i.v., i.m. und s.c. Gabe bei Katzen zugelassen. Es dient der prä- oder postoperativen Analgesie bei kleinen chirurgischen Eingriffen. Die empfohlene Dosis von Butorphanol liegt bei 0,2-0,4 mg/ kg; die Wirkdauer beträgt etwa 2-4 h (Erhardt et al. 2012).

In einer prospektiven Studie verglichen Taylor et al. (2010) die i.m. Applikationen der Opioide Buprenorphin (0,01- 0,02 mg/kg) und Butorphanol (0,4 mg/kg) bei Katzen. Letzterem wurde dabei mittels Messung der thermalen Reizschwelle ein kürzerer und schwächerer analgetischer Effekt nachgewiesen, der jedoch durch eine Nachdosierung verlängert werden konnte. Die multimodale Analgesie bleibt dem Autor zufolge das Mittel der Wahl.

### **3.4 Buprenorphin**

Buprenorphin zählt zu den lipophilen Opioiden mit morphinartiger Wirkung (Arnould and Pinaud 1991, Lutfy and Cowan 2004).

Abhängig von dem Applikationsweg und der folgenden Absorption finden sich in der Literatur diverse Angaben zu der Bioverfügbarkeit von Buprenorphin (Näheres in Kapitel 5).

Nach Absorption erfolgt die Verteilung vornehmlich im zentralen Nervensystem. In der Leber kommt es zur Metabolisierung. Diese basiert auf einer Dealkylierung (Phase-I-Reaktion der Biotransformation) und Glukuronidierung (Phase-II-Reaktion), bevor die entsprechenden Metaboliten eliminiert werden (Arnould and Pinaud 1991).



Katzen können aufgrund von Defiziten an Glucuronidasen in der Leber nur eingeschränkt glukuronidieren (Robertson and Taylor 2004). Daher kann es bei einigen Medikamenten, die glukuronidiert werden, zu einer verlängerten Metabolisierung kommen (Court 2013). Das aus der Glucuronidierung hervorgehende Abbauprodukt stellt jedoch einen inaktiven Metaboliten dar, sodass es keinen Einfluss auf die analgetische Wirkung von Buprenorphin in Katzen hat.

Buprenorphin ist ein partieller Agonist am  $\mu$ -Rezeptor und ein Antagonist am  $\kappa$ -Rezeptor (Erhardt et al. 2012).

So werden Wirkungen wie Analgesie, Sedation, Euphorie, Bradykardie und Atemdepression der  $\mu$ -Rezeptoraktivierung zugeschrieben; die Aktivierung des  $\kappa$ -Rezeptors ist verantwortlich für Analgesie, Sedation, Bradykardie und Hypotonie (Arnould and Pinaud 1991).

Die Dosis-Wirkung-Kurve stellt sich in einigen Studien bei Katzen als glockenförmiger Graph dar; mit zunehmender Dosis nimmt die analgetische Wirkung jedoch ab (Steagall et al. 2014). Auch hier wurden unterschiedliche Ergebnisse ermittelt (Siehe Kapitel 5). In Bezug auf die Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve berichten Doodnaught et al (2017) teils auch von einem „Double-Peak Phenomenon“, einer biphasischen Konzentrationszunahme von Buprenorphin im Blutplasma.

In Deutschland ist Buprenorphin als Injektionslösung zur i.m. oder i.v. Anwendung bei Katzen zugelassen. Bei Dosierungen zwischen 0,01 und 0,03 mg/kg treten nach 15 min zunächst eine sedative Wirkung und nach 30-45 min eine analgetische Wirkung ein. Letztere hält etwa 6-8 h an (Erhardt et al. 2012). Zu den Indikationen gehören sowohl die peri- als auch die postoperative Analgesie (Erhardt et al. 2012).

## **4. Nachweismethoden von Buprenorphin in Plasma**

### **4.1 Chromatographische Massenspektrometrie**

Mögliche chromatographische Massenspektrometrie-Verfahren zur Bestimmung von Buprenorphin in Katzenplasma stellen die (LC-MS), sowie die Gas-Chromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS) dar. Speziell bei der Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) wird die zu untersuchende Substanz, z.B. Buprenorphin, in einem flüssigen Laufmittel (mobile Phase) durch eine Trennsäule (stationäre Phase) gepumpt. Anschließend werden die Moleküle in eine Gasphase überführt, ionisiert, im elektrischen Feld beschleunigt und im Masse-zu-Ladungs-Verhältnis aufgetrennt und dargestellt (Yue et al. 2005).

Im Gegensatz zu der Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS), bei der die zu untersuchende Probe einer speziellen Aufbereitung bedarf, ist die LC-MS vergleichsweise einfach durchzuführen. Zudem lassen sich mit Hilfe der LC-MS auch besonders niedrige Konzentrationen (bei Buprenorphin z.B. bis zu 0,05 ng/ml) messen. Aufgrund der Kosten und der Geräte ist jedoch auch die LC-MS mit einem erheblichen Aufwand verbunden und nur in gut ausgestatteten Instituten möglich (Yue et al. 2005). Hedges et al. (2014) untersuchten mit Hilfe dieser Methode beispielsweise die Pharmakokinetik von Buprenorphin nach i.v. und bukkaler Gabe bei Katzen. Auch Stegall et al. (2013) nutzen die LC-MS zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Buprenorphin bei Katzen nach i.v, i.m. und s.c. Gabe.

### **6.2 Radioimmunoassay**

Eine weitere Methode zur Bestimmung der Plasmakonzentration von Buprenorphin stellt das Radioimmunassay dar. Diese Technik basiert auf der Konzentrationsmessung einer Substanz anhand von radioaktiv markierten Antikörpern, die mit den Antigenen der zu bestimmenden Substanz eine Verbindung eingehen und dann quantitativ dargestellt werden. So untersuchten z.B. Robertson et al. (2003b, 2005) die Pharmakokinetik von Buprenorphin bei Katzen nach oraler transmukosaler bzw. i.v. und oraler transmukosaler Gabe. Auch Murell et al. (2011) untersuchten die Pharmakokinetik von Buprenorphin bei Katzen nach transdermaler

Applikation mittels GC-MS, wobei die minimale Messgrenze von Buprenorphin bei 0,1 ng/ml lag.

## **5. Applikationswege von Buprenorphin**

### **5.1 Studien an Kleinnagern**

Zahlreiche Studien ermittelten bereits die Bioverfügbarkeit von Buprenorphin in Kleinnagern. So lag die Bioverfügbarkeit bei Ratten in einer Studie von Brewster et al. (1981) nach i.v. Gabe bei 98 %, nach intrarektaler Gabe bei 54%, nach s.c. Gabe bei 13%, nach intrahepatoportaler Gabe bei 49%, nach intraduodенaler Gabe bei 9,2% und nach sublingualer Gabe bei 9,7%. Genauere Informationen zu der Pharmakokinetik liegen in der zugänglichen Literatur nicht vor.

Der analgetische Effekt nach s.c und rektaler Gabe von Buprenorphin bei Hasen wurde mit Hilfe einer Hitzsonde untersucht (Wootton et al. 1988). Hier konnte nach s.c. Gabe von Buprenorphin (0,2 mg/kg) ein analgetischer Effekt mittels thermaler Reizschwelle von 8-10 h verzeichnet werden. Bei der rektalen Gabe (0,3 mg/kg) lag die thermale Reizschwelle insgesamt niedriger, wobei der analgetische Effekt im Vergleich zu der s.c. Gabe um 1-3 h verlängert werden konnte. Daher wurde Buprenorphin insbesondere zur postoperativen Analgesie empfohlen. Plasmakonzentrationen des Wirkstoffs wurden in der Studie nicht gemessen (Wootton et al. 1988).

Der intestinale Metabolismus von phenolischen Opioiden wurde u.a. auch von Buprenorphin, ex vivo in der Darmwand von Ratten erforscht (Rance and Shillingford 1977). Die Autoren nahmen an, dass eine Konjugation der Opioide auf die UDP-Glucuronyltransferase in der Dünndarmwand der Ratte zurückzuführen ist. Die Produkte der intestinalen Metabolisierung wurden chromatographisch untersucht. So konnte Buprenorphin im Dünndarm der Ratte eine Dealkylierung (Phase I-Reaktion) sowie eine Glucuronidierung (Phase II-Reaktion) nachgewiesen werden. Wenn daher Buprenorphin von der Ratte oral aufgenommen und geschluckt wird, kann der Wirkstoff in der Darmwand zu seinem inaktiven Metaboliten umgebaut werden. Er ist dann nicht mehr wirksam (Rance and Shillingford 1977).

Im Rahmen einer In-vivo-Studie bei Ratten wurde die orale Aufnahme von Buprenorphin in Verbindung mit speziellen Adjuvantien untersucht (Joshi et al. 2017). Das Prinzip sollte dabei auf der Hemmung der UDP-Glucuronyltransferase und den Cytochromen P450 (CYP) basieren, um den Abbau von Buprenorphin im

Darm zu verhindern. Die Rezeptur beinhaltete eine Vielzahl an pflanzlichen Stoffen, denen eine Hemmung der CYP sowie der UDP-Glycuronyltransferase nachgewiesen worden war. Mit Hilfe der Adjuvantien, die der Rezeptur zugeführt wurden, konnte so bei Ratten für Buprenorphin eine gute orale Bioverfügbarkeit verzeichnet werden. So wurden Plasmakonzentrationen von Buprenorphin gemessen, die um das 3,6-fache höher waren, als bei Tieren, die keine Adjuvantien erhalten hatten.

## 5.2 Studien an Hunden

Buprenorphin ist in Deutschland für den Hund wie auch für die Katze zur i.v. und i.m. Applikation zugelassen; die empfohlene Dosierung liegt bei 0,01-0,02 mg/kg. So wurde die i.v. und oral transmukosale Applikation von Buprenorphin in 6 Hunden untersucht, wobei Dosierungen zwischen 0,02 und 0,12 mg/kg gewählt wurden. Für die beiden Applikationswege konnten vergleichbare Plasmakonzentrationen gemessen werden, sodass die orale transmukosale Applikation eine gute Alternative zu der i.v. Applikation darstellte (Abbo et al. 2008).

Die transdermale Applikation von Buprenorphin (52 µg/h) wurde in 10 Hunden erforscht, wobei ein signifikanter analgetischer Effekt, der mittels thermaler Reizschwelle ermittelt wurde, bis zu 36 h nach Entfernung des Pflasters nachgewiesen werden konnte (Pieper et al. 2011). Die maximale, gemessene Plasmakonzentration ( $t_{max}$ ) lag 60 h nach Applikation des Pflasters bei 1,54 ng/ml.

Auch die s.c. Gabe von 0,02 mg/kg Buprenorphin wurden bei 6 Hunden untersucht und ein analgetischer Effekt bis zu 72 h nach Wirkstoffapplikation ermittelt (Barletta et al. 2018).

Die mittlere Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) lag bei 12,72 h, die mittlere Zeit bis zum Erreichen der Maximalkonzentration ( $t_{max}$ ) lag bei 8 h und die maximale Plasmakonzentration lag bei durchschnittlich 5 ng/ml.

Über die rektale Applikation von Buprenorphin bei Hunden liegen in der zugänglichen Literatur keine Informationen vor.

### 5.3 Studien an Katzen

In Deutschland ist Buprenorphin derzeit als Injektionslösung für die i.v. und i.m. Anwendung bei der Katze zugelassen.

Zudem wurden die s.c. Gabe, die orale transmukosale Gabe, die transdermale Gabe und die epidurale Gabe bei Katzen untersucht (Robertson et al. 2002, Robertson et al. 2003 b, Murrell et al. 2007, Steagall et al. 2007, Duke-Novakovski et al. 2011, Bortolami et al. 2012, Steagall et al. 2013).

In den meisten Studien, in denen die Pharmakokinetik eines neuen Applikationswegs von Buprenorphin bei Katzen untersucht wurde, konnten 6 Tiere eingeschlossen werden (Taylor et al. 2001, Robertson et al. 2003 a, Robertson et al. 2005, Murrell et al. 2007, Hedges et al. 2014 a).

Im Allgemeinen eignet sich arterielles Blut am ehesten zur Untersuchung der Pharmakokinetik. In den oben genannten Studien erfolgte die Blutentnahme zur Bestimmung der Plasmakonzentrationen von Buprenorphin jedoch meist über die V. jugularis. Hedges et al. (2014b) ermittelten die Pharmakokinetik von Buprenorphin nach i.v. und orale transmukosale Applikation von 0,02 mg/kg in 6 Katzen. Im Fokus der Studie stand dabei der Vergleich verschiedener Gefäße, die zur Blutentnahme verwendet wurden (A. carotis, V. jugularis und V. saphena). Nach oral transmukosaler Gabe wies das Blut aus der V. jugularis im Vergleich zu den anderen beiden Gefäßen signifikant höhere Plasmakonzentrationen auf. Dies lässt sich darauf zurückführen, dass der Wirkstoff über die Gefäße der bukkalen Schleimhaut im Blut aufgenommen wird. Das Blut fließt auf direktem Weg in die V. jugularis. Daher empfehlen die Autoren bei der oral transmukosalen Applikation, die V. jugularis zur Bestimmung von Plasmakonzentrationen nicht zu verwenden. Unterschiede zwischen den Plasmakonzentrationen im Blut aus der A. carotis und der V. saphena medialis wiesen nach i.v. und oral transmukosaler Applikation keine Unterschiede auf (Hedges et al. 2014 b).

Im Folgenden sollen die Studien vorgestellt werden, in denen die Pharmakokinetik von Buprenorphin im Rahmen verschiedener Applikationswege bei der Katze bereits untersucht wurden. Es handelt sich hier um die Applikation von herkömmlichen

Formulierungen (0,3 mg/ml), ausgenommen bei der transdermalen Applikation, bei der ein spezielles Pflaster verwendet wurde.

Auf Studien über spezielle Untersuchungen zur Verlängerung der Absorptions-Halbwertszeit von Buprenorphin mittels hoch-dosierte Formulierungen von z.B. 1,8 mg/ml (Doodnaught et al. 2017 b) oder Liposomkapseln, in die der Wirkstoff eingebunden ist (Johnson et al. 2007), wird in diesem Kapitel nicht näher eingegangen, da sich hier die Pharmakokinetik nicht sinnvoll vergleichen lässt.

### **5.3.1 I.v. und i.m. Gabe**

Diverse Studien beschrieben bereits eine schnelle Aufnahme und eine sehr gute Bioverfügbarkeit von Buprenorphin in Katzen nach i.v. und i.m. Verabreichung (Taylor et al. 2001, Robertson et al. 2005, Steagall et al. 2009, Steagall et al. 2014, Hedges et al. 2014 a). Die genauen Angaben der wichtigen Studien, in denen vergleichbare Pharmakokinetikprofile erarbeitet wurden, werden in Tabelle 1 dargestellt.

So ermittelten Taylor et al. (2001) die Pharmakokinetik für eine niedrigdosierte i. v. und i.m. Gabe von Buprenorphin (0,01 mg/kg) bei 5 bzw. 6 Katzen mittels RIA.

Für eine Dosierung von 0,02 mg/kg untersuchten Robertson et al. (2005) die Bioverfügbarkeit von Buprenorphin in 6 Katzen nach i.v. Applikation.

Hedges et al. (2014) stellten mittels LC-MS ein Pharmakokinetikprofil für 6 Katzen auf, die 0,02 mg/kg Buprenorphin i.v. erhalten hatten.

### **5.3.2 S.c. Gabe**

Steagall et al. (2013) erforschten die s.c. Gabe von 0,02 mg/kg Buprenorphin bei 6 Katzen. Sie konnten jedoch aufgrund einer unregelmäßigen Wirkstoffaufnahme und -verteilung kein Pharmakokinetikprofil erheben.

Taylor et al. (2016) ermittelten die Pharmakokinetik und -dynamik nach s.c. Gabe von Buprenorphin bei 12 Katzen. Hier wurde die Dosierung 0,02 mg/kg im Rahmen einer normalen Formulierung (0,3 mg/ml) verabreicht. Die Autoren konnten anhand

der thermalen Reizschwelle einen analgetischen Effekt von bis zu 30 Stunden nachweisen.

### 5.3.3 Orale transmukosale Gabe

Die orale transmukosale Applikation von Buprenorphin stellt für Katzen einen Applikationsweg dar, sofern eine Injektion nicht möglich ist. Dennoch wird der Wirkstoff über die Maulschleimhaut schlechter aufgenommen als nach i.v. und i.m. Applikation (Siehe Tabelle 1).

Hedges et al. (2014) stellten die Pharmakokinetik von Buprenorphin mittels LC-MS nach oraler transmukosaler Verabreichung von 0,02 mg/kg Buprenorphin bei 6 Katzen auf.

Robertson et al. (2003b) ermittelten mittels RIA die Pharmakokinetik von 0,01 mg/kg Buprenorphin in 6 Katzen. Die Tiere zeigten ggr. Mydriasis, wobei der Wirkstoff insgesamt gut verträglich war und keine weiteren Nebenwirkungen festgestellt wurden. Zwei Jahre später verglichen Robertson et al. (2005) die i.v. und oral transmukosale Applikation von 0,02 mg/kg Buprenorphin bei 6 Katzen. Die analgetische Wirkung, die mittels Hitzesonde anhand der Wärmereizschwelle gemessen wurde, betrug nach oraler transmukosaler Gabe ca. 6 h. Die Plasmakonzentrationen von Buprenorphin bei maximaler Wärmereizschwelle lagen zwischen 1,41 und 8,26 ng/ml.

Jedoch kann die orale Applikation auch Nachteile darstellen; so schlucken die Tiere einen Teil des Wirkstoffs, der folglich nicht mehr über die Maulschleimhaut aufgenommen werden kann. Von dem pH-Wert im Maul hängt auch das Maß der Aufnahme ab (Hedges et al. 2014 a). Die Maulschleimhaut der Katze stellt mit einem pH-Wert zwischen 8 und 9 jedoch ein gutes physiologisches Milieu für die Aufnahme von Buprenorphin dar (Robertson et al. 2005).



### 5.3.4 Transdermale Gabe

Mit Hilfe buprenorphinhaltiger Pflaster (Dosierung 35 µg/h über 72 h) beschrieben Murell et al. (2007) die Pharmakokinetik des Opioids nach transdormaler Aufnahme in 6 Katzen. Dabei wurden maximale Plasmakonzentrationen von bis zu 10 ng/ml gemessen. Mittels Hitzesonde wurde die thermale Reizschwelle gemessen. Es zeigten sich jedoch keine signifikanten Veränderungen der Reizschwelle, sodass ein analgetischer Effekt nicht nachgewiesen werden konnte. Zudem geht die transdermale Applikation mit möglichen Irritationen der Haut einher.

### 5.3.5 Epidurale Gabe

Die epidurale Opioidgabe stellt einen seltenen Applikationsweg dar, der im Fall von besonders starken Schmerzen praxisrelevant sein kann. Die epidurale Applikation erfolgte in den dazu vorliegenden Studien bei Katzen jedes Mal auf Höhe des lumbosakralen Übergangs (Pypendop et al. 2006, Steagall et al. 2009, Duke-Novakovski et al. 2011).

Pypendop et al. (2008) ermittelten nach epiduraler Gabe von 0,01 mg/kg Buprenorphin bei 6 Katzen einen analgetischen Effekt von bis zu 10 Stunden anhand der mechanischen Reizschwelle.

Steagall et al. (2009) untersuchten ebenfalls die epidurale Gabe von 0,02 mg/kg Buprenorphin in 8 Katzen, wobei sie einen kürzeren analgetischen Effekt beschrieben. Demnach konnten sie mittels Messung der thermalen Reizschwelle einen analgetischen Effekt zwischen 30 min und 1 h nach Applikation festhalten. Anhand der mechanischer Reizschwelle wurde ein analgetische Effekt zwischen 45 min und 2 h nach Applikation verzeichnet.

Duke-Novakovski et al. (2011) untersuchten allein die Plasmakonzentrationen bei 8 Katzen nach epiduraler Gabe von 0,02 ng/ml Buprenorphin. Dabei betrug die durchschnittliche Höchstkonzentration bereits nach 15 min. 5,82 ng/ml. Noch 24 h nach Applikation konnte eine Plasmakonzentration von 1,40 ng/ml nachgewiesen werden. In Hinblick auf die i.v. und i.m. Applikation stellt die epidurale Gabe den

Autoren zufolge eine vergleichsweise schnelle Aufnahme des Opioids dar. Die analgetische Wirkung wurde hier nicht gemessen.

**Tab. 1 Übersicht bisheriger Pharmakokinetik- Profile in Katzen nach Applikation von Buprenorphin unter Berücksichtigung von Applikationsweg und Dosierung**

	$t_{1/2\text{el}}$ (min)	MRT (min)	$V_{\text{dss}}$ (l/kg)	$Cl_p$ (ml/kg/min)	$AUC_{24}$ ng/ml min	$C_{\text{max}}$ ng/ml	$t_{\text{max}}$ min
<b>i.v.</b>							
0,01 mg/kg <sup>1</sup>	416,0	417,6	7,1	16,7	-	-	-
0,02 mg/kg <sup>2</sup>	368,3	711,2	4,82	9,30	1927,3	-	-
0,02 mg/kg <sup>3</sup>	588	340	11,5	23,8	839	-	-
<b>i.m.</b>							
0,01 mg/kg <sup>1</sup>	380,2	409,8	8,9	23,6	-	8,7	-
<b>OTM</b>							
0,01 mg/kg <sup>4</sup>	347,0	409,1	3,4	8,5	-	7,5	15
0,02 mg/kg <sup>2</sup>	242,7	-	-	-	2422,9	12,5	30
0,02 mg/kg <sup>3</sup>	534	-	-	-	255	2,5	24,2
<b>s.c.</b>							
0,02 mg/kg <sup>5</sup>	-	-	-	-	385,8	1,2	25,2
<b>transdermal</b>							
35 µg/h <sup>6</sup>	-	95,1	-	-	179	10	-
<b>epidural</b>							
0,02 mg/kg <sup>7</sup>	58,8	-	-	56,7	-	5,82	15

<sup>1</sup>Taylor et al. 2001; <sup>2</sup>Robertson et al. 2005; <sup>3</sup>Hedges et al. 2014 a ; <sup>4</sup>Robertson et al. 2003 b; <sup>5</sup>Taylor et al. 2016; <sup>6</sup>Murell et al. 2007; <sup>7</sup>Duke-Novakovski et al. 2011

## **6. Rektale Bioverfügbarkeit von Buprenorphin in Katzen**

### **6.1 Transmukosale Wirkstoffaufnahme**

Die rektale Schleimhaut beim Kleintier besteht aus mehrschichtigem, unverhorntem Plattenepithel, das im Bereich des Canalis analis zum mehrschichtigem, verhorntem Plattenepithel der Haut übergeht. Besonderheiten sind hier längs gestellte Schleimhautwülste, die so genannten Columnae anales und die dazwischen liegenden Buchten, die Sinus anales, unter denen sich dichte Venengeflechte erstrecken (Hees and Sinowatz 1992).

Kurz vor dem Rektum erfolgt im Colon die Reabsorption von Wasser und Mineralien, für die hier ebenfalls diverse intra- und extrazelluläre Elektrolyt-Transportsysteme verantwortlich sind (Beer et al. 2014, Hildebrandt et al. 2015).

Das bakterielle Milieu sowie die Feuchtigkeit im Rektum, abhängig von dem zu zersetzenden Kot sind dabei ebenfalls sehr individuell. Über den pH-Wert im Rektum der Katze finden sich in der Literatur keine genauen Angaben, die zuverlässig auf die Katze zu übertragen sind. Auch die Feuchtigkeit scheint abhängig von dem Individuum, dem Fress- und Trinkverhalten sowie möglichen Stoffwechselerkrankungen zu sein. Zudem wird auch die Kotmenge im Rektum als Einflusskriterium für die Wirkstoffaufnahme angeführt (Zempsky 1998).

In der zugänglichen Literatur wurde die Aufnahme von Buprenorphin über die rektale Schleimhaut bei Katzen bisher noch nicht erforscht. Jedoch konnte die Aufnahme über die orale Schleimhaut bereits nachgewiesen werden. Die Maulschleimhaut besteht ebenfalls aus unverhorntem, mehrschichtigem Plattenepithel, das im Bereich der Lippen zu verhorntem Plattenepithel übergeht. Zudem finden sich hier zahlreiche Speicheldrüsen (Junqueira and Carneiro 2005). Der pH-Wert des Speichels kann von dem Alter, dem Zahnstatus, einer Allgemeinerkrankung und der Ernährung beeinflusst werden. Bei Katzen liegt der pH-Wert zwischen 8 und 9 (Robertson et al. 2003 b). Der Gesamtspeichel besteht zu 99,5 % aus Wasser; zu den wichtigen Sekreten der Speicheldrüse zählen Amylase, Schleim- sowie Protinglykoproteine (Eckert et al. 1986). Durch entsprechende Elektrolyttransportsysteme, Transmembranproteine, wie z.B. die bekannte Na-K-

ATPase, der Na-K-2Cl-Cotransporter sowie Antiporter und selektive Ionenkanäle, erfolgt zur Erhaltung des osmotischen Gradienten die Sezernierung von Natriumchlorid, dem Wasser in das Lumen folgt (Eckert et al. 1986).

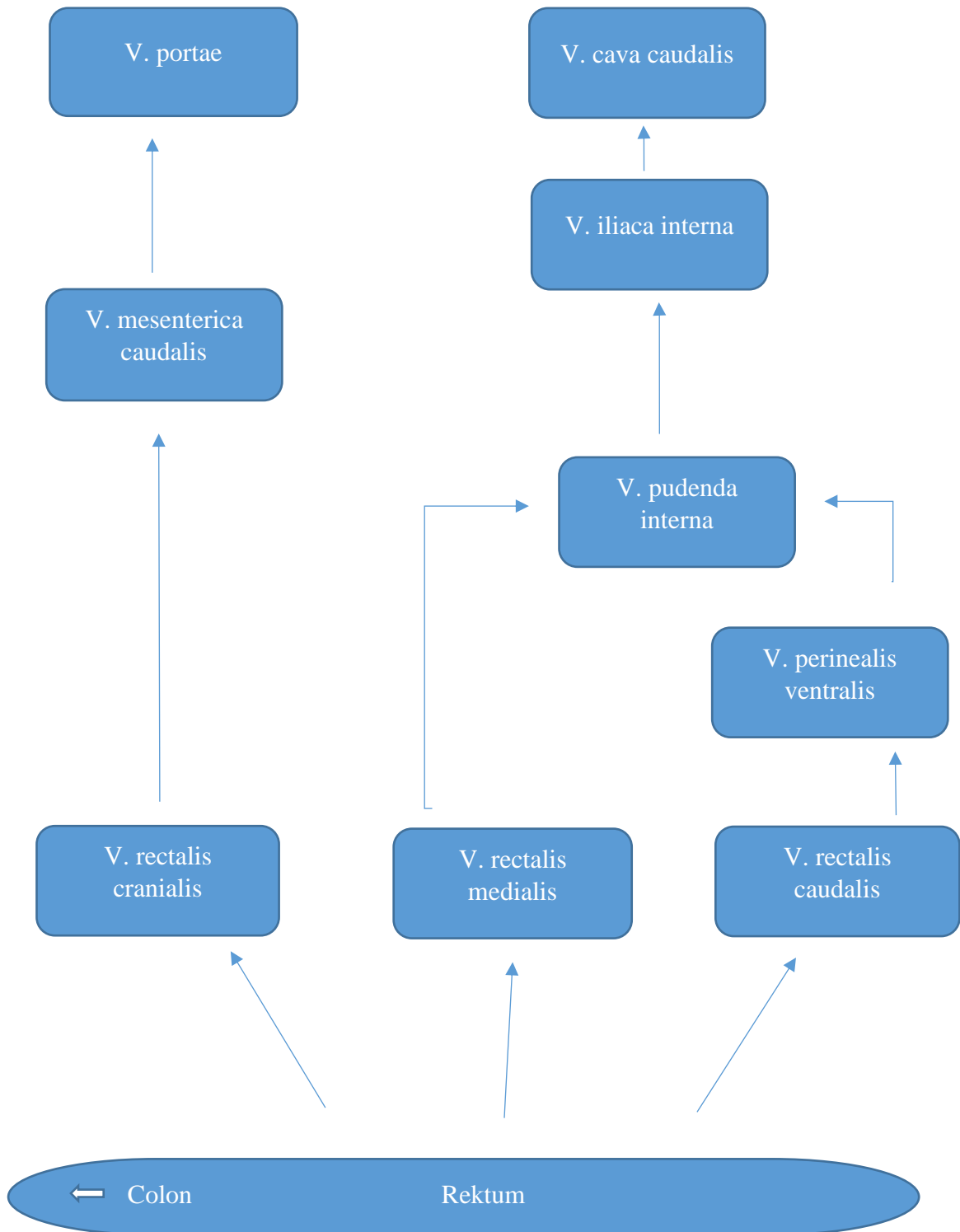
## 6.2 Wirkstoffaufnahme im Blut

Bei der rektalen Verabreichung wird, wie auch bei der oral transmukosalen Applikation, eine Aufnahme des Wirkstoffs im Blut über die Schleimhaut angestrebt. Die rektale Gefäßversorgung ist daher von großer Bedeutung:

Als Fortsetzung des Colon descendens erweitert sich der Mastdarm, das Rektum, zunächst zur Ampulla recti, bevor er anschließend als Analkanal endet. Er besteht aus einer mehrschichtigen Schleimhaut, dem der glatten Muskulatur zugehörige Muskulus sphincter ani internus sowie dem quergestreiften Muskulus sphincter ani externus (König and Liebich 2014).

In der Literatur lassen sich über die Gefäßversorgung des Rektums sowohl tierartspezifische sowie geschlechtsspezifische Unterschiede finden. Das Rektum bei Fleischfressern wird von der A. rectalis cranialis, - medialis und -caudalis (Abb. 1) versorgt (Schummer et al. 2004). Dabei entspringt die A. rectalis cranialis der A. mesenterica caudalis; das Blut der V. mesenterica caudalis wird über die V. portae in die Leber geleitet. Die A. pudenda interna (aus der A. iliaca interna) entlässt Äste der A. rectalis media, während die A. perinealis ventralis, die ebenfalls aus der A. pudenda interna entspringt, Äste der A. rectalis caudalis entlässt. Über die V. pudenda interna und die folgende V. iliaca interna tritt das Blut schließlich in die V. cava caudalis ein und umgeht damit die direkte Metabolisierung in der Leber (Schummer et al. 2004). Auf welcher Höhe die Gefäße in Bezug auf die Rektumlänge bei der Katze zu finden sind, wird in der Literatur nicht festgelegt.

Bei der Aufnahme des Wirkstoffs über die A. rectalis medialis und caudalis wird der First-Pass-Effekt umgangen und somit die direkte Metabolisierung des Wirkstoffs Buprenorphin in der Leber verhindert.



**Abb. 1** Vereinfachte Skizzierung des venösen Abflusses im Rektum der Katze

## **7. Beurteilung des Verhaltens bei der Katze**

### **7.1 Beurteilung von Stress**

Kessler und Turner entwickelten ein Scoring-System, um das Stress-Level von Katzen in verschiedenen Behausungen zu evaluieren (Tab. 2). Das Scoring- System definiert dabei 5 Klassifikationen: 1 - entspannt (relaxed), 2 - aufmerksam (alert), 3 - beunruhigt, nervös (anxious), 4 - ängstlich (fearful) und 5 - angstvoll, furchtsam (terrified). Für die Beurteilung werden die Körper- und Schwanzhaltung, die Motoraktivität, der Gesichtsausdruck (anhand von Kopf- und Ohrenhaltung, Augen- und Pupillenöffnung sowie Bewegungen der Schnurrhaare) und die Vokalisation beurteilt (Kessler and Turner 1999) .











Eine entspannte Katze (Score 1) ist anhand des Scoring- Systems in lateraler oder sternaler Körperlage und der Schwanz liegt ruhig; bei aufmerksamen Tieren (Score2) bewegt er sich möglicherweise leicht. Der Kopf liegt bei entspannten Tieren auf dem Boden oder ist, wie auch bei aufmerksamen Tieren, aufgerichtet. Die Ohren sind normal gerichtet, teils aufgerichtet, die Augen sind geschlossen oder normal geöffnet und die Pupillen normal oder ggr. dilatiert. Die Schnurrhaare liegen normal lateral oder ggr. nach vorne gerichtet und die Tiere zeigen keine Vokalisation, lediglich ein leises Murmeln oder Miauen.

Bei ängstlichen Katzen (Score 3) liegt der hintere Körperteil näher am Boden und der Kopf ist an den Körper gepresst, die Ohren flattern möglicherweise und die Pupillen sind dilatiert. Zum Teil vokalisieren die Tiere leise.

Angstvolle Tiere (Score 4) zeigen ein so genanntes „Kauern auf den Boden“. Charakteristisch ist auch das gestäubte Fell. Der Kopf wird tief gehalten, die Ohren sind angelegt, die Augen sind weit offen und die Pupillen sind weit. Die Schnurrhaare zeigen nach lateral und die Tiere vokalisieren.

Score 5 beschreibt die höchste Stufe von Stress, dem ein Tier ausgesetzt ist: Die Tiere zeigen oft einen „Buckel“ und der Kopf wird tiefer als der Körper gehalten. Neben den angelegten Ohren, den weit geöffneten Augen und den dilatierten Pupillen sind die Schnurrhaare nach hinten gelegt und die Tiere vokalisieren laut.

**Tab. 2 Stress- Scoring System für Katzen, Kessler und Turner (1999)**

SCORE	1-Relaxed	2-Alert	3-Anxious	4-Fearful	5-Terrified
Body posture	<p><b>Body:</b> Lateral/sternal recumbency <b>Tail:</b> immobile</p> 	<p><b>Body:</b> sternal recumbency/ Sitting/ Standing, horizontal back <b>Tail:</b> May be slightly moving</p> 	<p><b>Body:</b> sternal recumbency/ Sitting/ Standing, body behind lower than in front <b>Tail:</b> May be twitching</p> 	<p><b>Body:</b> sternal recumbency/ Sitting/ Crouched wholebody near to the ground. Possibly shaking <b>Tail:</b> Close to the body/ Curled between hind limbs</p> 	<p><b>Body:</b> Crouched/ whole body near to the ground Crawling. Straight up and stiff. Shaking, raised hair on back <b>Tail:</b> Curled between hind limbs/ Tense vertically/ Raised hair on back</p> 
Motor Activity	Calm, quiet	Alert	Alert/ Cramped	Motionless/ Cramped/ Trying to escape	Motionless, Tense
Facial expression	<p><b>Head:</b> Up/lying over the ground <b>Ears:</b> Normal (Half-back or erected to front) <b>Eyes:</b> closed or half-opened <b>Pupils:</b> Normal <b>Whiskers:</b> Lateral (normal)</p> 	<p><b>Head:</b> Over the body <b>Ears:</b> Normal/Erected to front and forward on head <b>Eyes:</b> normally opened <b>Pupils:</b> normal/ partially dilated <b>Whiskers:</b> Lateral/forward</p> 	<p><b>Head:</b> Pressed to body <b>Ears:</b> Partially flattened <b>Eyes:</b> Opened (normal) /widely opened / pressed together <b>Pupils:</b> partially dilated <b>Whiskers:</b> Lateral/forward Rapid licking lips</p> 	<p><b>Head:</b> Near to the surface/ Motionless <b>Ears:</b> Partially fully flattened <b>Eyes:</b> Wide to fully opened/pressed together/ frowning <b>Pupils:</b> Dilated to fully dilated <b>Whiskers:</b> Lateral/ alternatively forward and back; Moving of the whisker pads</p> 	<p><b>Head:</b> Lower than the body/ Motionless <b>Ears:</b> Fully flattened back on head <b>Eyes:</b> Fully opened/frowning <b>Pupils:</b> Fully dilated <b>Whiskers:</b> Directed backwards. Whisker pads curled up, visible hooks</p> 
Vocalisations	None/purring	None/ Meow/ Murmurs	None/ Meow/ Plaintive meow ("Vowels")	Yowling/ Growling	Yowling/Growling



## 7.2 Beurteilung von Nebenwirkungen nach Opioidgabe

Doodnaught et al. (2017 a) entwickelten ein Scoring-System zur Klassifizierung von Nebenwirkungen nach Opioidgabe bei der Katze (Tab. 3). So wird für Score 0 eine normale Katze definiert, die ein ähnliches Verhalten zeigt, wie vor der Opioidgabe. Werden die Tiere ruhiger und zeigen Müdigkeit, wird dies als Score 1 klassifiziert. Die nächste Stufe beschreibt Anzeichen der Euphorie (Score 2). Hier zeigen die Tiere vermehrtes sich Reiben und Rollen sowie Kratzen mit den Vorderpfoten. Score 3 beschreibt einen Zustand, in dem die Tiere neben einer vermehrten Bewegung auch Unruhe und ggf. Vokalisation zeigen. Geht dieser Zustand schließlich mit Aggression, Rastlosigkeit, Angst und Desorientierung einher, wird dies als Score 4 bezeichnet (Doodnaught et al. 2017 a).

**Tab. 3 Beurteilung des Verhaltens von Katzen in Folge einer Opioidgabe modifiziert nach Doodnaught et al. (2017b)**

Score	Description
0	Normal cat behavior. Similar to before drug administration.
1	Signs of sedation. Commonly observed behavior changes include possible ventral tail curl, sleepiness, quietness, less responsive to human contact and purring.
2	Euphoria. Cats present specific behaviors such as rolling, playing with toys and invisible objects, purring, kneading with its forepaws and rubbing its head and body on the cage's door. The response to human contact is usually exaggerated. Some cats may meow. Friendly cat. Love-play bites.
3	Signs of agitation with increased locomotor activity. Behavior changes include staring, hyper-responsiveness, and vocalization but not accompanied by aggression or clear signs of fear and disorientation.
4	Dysphoria. A state of anxiety or restlessness usually accompanied by vocalization. Dysphoric behavior includes staring, agitation, and restless, pacing and sudden movements. Cats are hyper-responsive and become aggressive, fearful ("backing up into corners") and/or disoriented.

**III Publikation**

Das Paper “Pharmakokinetics of low-dose and high-dose buprenorphine in cats after rectal administration of different formulations” (Maike Schroers, Andrea Meyer-Lindenberg, Sven Reese, Britta Dobenecker and Korbinian Pieper) wurde am 8.10.2018 zur Publikation im Journal of Feline Medicine and Surgery akzeptiert. Es wurde am 14.11.2018 publiziert.

## Original Article



## Pharmacokinetics of low-dose and high-dose buprenorphine in cats after rectal administration of different formulations

Journal of Feline Medicine and Surgery  
1–6

© The Author(s) 2018

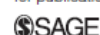
Article reuse guidelines:


sagepub.com/journals-permissions

DOI: 10.1177/1098612X18810933

journals.sagepub.com/home/jfms

This paper was handled and processed by the European Editorial Office (ISFM) for publication in JFMS



Maike Schroers<sup>1</sup> , Andrea Meyer-Lindenberg<sup>1</sup>, Sven Reese<sup>2</sup>, Britta Dobenecker<sup>2</sup> and Korbinian Pieper<sup>1</sup>

### Abstract

**Objectives** A prospective experimental study was performed in nine young healthy cats to investigate a pharmacokinetic profile and the clinical relevance of rectally administered buprenorphine. Rectal pH value was measured in all nine cats.

**Methods** Blood was collected 15, 30, 60, 90, 120, 240 and 480 mins and 24 h after the rectal administration of a suppository and a gel at doses between 0.02 mg/kg and 0.1 mg/kg buprenorphine to determine the plasma concentration of buprenorphine. Rectal pH was measured with the help of pH paper.

**Results** Upon pharmacokinetic non-compartment analysis of high-dose buprenorphine (0.1 mg/kg), average maximal plasma concentration was found to be 1.13 ng/ml, time to maximal plasma concentration was 45 mins and area under the plasma concentration–time curve was 94.19 ng\*min/ml, representing low but potential bioavailability. Mean residual time was 152.2 mins and the half-life was 92.6 mins. A wide range of plasma concentrations within the cohort was measured and two of the cats had to be excluded from statistical analysis owing to incomplete uptake. Vital parameters of all cats were considered to be normal but three of the cats showed mydriasis up to 8 h after application. After the administration of a low-dose suppository or a rectal gel (0.02 mg/kg) within pilot studies, no buprenorphine was detected in cat plasma. Rectal pH in all cats was between 7.7 and 8.

**Conclusion and relevance** The rectal application of buprenorphine at a dose of 0.1 mg/kg revealed a potential but weak uptake in cats. Regarding effective concentrations in previous pharmacokinetic investigations, rectal administration is currently not recommended for good provision of opioid analgesia in cats. Pharmacological investigations of formulation and galenics in order to improve the rectal bioavailability of buprenorphine remain to be clarified before further dose-finding and pharmacokinetic/pharmacodynamic studies are performed.

**Keywords:** Buprenorphine; rectal administration; plasma concentration; bioavailability

**Accepted:** 08 October 2018

### Introduction

As a potent opioid in human and veterinary medicine, buprenorphine is an established analgesic for dogs and cats.<sup>1–7</sup> In Germany, buprenorphine is licensed for intravenous (IV) or intramuscular (IM) application in dogs and cats.

As a lipophilic opioid with morphine-like effects, buprenorphine is attributed a partial affinity to the mu opioid receptor, responsible for analgesia, sedation, euphoria, miosis, bradycardia and respiratory depression, as well as an antagonistic affinity to the kappa receptor, which is accountable for analgesia, sedation, bradycardia and hypertonia.<sup>8,9</sup>

<sup>1</sup>Department of Small Animal Surgery, Faculty of Veterinary Medicine, Ludwig Maximilians University Munich, Munich, Germany

<sup>2</sup>Department of Veterinary Science, Faculty of Veterinary Medicine, Ludwig Maximilians University Munich, Munich, Germany

#### Corresponding author:

Maike Schroers DVM, Department of Small Animal Surgery, Faculty of Veterinary Medicine, Ludwig Maximilians University Munich, Veterinärstr 13, Munich 80539, Germany  
Email: maike.schroers@chir.vetmed.uni-muenchen.de

Apart from IV administration, several studies proved an excellent uptake of buprenorphine in cats at doses between 0.01 mg/kg and 0.12 mg/kg given IM.<sup>10,11</sup> Moreover, good uptake after oral transmucosal administration at doses between 0.01 and 0.12 mg/kg has been described in cats.<sup>12–14</sup> A weaker uptake has been described for the subcutaneous (SC) route at doses between 0.01 and 1.2 mg/kg,<sup>4,15–18</sup> the epidural route at a dose of 0.02 mg/kg<sup>19,20</sup> and following transdermal administration at a dose of 35 µg/h.<sup>21</sup>

In rats the bioavailability of buprenorphine has been experimentally determined after IV, SC, transdermal and epidural application; furthermore, rectal bioavailability was 54%.<sup>22</sup>

In human medicine rectal suppositories can be seen as a useful route of administration, especially in case of vomiting patients or those with dysphagia.<sup>23</sup> In addition, a decisive advantage lies within the avoidance of the first-pass effect, meaning there is no direct metabolism of the active substance in the liver via the portal vein.<sup>24</sup> Apart from established sublingual tablets of buprenorphine, a good uptake via suppositories has been recorded in humans.<sup>25,26</sup>

Unfortunately, there is still insufficient knowledge in the veterinary literature on the bioavailability of opioids after rectal administration. Available reports often describe different findings, influenced by distinctions within animal species, anatomical and physiological differences, as well as physical conditions.<sup>4</sup> To our knowledge, the bioavailability of buprenorphine after rectal application in cats has not been determined yet. Hence, the aim of the study was to test for a new route of recommended administration with a high bioavailability in cats. Even though the oral transmucosal administration also spares the patient an injection, it often requires sufficient fixation of the patient's head. Furthermore, the patient often swallows a part of orally administered medication, which consequently leads to a reduced uptake. The rectal route of administration is supposed to be less stressful than the oral transmucosal administration, less painful than an injection and thus connected to

an enormous reduction of stress for cats without a venous catheter, owners and veterinary surgeons.

As a high uptake of the opioid is an essential prerequisite to ensure efficient analgesia, the following study aimed to investigate the plasma concentration of buprenorphine in order to provide a pharmacokinetic profile, taking different doses and formulations into consideration.

## Materials and methods

### Animals

All procedures and protocols were conducted in accordance with the guidelines of the Protection of Animal Act. The study was also approved by the representative of the

Chair of Animal Welfare of the Faculty of Veterinary Medicine of the Ludwig Maximilians University, as well as the Government of Upper Bavaria (reference number 55.2-1-54-2532-174-2016). Six male and three female adult, dewormed and routinely vaccinated experimental cats were included in the study. Mean age was 2.3 years (range 2–4 years) and mean body weight was 4.3 kg (range 3.8–5.8 kg). Enrolled animals were considered to be healthy, based on history, clinical examination, complete blood cell count and selected serum parameters (creatinine, urea and alanine aminotransferase). During the study, all animals were clinically examined, focusing on general condition, mucous membrane colour, capillary refill time, respiratory and heart rate and possible side effects.

### Drug formulations

**The suppository** Each suppository consisted of Buprenadict Sublingual Tablets (Hexal), gelatin, purified water and glycerol 85%. Each suppository contained 0.1 mg (0.02 mg/kg); diameter was 0.5–0.7 cm and length was 3.2 cm.

**The rectal gels** The rectal gels consisted of buprenorphine hydrochloride (Temgesic vials 0.3 mg; Individor) and hydroxyethyl cellulose. Each low-dose tube contained 0.1 mg buprenorphine (0.02 mg/kg) dissolved in a volume of 0.17 ml. Each high-dose tube had a volume of 0.35 ml and contained 0.5 mg buprenorphine, meaning 0.1 mg/kg buprenorphine, taking mean animal weight into account (Figure 1).

### Drug administration

Within a pilot study low-dose suppositories (0.02 mg/kg) were administered to four cats. Four other cats received the same dose of buprenorphine (0.02 mg/kg) formulated in rectal gel as described above.

For the main study a dose of 0.1 mg/kg buprenorphine dissolved in rectal gel was administered to nine cats. A minimum washout period of 14 days between the pilot studies and of 56 days between pilot and main study was granted between treatments.

### Blood sampling

The protocol for blood sampling was kept constant for all phases of the study (pilot studies and main study): fur was clipped over the right and left cephalic veins, cleaned



**Figure 1** Rectal tube contained buprenorphine hydrochloride and hydroxyethyl cellulose



with water and disinfected. Before drug administration blood for baseline parameters was taken using a sterile 21 G cannula. Further blood samples were collected in heparin tubes from one of the cephalic veins 15, 30, 60, 90, 120, 240 and 480 mins and 24 h after rectal application. Sample volume was 1 ml for each time point.

#### Measurement of buprenorphine in plasma

All samples were centrifuged (Centrifuge Heraeus Sepatech) for 15 mins at 2937 g and plasma was stored in tubes at  $-20^{\circ}\text{C}$ . For the measurements, the samples were stored and sent on dry ice to TOXILAB (Laboratory for Toxicology and Drug analysis, Ludwigsburg, Germany), for liquid chromatography mass spectrometric analysis, as this method is considered to be an appropriate analysis for a pharmacokinetic profile of buprenorphine.<sup>27</sup>

Calibration standard and quality control had been established: after the addition of the deuterated standards buprenorphine-d4 and norbuprenorphine-D3 to calibration standard, quality control sample and plasma samples of the cats, protein precipitation was performed employing a solution of 70% methanol and 0.05 M zinc sulphate.

The examination was carried out with high-pressure liquid chromatography (pump: Shimadzu LC-20ADXR; autosampler: Shimadzu SIL-20ACXR; column: Agilent 4.6 × 5.0 Zorbax Eclipse × DB 1.8  $\mu$  C18; solvent mixture A: aqueous, 10 mmol/l ammonium acetate, pH 9.4; solvent mixture B: methanolic, 0.1% formic acid), as well as a tandem mass spectrometry (gadget: AB Sciex API 6500) following data analysis.

#### Biometric data analysis

A pharmacokinetic profile based on measured plasma concentrations of buprenorphine was established with the help of Softwaretool 'PKSolver 2.0', appropriate for pharmacokinetic non-compartment analysis.<sup>28</sup>

#### Measurement of the rectal pH

Rectal pH was measured in all nine cats with the help of pH paper that was placed rectally (1.5 cm depth) for 10 mins. Rectal pH values were determined based on the appropriate colour scale.

## Results

#### Pharmacokinetic profile

As a result of biometric data analysis of 0.1 mg/kg buprenorphine (Table 1), average maximal plasma concentration ( $C_{\text{max}}$ ) was 1.13 ng/ml (0.62–1.82 ng/ml) and average time to maximal plasma concentration ( $T_{\text{max}}$ ) was 45 mins (range 15–90 mins). The area under the plasma concentration–time curve ( $\text{AUC}_{24}$ ), representing rectal bioavailability, was 94.19 ng\*min/ml; the mean residual time (MRT) was 152.8 mins and the half-life ( $t_{1/2}$ ) was 92.58 mins. Data analysis demonstrated a great spread of plasma concentrations within the cohort. All plasma concentrations are presented in Figure 2.

**Table 1** Mean and median pharmacokinetic variables after 0.1 mg/kg rectal buprenorphine

Variable	Mean	Median
$C_{\text{max}}$ (ng/ml)	1.13	1.14
$T_{\text{max}}$ (mins)	45	52.5
$\text{AUC}_{24}$ (ng*min/ml)	94.19	103.37
MRT (mins)	152.8	130.99
Half-life (mins)	92.58	76.05

$C_{\text{max}}$  = maximum observed buprenorphine concentration value;  $T_{\text{max}}$  = time point at which  $C_{\text{max}}$  occurs; AUC = area under the plasma concentration–time curve; MRT = mean residence time of buprenorphine in the body

Pilot studies showed that no buprenorphine could be detected in cat plasma at a dose of 0.02 mg/kg, independently of suppository or rectal gel formulation.

#### Side effects

All vital parameters of the entire cohort were considered to be normal before, during and after the performance of the pilot studies, as well as the main study. Three of the animals showed mydriasis between 30 mins and 8 h after application of the high-dose rectal gel.

#### Handling

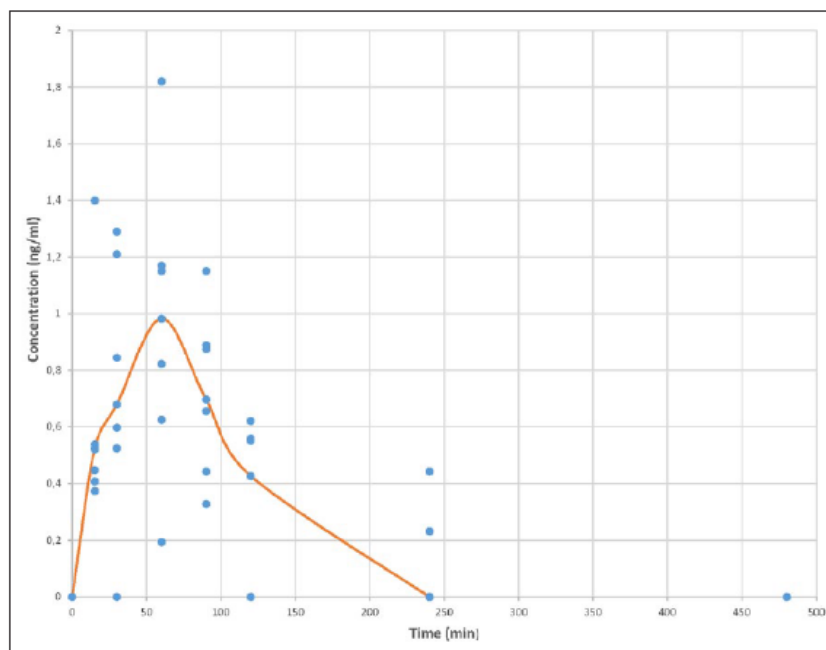
The application of the suppositories and the rectal tubes was performed easily and fast in seven animals, even though all animals had to be held by a second person in order to be fixated. In two cats an unknown amount of rectal gel was lost during the administration due to movement of the animal. They were excluded from statistical analysis as no buprenorphine was detected in their blood samples. None of the other cats showed signs of discomfort such as vocalisation or attempts to escape.

#### Rectal pH

Rectal pH was 8 in six cats and 7.7 in three cats.

## Discussion

With an  $\text{AUC}_{24}$  of 94.19 ng\*min/ml after rectal administration of 0.1 mg/kg buprenorphine gel, the current investigation demonstrated a weak rectal bioavailability of buprenorphine in cats. This value seems especially low when compared with the results of other studies: Robertson et al registered an  $\text{AUC}_{24}$  of 2429.9 ng\*min/ml after the oral transmucosal administration of 0.02 mg/kg buprenorphine in cats.<sup>3</sup> An MRT of 152.8 mins and a  $t_{1/2}$  of 92.58 mins in the present study reflects a fast offset of buprenorphine in plasma. However, following IV and oral transmucosal administration, Robertson et al measured a  $t_{1/2}$  of 368.3 mins and 242.7 mins.<sup>3</sup>  $C_{\text{max}}$  reached 1.8 ng/ml in the current investigation. In comparison, Robertson et al recorded a median  $C_{\text{max}}$  of 7.5 ng/ml



**Figure 2** Plasma concentration–time curve of all cats in the present investigation

(range 5.4–12 ng/ml) following oral transmucosal administration of 0.01 mg/kg.

Individual physiological conditions such as the pH value might have an influence on the uptake of buprenorphine, as is described in studies of oral transmucosal administration.<sup>12,13</sup> As a weak base with a pKa of 8.42,<sup>8</sup> buprenorphine is attributed to have a good uptake in the mouth of cats, where the pH value lies between 8 and 9.<sup>14</sup> The present investigation revealed a rectal pH between 7.7 and 8. Even though a lower pH would explain a lower uptake of buprenorphine, it is still questionable whether this small difference in rectal pH of oral compared with rectal mucosa explains the impaired rectal resorption of buprenorphine.

In order to determine the intrinsic activity of buprenorphine in rectal and peripheral tissue, an *ex vivo* investigation might be necessary. Watanabe et al compared several rectal formulations of buprenorphine prepared with water-soluble dietary fibres, xan-

than gum and locust bean gum in rabbits.<sup>29</sup> The authors described that absorption of buprenorphine was different depending on the formulation used. This is why we chose to test different drug vehicles – namely a suppository and a rectal gel – during our pilot studies. Investigations of formulation and galenics to improve the rectal uptake of buprenorphine, in cats remain to be clarified before further dose-finding and pharmacokinetic/pharmacodynamic studies are performed.

In addition, taking the anatomical aspect into consideration, the individual location of venous discharge via the cranial, medial and caudal rectal veins and its anastomoses might represent an important factor for good uptake. Rectal administration aims at avoiding direct metabolism of the active substance in the liver via the portal vein. The application of a rectal gel including a contrast medium could verify the venous discharge via the medial and caudal rectal veins with the help of appropriate imaging modalities.

As it was the primary aim of this study to evaluate whether, and to what extent, buprenorphine is taken up following rectal administration in feline patients, no pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling was performed in the current study. However, comparison of these values with the results of other studies reveals that measured plasma concentrations might not suffice for an analgesic effect: as mentioned previously,  $C_{max}$  in the present study did not exceed 1.8 ng/ml.

Robertson et al investigated the pharmacokinetics and pharmacodynamics after IV and oral transmucosal application of buprenorphine in six cats.<sup>3</sup> They estimated the analgesic effect by measuring thermal threshold, which was found to be a reliable way to test the analgesic effect of opioids.<sup>30</sup> An increased thermal threshold was measured at plasma concentrations between 1.41 and 4.15 ng/ml after IV application and between 1.26 and 8.26 ng/ml after oral administration.

Hedges et al described the maximal analgesic effect on the basis of thermal threshold at plasma concentrations between 3.9 and 8.2 ng/ml after oral administration in six cats.<sup>13</sup>

However, plasma concentrations and the analgesic effect of buprenorphine are not directly correlated. Trying to match a distinct plasma concentration of buprenorphine to a measurable analgesic effect seems difficult, as a delay between  $C_{max}$  and maximal analgesic effect has been described. The aetiology of the so-called 'hysteresis effect' has not yet been fully clarified. The authors discuss several theories in respect to the intrinsic activity of buprenorphine, slow blood-brain equilibration and influence on receptor affinity being responsible for the delayed effect.<sup>3</sup>

Concentrating on side effects, the phenomenon of euphoria and dysphoria and their distinction from decreased or increased comfort behaviour should be discussed. Robertson et al described euphoria, including rubbing and rolling, and only rare occasions of vomiting, nausea, dysphoria and hyperthermia.<sup>1,3</sup> Steagall et al also documented mydriasis and recorded euphoric rubbing, as well as kneading with the forepaws.<sup>31</sup> With regard to future dose-finding studies in cats, the wide spread of plasma concentrations within the current cohort is not to be underestimated in order to prevent an overdose in those cats in which the highest uptake of buprenorphine was recorded.

In the current study the cats were kept under constant surveillance of familiarised caretakers and samplers. Except for mydriasis, no side effects were observed.


Temperament, method of restraint and tolerance of rectal manipulation determine the practicability of rectal administration in cats. This route of administration subjectively seems to be less stressful than an IM or SC injection and comparable to the measurement of the rectal temperature. The application of a suppository may be preferential towards a rectal gel, under the premise of an adequate galenic formulation.

## Conclusions

The study represents a potential but weak uptake of buprenorphine in cat plasma after rectal application. At a dose of 0.1 mg/kg this route of administration provides low plasma concentrations of buprenorphine. Nonetheless, regarding effective concentrations in previous pharmacokinetic investigations, rectal administration is currently not recommended for good provision of opioid analgesia. Physiological and pharmacological factors, which might explain a weak bioavailability of rectally administered buprenorphine in cats, remain to be clarified in further studies before future dose-finding and pharmacokinetic/pharmacodynamic studies are performed.

**Conflict of interest** The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

**Funding** The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

**ORCID iD** Maike Schroers  <https://orcid.org/0000-0002-5537-1031>

## References

- 1 Robertson SA, Taylor PM, Lascelles BD, et al. **Changes in thermal threshold response in eight cats after administration of buprenorphine, butorphanol and morphine.** *Vet Rec* 2003; 153: 462–465.
- 2 Robertson SA and Taylor PM. **Pain management in cats – past, present and future. Part 2. Treatment of pain – clinical pharmacology.** *J Feline Med Surg* 2004; 6: 321–333.
- 3 Robertson SA, Lascelles BD, Taylor PM, et al. **PK-PD modeling of buprenorphine in cats: intravenous and oral transmucosal administration.** *J Vet Pharmacol Ther* 2005; 28: 453–460.
- 4 Steagall PV, Pelligand L, Giordano T, et al. **Pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling of intravenous, intramuscular and subcutaneous buprenorphine in conscious cats.** *Vet Anaesth Analg* 2013; 40: 83–95.
- 5 Taylor PM, Kirby JJ, Robinson C, et al. **A prospective multi-centre clinical trial to compare buprenorphine and butorphanol for postoperative analgesia in cats.** *J Feline Med Surg* 2010; 12: 247–255.
- 6 Warne LN, Beths T, Holm M, et al. **Evaluation of the peri-operative analgesic efficacy of buprenorphine, compared with butorphanol, in cats.** *J Am Vet Med Assoc* 2014; 245: 195–202.
- 7 Wright BD. **Clinical pain management techniques for cats.** *Clin Tech Small Anim Pract* 2002; 17: 151–157.
- 8 Arnould JF and Pinaud M. **Pharmacology of buprenorphine.** *Ann Fr Anesth Reanim* 1991; 10: 559–564.
- 9 Lutfy K and Cowan A. **Buprenorphine: a unique drug with complex pharmacology.** *Curr Neuropharmacol* 2004; 2: 395–402.
- 10 Johnson JA, Robertson SA and Pypendop BH. **Antinociceptive effects of butorphanol, buprenorphine, or both, administered intramuscularly in cats.** *Am J Vet Res* 2007; 68: 699–703.
- 11 Stanway GW, Taylor PM and Brodbelt DC. **A preliminary investigation comparing pre-operative morphine and buprenorphine for postoperative analgesia and sedation in cats.** *Vet Anaesth Analg* 2002; 29: 29–35.
- 12 Bortolami E, Slingsby L and Love EJ. **Comparison of two formulations of buprenorphine in cats administered by the oral transmucosal route.** *J Feline Med Surg* 2012; 14: 534–539.
- 13 Hedges AR, Pypendop BH, Shilo-Benjamini Y, et al. **Pharmacokinetics of buprenorphine following intravenous and buccal administration in cats, and effects on thermal threshold.** *J Vet Pharmacol Ther* 2014; 37: 252–259.
- 14 Robertson SA, Taylor PM and Sear JW. **Systemic uptake of buprenorphine by cats after oral mucosal administration.** *Vet Rec* 2003; 152: 675–678.



- 15 Doodnaught GM, Monteiro BP, Benito J, et al. **Pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling after subcutaneous, intravenous and buccal administration of a high-concentration formulation of buprenorphine in conscious cats.** *PLoS One* 2017; 12: e0176443. DOI: 10.1371/journal.pone.0176443.
- 16 Sramek MK, Haas MC, Coleman GD, et al. **The safety of high-dose buprenorphine administered subcutaneously in cats.** *J Vet Pharmacol Ther* 2015; 38: 434–442.
- 17 Steagall PV, Carnicelli P, Taylor PM, et al. **Effects of subcutaneous methadone, morphine, buprenorphine or saline on thermal and pressure thresholds in cats.** *J Vet Pharmacol Ther* 2006; 29: 531–537.
- 18 Taylor PM, Luangdilok CH and Sear JW. **Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of high doses of buprenorphine delivered via high-concentration formulations in cats.** *J Feline Med Surg* 2016; 18: 290–302.
- 19 Duke-Novakovski T, Clark CR, Ambros B, et al. **Plasma concentrations of buprenorphine after epidural administration in conscious cats.** *Res Vet Sci* 2011; 90: 480–483.
- 20 Steagall PV, Millette V, Mantovani FB, et al. **Antinociceptive effects of epidural buprenorphine or medetomidine, or the combination, in conscious cats.** *J Vet Pharmacol Ther* 2009; 32: 477–484.
- 21 Murrell JC, Robertson SA, Taylor PM, et al. **Use of a transdermal matrix patch of buprenorphine in cats: preliminary pharmacokinetic and pharmacodynamic data.** *Vet Rec* 2007; 160: 578–583.
- 22 Brewster D, Humphrey MJ and McLeavy MA. **The systemic bioavailability of buprenorphine by various routes of administration.** *J Pharm Pharmacol* 1981; 33: 500–506.
- 23 De Boer AG, Moolenaar F, De Leede LG, et al. **Rectal drug administration: clinical pharmacokinetic considerations.** *Clin Pharmacokinet* 1982; 7: 285–311.
- 24 Choonara IA. **Giving drugs per rectum for systemic effect.** *Arch Dis Child* 1987; 62: 771–772.
- 25 Lim SCB, Schug S and Krishnarajah J. **The pharmacokinetics and local tolerability of a novel sublingual formulation of buprenorphine.** *Pain Med.* Epub ahead of print 3 January 2018. DOI: 10.1093/pm/pnx321.
- 26 Akatsuka M, Tanaka M, Otsuka M, et al. **The relief of postoperative pain by suppositories of buprenorphine or NSAID [in Japanese].** *Masui* 1996; 45: 298–303.
- 27 Yue H, Borenstein MR, Jansen SA, et al. **Liquid chromatography-mass spectrometric analysis of buprenorphine and its N-dealkylated metabolite norbuprenorphine in rat brain tissue and plasma.** *J Pharmacol Toxicol Methods* 2005; 52: 314–322.
- 28 Zhang Y, Huo M, Zhou J, et al. **PKSolver: an add-in program for pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis in Microsoft Excel.** *Comput Methods Programs Biomed* 2010; 99: 306–314.
- 29 Watanabe K, Yakou S, Takayama K, et al. **Rectal absorption and mucosal irritation of rectal gels containing buprenorphine hydrochloride prepared with water-soluble dietary fibers, xanthan gum and locust bean gum.** *J Control Release* 1996; 38: 29–37.
- 30 Dixon MJ, Robertson SA and Taylor PM. **A thermal threshold testing device for evaluation of analgesics in cats.** *Res Vet Sci* 2002; 72: 205–210.
- 31 Steagall PV, Mantovani FB, Taylor PM, et al. **Dose-related antinociceptive effects of intravenous buprenorphine in cats.** *Vet J* 2009; 182: 203–209.





## **IV Diskussion**

In der vorliegenden Arbeit sollte die Pharmakokinetik des Opioids Buprenorphin nach rektaler Applikation bei Katzen untersucht werden. Die in-vivo Studie beinhaltete dabei die rektale Applikation verschiedener Formulierungen und Dosierungen an Buprenorphin. Im Zuge dessen wurden in dem entsprechenden Vor- bzw. Hauptversuch zu jeweils fest gelegten Zeitpunkten nach der rektalen Applikation die Plasmakonzentrationen von Buprenorphin bestimmt. Zudem wurde der rektale pH Wert der Katzen unabhängig von der Opioidgabe gemessen. Ziel der Studie war es, die Relevanz der rektalen Applikation von Buprenorphin in Bezug auf einen neuartigen Applikationsweg, der dem Tier möglicherweise eine Injektion oder eine orale Zwangseingabe erspart, beurteilen zu können.

Die Ergebnisse können mit bisherigen Buprenorphin-Studien, die bei Katzen zur Untersuchung der i.v., i.m., oral transmukosalen, epiduralen und transdermalen Applikation durchgeführt wurden, verglichen werden.

### **1. Pharmakokinetik und -dynamik**

Die  $AUC_{24}$ , die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve, lag in der vorliegenden Studie nach rektaler Applikation von 0,1 mg/kg Buprenorphin bei durchschnittlich 92,19 ng\*min/ml. Im Vergleich dazu konnten Robertson et al. (2005) nach i.v. Applikation von lediglich 0,02 mg/kg Buprenorphin bei 6 Katzen eine durchschnittliche  $AUC_{24}$  von 2422,9 ng\*min/ml verzeichnen. Für die orale transmukosale Applikation (0,02 mg/kg), die in derselben Studie ebenfalls getestet wurde, wurde eine  $AUC_{24}$  von 1923,3 ng\*min/ml ermittelt.

Auch die MRT, die die mittlere Verweildauer des Wirkstoffs im Körper darstellt, und die durchschnittliche Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) waren mit 152,8 min und 92 min vergleichsweise sehr kurz. So lag die MRT nach i.v. bzw. oral transmukosaler Applikation von lediglich 0,01 mg/kg bei 417,6 min bzw. 409,1 min (Taylor et al. 2001). Nach i.v. Gabe von 0,02 mg/kg lag sie in der Studie von Hedges et al. (2014) bei 340 min.

Die maximale Plasmakonzentration  $C_{\max}$  in der vorliegenden Studie stellte mit 1,3 ng/ml eine messbare, jedoch geringe Wirkstoffaufnahme dar. So lag die  $C_{\max}$  nach oral transmukosaler Gabe von 0,01mg/kg bei 7,5 ng/ml (Robertson et al. 2003) und von 0,02 ng/ml bei 12,5 ng/ml (Robertson et al. 2005).

Die Kombination aus einer deutlich niedrigeren AUC, MRT und  $t_{1/2}$  sowie niedrigen Maximalkonzentrationen von Buprenorphin im Blut macht deutlich, dass die rektale Applikation von Buprenorphin in der vorliegenden Untersuchung mit einer schlechten Wirkstoffaufnahme in Katzen verbunden ist.

Im Vergleich der verschiedenen Studien ist zu beachten, dass aufgrund der unterschiedlichen Nachweismethoden (RIA und LC-MS) geringe Unterschiede in Hinblick auf die Plasmakonzentrationen denkbar sind. Dennoch sind beide Messmethoden für die Bestimmung von Buprenorphin in Plasma etabliert. Für die eigene Untersuchung konnte ein Labor gefunden werden, dass eine Bestimmung von Buprenorphin in Katzenplasma mittels HPLC-MS ermöglicht.

Im Allgemeinen eignet sich arterielles Blut am ehesten zur Untersuchung der Pharmakokinetik eines Wirkstoffes. Hedges et al. (2014 b) stellten Pharmakokinetik-Profile für die i.v. und orale transmukosale Applikation von Buprenorphin (0,02 mg/kg) in 6 Katzen auf. Dabei stand insbesondere die Blutentnahme an unterschiedlichen Gefäßen im Fokus. Unterschiede zwischen den Buprenorphin-Konzentrationen im Plasma aus der A. carotis und einer peripheren Vene (hier die V. saphena medialis) wiesen nach i.v. und oral transmukosaler Applikation keine Unterschiede auf. Auch in der eigenen Studie wurde die Blutentnahme einer peripheren Vene (hier V.cephalica) zur Bestimmung der Plasmakonzentrationen von Buprenorphin bei 9 Katzen im Rahmen eines Tierversuchsantrags von der Regierung von Oberbayern genehmigt.

Im Rahmen der vorliegenden Studie sollte zunächst die Pharmakokinetik anhand von Plasmakonzentrationen nach rektaler Applikation bestimmt werden. Die Untersuchung der analgetischen Wirkung, die Pharmakodynamik, wurde aus ethischen Gründen zunächst nicht untersucht, da über die rektale Applikation von Buprenorphin bisher keine Daten für den Hund oder die Katze vorlagen.

In Studien über die i.v., i.m., oral transmukosale, epidurale und transdermale Applikation von Buprenorphin bei Katzen wurde zum Teil neben der Pharmakokinetik auch die analgetische Wirkung getestet. Die Messung der thermalen Reizschwelle ist dabei eine Methode, die zur Untersuchung der Analgesie als valide erachtet wird (Dixon et al. 2002). In der zugänglichen Literatur finden sich keine Angaben zu therapeutischen Plasmakonzentration für Buprenorphin, die erreicht werden muss, um einen analgetischen Effekt zu garantieren. Das bedeutet, dass für jeden Applikationsweg der analgetische Effekt individuell untersucht werden muss. Dennoch lässt sich allgemein die Verhältnismäßigkeit der Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit über die rektale Gabe mit bisherigen Pharmakokinetik-Pharmakodynamik-Studien über Buprenorphin bei Katzen vergleichen.

Die  $C_{\max}$  lag in der vorliegenden Studie bei 1,8 ng/ml. Robertson et al. (2005) ermittelten nach i.v. Gabe von 0,02 mg/kg bei 6 Katzen den analgetischen Effekt anhand einer erhöhten Wärmereizschwelle. Diese konnte bei Plasmakonzentrationen von Buprenorphin zwischen 1,41 und 4,15 ng/ml gemessen werden. Nach oraler transmukosaler Gabe (Dosierung 0,02 mg/kg) in der gleichen Studie betragen die Plasmakonzentrationen bei erhöhter Wärmereizschwelle zwischen 1,26 und 8,26 ng/ml.

Hedges et al. (2014a) beschrieben einen maximalen, analgetischen Effekt von Buprenorphin (0,02 mg/kg) bei Katzen ebenfalls anhand der thermalen Reizschwelle. Dieser lag nach i.v. Gabe bei Plasmakonzentrationen zwischen 5,4 und 11,4 ng/ml und nach oral transmukosaler Gabe zwischen 3,9 und 8,2 ng/ml.

Nach transdermaler Applikation (35  $\mu\text{g/h}$ ) lag die durchschnittlich  $C_{\max}$  bei 10 ng/ml, wobei kein direkter Zusammenhang zwischen Plasmakonzentration und analgetischem Effekt erfasst werden konnte (Murrell et al. 2007).

In der vorliegenden Arbeit sind die gemessenen Konzentrationen daher insgesamt als sehr niedrig einzustufen. Das Potenzial für eine analgetische Wirkung ist sehr gering.

In der eigenen Studie lag die Zeit bis zur Messung der maximalen Plasmakonzentration von Buprenorphin im Blut ( $t_{\max}$ ) bei 45 min. Sie war somit länger als in den Studien über die orale transmukosale Applikation. Hier lag die  $t_{\max}$  bei 15 min (Taylor et al. 2001) bzw. 30 min (Robertson et al. 2005).

Die langsame Verteilung in der Biophase aufgrund von chemischen und physikalischen Eigenschaften von Buprenorphin sowie eine langsame Rezeptorbindung (Yassen et al. 2008) wurden in der Literatur tierartlich übergreifend bereits umfassend diskutiert.

Dabei berichten Autoren, dass ein geringer Konzentrationsgradient in der Biophase eine Bindung an die Rezeptoren im Zentralnervensystem nicht erlaubt. Der nach i.v. und i.m. Gabe vergleichsweise hohe Konzentrationsgradient vom Plasma in die Biophase sorgt hingegen, laut den Autoren, für einen schnelleren Wirkeintritt (Steagall et al. 2013).

Robertson et al. (2005) untersuchten den verzögerten analgetischen Effekt nach Anstieg der Plasmakonzentration. Der beschriebene „Hysterese- Effekt“ ist ein oft beschriebenes Phänomen in der Literatur, dessen Ätiologie noch nicht vollständig geklärt ist. Hier werden verschiedene Theorien in Hinblick auf die langsame Überwindung der Blut-Hirn-Schranke und Einflussfaktoren der Rezeptoraffinität (Frey and Löscher 2016) für den verzögerte Effekt des Wirkstoffs verantwortlich gemacht und diskutiert (Robertson et al. 2005).

Die Dosis wird in der Literatur ebenfalls kritisch diskutiert; bereits diverse Autoren beschrieben einen „ceiling effect“, den sogenannten Sättigungseffekt, der keine vermehrte Analgesie bei Erhöhung der Dosis bedeuten würde (Cowan et al. 1977, Lutfy and Cowan 2004)

In der der eigenen Studie über die rektale Applikation konnten zunächst bei einer Dosierung von 0,02 mg/kg keine Plasmakonzentrationen von Buprenorphin gemessen werden. Die Dosiserhöhung um das 5-fache ergab eine sehr geringe Wirkstoffaufnahme von Buprenorphin über die rektale Schleimhaut bei Katzen. Aufgrund der enormen Streuung innerhalb der Kohorte wurde von einer weiteren Dosiserhöhung abgesehen. Dieser sollten zunächst Untersuchungen zur Verbesserung der Resorption von Buprenorphin über die rektale Schleimhaut vorrausgehen, um eine sinnvolle In-vivo-Folgestudie planen zu können.

## 2. Pharmakologie und Biotechnologie

Das Rektum von Fleischfressern wird von den cranialen, medialen und caudalen Ästen der A. rectalis versorgt, wobei die die cranialen venösen Abflüsse in das Pfortadersystem führen. Die medialen und caudalen venösen Abflüsse münden in die V. cava caudalis und umgehen somit die Leber (König and Liebich 2014). Jedoch lassen die bereits bekannten anatomischen Beschreibungen individuelle Unterschiede bezüglich Rektumlänge sowie Anastomosen zwischen den A. cranialis, medialis und caudalis offen. Ziel der rektalen Applikation ist es, dass der Wirkstoff über die medialen und caudalen Gefäße aufgenommen wird und die direkte Metabolisierung in der Leber zu verhindern. Dennoch wurde für Buprenorphin eine schlechte Wirkstoffaufnahme über die rektale Schleimhaut gemessen.

In einer experimentellen Studie konnte die Applikation eines mit Kontrastmittel angereicherten Rektalgels mit Hilfe von entsprechenden bildgebenden Verfahren die Aufnahme des Wirkstoffs über die V. rectalis medialis und caudalis möglicherweise verifizieren.

Über die Aufnahme von Opioiden über die rektale Schleimhaut bei der Katze liegen bisher keine Studien vor. Jedoch wurde die Resorption von Buprenorphin über die orale Schleimhaut bei Katzen untersucht (Robertson et al. 2003 a). Im Fokus der Untersuchungen lag dabei auch die Rolle des oralen pH-Wertes. So wurde in Studien über die orale transmukosale Aufnahme von Buprenorphin auch das orale Milieu diskutiert. Buprenorphin ist eine schwache Base (Arnould and Pinaud 1991); ein pH-Wert von 8-9 in der oralen transmukosalen Schleimhaut repräsentiert dementsprechend ein optimales Milieu (Robertson et al. 2003 b). Das rektale Milieu kann durch besondere Fütterungsweisen sowie Stoffwechsel- oder gastrointestinale Erkrankungen angesäuert werden. In der vorliegenden Untersuchung lag der pH-Wert rektal zwischen 7,7 und 8; er sollte daher als Einflussfaktor für die Absorption von Buprenorphin in Betracht gezogen werden. Bei den Tieren, bei denen der pH-Wert mit 7,7 etwas niedriger lag, wurden jedoch durchschnittliche Ergebnisse im Hauptversuch gemessen. Daher hatte der pH-Wert vermutlich nur einen geringen Einfluss auf die Ergebnisse.

Die Formulierung eines buprenorphinhaltigen Rektalgels sowie die Wirkstoffaufnahme über die rektale Schleimhaut lassen Gründe für eine eingeschränkte Wirkstoffaufnahme von Buprenorphin offen.

In der vorliegenden Arbeit wurde für das Zäpfchen im Vorversuch Hartwachs als alleiniger Trägerstoff verwendet. Das Rektalgel im Hauptversuch bestand lediglich aus dem Wirkstoff, der mit Hydroxyethyl-Cellulose angedickt wurde. Für beide Rezepturen ergeben sich in der zugänglichen Literatur keine Hinweise, die eine eingeschränkte, rektale Wirkstoffaufnahme erklären.

Im Rahmen einer Ex-vivo-Studie sollte eine mögliche Metabolisierung von Buprenorphin in der rektalen Darmschleimhaut bei Katzen untersucht werden. Studien über die rektale Bioverfügbarkeit von Buprenorphin bei Hunden oder Katzen existieren dazu bisher nicht.

Jedoch wurde die rektale Gabe von Tramadol bei 6 Hunden untersucht (Giorgi et al. 2009). Das Analgetikum Tramadol ist ebenfalls ein lipophiler Wirkstoff aus der Gruppe der Opioide, der an den  $\mu$ -,  $\kappa$ - und  $\sigma$ -Rezeptoren als Agonist wirkt. Es handelt sich um ein Prodrug. Das bedeutet, dass der Wirkstoff in seiner inaktiven Form vorliegt und durch Metabolisierung in seine aktive Form umgewandelt wird. Tramadol wird von dem Enzym Cytochrom P450 zu seinen aktiven Metaboliten umgewandelt (Miotto et al. 2017). Dieses Enzym wurde bereits im Rahmen von In-vitro- Untersuchungen an Leber-Mikrosomen von Hunden nachgewiesen (Perez Jimenez et al. 2018).

Miotti et al. 2017 konnten nach rektaler Gabe von Tramadol in Hunden die Plasmakonzentrationen der aktiven Metaboliten (O-desmethyl-tramadol (M1), N-desmethyl-tramadol (M2) und N,O-didesmethyl-tramadol (M5)) messen und daraus auf eine gute rektale Bioverfügbarkeit von Tramadol bei Hunden schließen.

Im Gegensatz zu Tramadol, handelt es sich bei Buprenorphin nicht um ein Prodrug. Buprenorphin selbst ist der aktive Wirkstoff, der im Rahmen der Metabolisierung zu seinem inaktiven Metaboliten umgewandelt wird. Für die Metabolisierung werden jedoch neben der UDP-Glucuronyltransferase ebenfalls die Cytochrome P450 diskutiert. In der Literatur finden sich hierzu Studien über die Metabolisierung von Buprenorphin der Dünndarmwand der Ratte (Rance and Shillingford 1977). Joshi et

al. (2017) konnten mit Hilfe von pflanzlichen Adjuvantien, denen eine Hemmung dieser Enzyme nachgewiesen worden war, die Metabolisierung von Buprenorphin in der Dünndarmwand der Ratte verringern. Bestandteile der Rezeptur waren u.a. Eugenol, Isoeugenol und Resveratrol.

In Bezug auf die Rezeptur eines Rektalgels könnten derartige Adjuvantien möglicherweise auch die rektale Bioverfügbarkeit bei Katzen verbessern.



### 3. Verträglichkeit der rektalen Applikation

Um die Bewertung des Allgemeinbefindens der Tiere in der vorliegenden Arbeit nach Gabe des Zäpfchens bzw. Rektalgels so genau wie möglich zu halten, standen die Tiere unter permanenter Aufsicht von Pflegepersonal und Probennehmern. Es erfolgte dabei eine genaue und regelmäßige Dokumentation der Vitalparameter und der Nebenwirkungen.

Robertson et al. (2003b) untersuchten die orale transmukosale Gabe von 0,01 mg/kg Buprenorphin in 6 Katzen, wobei hier die durchschnittlichen  $C_{\max}$  bei 7,5 ng/ml lag. Die Tiere wurden nach Applikation insgesamt ruhig und einige Tiere zeigten vermehrtes Reiben, Rollen und Kratzen mit den Vorderpfoten. Dies wurde als milde Anzeichen von Euphorie interpretiert. Gleiches berichteten Robertson et al. (2005) nach i.v. und oral transmukosaler Gabe von 0,02 mg/kg Buprenorphin in 6 Katzen. Hier wurden  $C_{\max}$  von 12,5 ng/ml gemessen. Wann genau diese Nebenwirkungen auftraten, geht aus der Studie nicht hervor.

Die Tiere konnten in der vorliegenden Studien in ihrer gewohnten Umgebung verbleiben. Die Beurteilung, in wieweit sich das Verhalten der Tiere während des Versuchs verändert, war dadurch in Zusammenarbeit mit dem den Tieren vertrauten Pflegepersonal möglich. Als adulte, gesunde Tiere stellten sie eine gut vergleichbare Kohorte dar. Die Tiere zeigten keine Veränderungen der Vitalparameter, keinen Juckreiz und keine Verhaltensauffälligkeiten, die als Euphorie oder Dysphorie und Aggression zu interpretieren gewesen wären. Auch zeigten die Tiere keine Anzeichen von vermehrter Müdigkeit. Bei zwei der Tiere konnte beidseitig eine Mydriasis beobachtet werden, die auf Stress zurückzuführen ist oder als Nebenwirkung der Opioidgabe gesehen werden kann. Anhand des Scoring-Systems nach Doodnaught et al. (2017) wurde das Verhalten somit als „Score 0-normales Verhalten der Katze gewertet.

#### **4. Praktikabilität der rektalen Applikation**

Bei der rektalen Applikation in der vorliegenden Studie lagen die Volumina der Rektalgele zwischen 0,17 ml und 0,35 ml. Die Tuben wurden mit Hilfe einer kleinen Applikatorspitze in das Rektum der Katzen eingeführt und zügig ausgedrückt. Dennoch ging bei zwei Tieren eine geringe Menge an Gel verloren. Daher können Zäpfchen aus Hartwachs in Hinblick auf die Praktikabilität und die vollständige Verabreichung eine gute Alternative zu dem Rektalgel darstellen, sofern dies mit der Galenik vereinbar ist. Sie konnten im Rahmen des Vorversuchs schnell und vollständig bei allen Katzen eingeführt werden.

Anhand des etablierten Scoring-Systems von Kessler und Turner (1999) konnten 7 der Tiere während der Applikation des Rektalgels als aufmerksam und zwei der Tiere, die Fluchtversuche zeigten, als ängstlich eingestuft werden. Die physiologische Körperhaltung der Tiere während der Applikation war jedoch nur eingeschränkt zu beurteilen, da die Tiere von einer Pflegeperson fixiert wurden. Individuelle Sensibilität der Tiere bei rektaler Manipulation, die Agilität der Tiere und die Fixation der Tiere bei Applikation beeinflussen die Komfortabilität der rektalen Applikation.

Bortolami et al. (2012) untersuchten die Praktikabilität der oral transmukosalen Applikation von Buprenorphin bei Katzen. Dazu verglichen sie die orale transmucosale Verabreichung von zwei buprenorphinhalte Formulierungen mit der einer Glukoselösung. Zur Evaluierung diente ein 4-stufiges Scoring System, bei dem zwischen „Sehr leicht, „leicht“, „schwer „und „sehr schwer“ differenziert werden kann (Tab.4).

**Tab. 4 Scoring der oral transmukosalen Applikation bei Katzen nach Bortolami et al. (2012)**

Scores	Classification	Descriptors
1	Very easy	No resistance to administration
2	Easy	Some resistance, eg head turning
3	Difficult	A lot of resistance but successful at first attempt
4	Very difficult	Multiple attempts to successfully administer

Die Formulierung wurde dazu mit Hilfe einer Spritze in die Backenhöhle gespritzt. Es zeigte sich, dass die Applikation der Glukoselösung einen durchschnittlichen Score von 2,0 erreichte. Die orale transmukosale Applikation der buprenorphinhaltigen Formulierung wurde hingegen durchschnittlich mit 2,6 bewertet. Dies zeigt, dass sich die letztere Applikation bei einigen Tieren erschwert darstellen kann.

Die i.v. Applikation bedarf des Legens eines Venenverweilkatheters, was mit einer vermehrten Fixation der Tiere und einem Nadelstich verbunden ist. Die Fixation erzeugt psychischen Stress, der Nadelstich sorgt für physischen Schmerz. Zudem muss die Applikation von geschultem Fachpersonal durchgeführt werden.

Der i.m. Applikation ist ebenfalls mit einer kurzen Injektion, die etwas schmerzhafter ist, als die s.c. Applikation. Beide Applikationswege müssen von geschultem Fachperson durchgeführt werden.

In Hinblick auf die Praktikabilität und Schmerzhaftigkeit erscheint die transdermale Applikation ohne signifikante Schmerzen einherzugehen, wobei diese mit Hautirritationen einhergehen kann (Murrell et al. 2007). Aufgrund einer schlechten bzw. unregelmäßigen Wirkstoffaufnahme wurde diese bisher nicht praxisrelevant.

## **5. Ausblick**

In der vorliegenden Arbeit wurde eine geringe Wirkstoffaufnahme von Buprenorphin in Katzen nach rektaler Applikation eines Zäpfchens (0,02 mg/kg) bzw. eines Rektalgels (0,02 mg/kg und 0,1 mg/kg) gemessen.

Aufgrund der hohen Streuung innerhalb der Kohorte stellt eine weitere Dosiserhöhung in Anbetracht des jetzigen Wissensstandes keine sinnvolle Folgeuntersuchung dar. Zunächst sollten Ex-vivo-Studien zur Klärung der Aufnahme von Buprenorphin über die rektale Schleimhaut bei Katzen erfolgen. Zudem könnten Untersuchungen zur Verbesserung der Formulierung in Betracht gezogen werden, um eine zuverlässige und gleichmäßige Wirkstoffaufnahme innerhalb der Kohorte zu erzielen. Anschließend würde eine Pharmakokinetik-Pharmakodynamik-Studie folgen. Sollte diese erfolgreich sein, könnte die rektale Applikation von Buprenorphin bei Katzen zukünftig einen neuen Applikationsweg darstellen, der dem Tier eine Injektion bzw. eine orale Zwangseingabe erspart und der mit einer erheblichen Stressreduktion für das Tier und den behandelnden Tierarzt einhergeht.



## V ZUSAMMENFASSUNG

Das Opioid Buprenorphin stellt in der Anästhesiologie bei Hund und Katze ein wichtiges Analgetikum dar. In Deutschland ist Buprenorphin für die intravenöse (i.v.) und intramuskuläre (i.m.) Applikation zugelassen. Eine orale transmukosale Wirkstoffaufnahme wurde ebenfalls nachgewiesen; die rektale Applikation von Buprenorphin bei der Katze wurde bisher nicht erforscht. Ziel der Studie war es daher, die Pharmakokinetik von Buprenorphin nach rektaler Gabe zu untersuchen, um dem Tier möglicherweise zukünftig eine Injektion oder eine orale Zwangseingabe zu ersparen.

In der vorliegenden Arbeit handelte sich um eine prospektive In-vivo-Studie, die 9 gesunde, adulte Versuchskatzen inkludierte. Im Rahmen des Vorversuchs wurden niedrig-dosierte Zäpfchen und Rektalgele (0,02 mg/kg) und im Hauptversuch hoch-dosierte Rektalgele (0,1 mg/kg) verabreicht. Die Plasmakonzentrationen von Buprenorphin wurden zu jeweils fest gelegten Zeitpunkten nach der rektalen Applikation mittels Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie-Massenspektrometrie (HPLC-MS) bestimmt.

In einem Nachversuch wurde außerdem der rektale pH-Wert der Tiere mittels pH-Indikatorpapier gemessen.

Nach Verabreichung von niedrig dosierten Zäpfchen sowie Rektalgelen (jeweils 0,02 mg/kg) im Vorversuch konnten keine Plasmakonzentrationen von Buprenorphin gemessen werden.

Die niedrigen Plasmakonzentrationen von Buprenorphin nach rektaler Applikation von 0,1 mg/kg in Form eines Rektalgels weisen auf eine geringe Wirkstoffaufnahme von Buprenorphin über die rektale Schleimhaut hin. Zwei der Tiere mussten von der Studie ausgeschlossen werden, da der Wirkstoff nicht vollständig appliziert werden konnte.

Die maximale Plasmakonzentration ( $C_{\max}$ ) lag durchschnittlich bei 1,13 ng/ml und die Zeit zur maximalen Plasmakonzentration ( $t_{\max}$ ) betrug 45 min. Die Fläche unterhalb der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve ( $AUC_{24}$ ) lag bei 94,18 ng\*min/ml, die mittlere Verweilzeit (MRT) bei 152,2 min und die Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) bei 92,6

min. Die Plasmakonzentrationen wiesen eine hohe Streuung innerhalb der Kohorte auf. Der rektale pH-Wert betrug bei allen Katzen zwischen 7,7 und 8. Er stellt damit einen adäquaten pH-Wert für die rektale Wirkstoffaufnahme dar.

**VI SUMMARY**

Buprenorphine is an opioid that is routinely used for pain management in dogs and cats. In Germany, buprenorphine is licensed for intravenous (i.v.) and intramuscular (i.m.) application in cats. Furthermore, active substance of buprenorphine is absorbed via the oral mucosa in cats. The pharmacokinetics of buprenorphine after rectal administration have not been investigated yet in cats. The goal of the study was to investigate pharmacokinetics after rectal administration in cats as an alternative to injection or oral transmucosal administration.

This prospective, experimental in-vivo-study included 9 healthy, adult, experimental cats. Low-dose buprenorphine suppositories and rectal tubes (0.02 mg/kg) were administered within a preliminary study followed by high-dose rectal tubes (0.1 mg/kg) within the main study. Blood samples were collected according to a fixed schedule. Plasma concentrations of buprenorphine were determined using High-Pressure-Liquid-Chromatography-Mass-Spectrometry (HPLC-MS). Rectal pH was measured using pH indicator paper.

After the rectal application of a low-dosed rectal gel and a suppository (0.02 mg/kg), plasma concentrations were below the limit of detection.

Plasma concentrations after the administration of 0.1 mg/kg buprenorphine were indicative for a low uptake of buprenorphine via the rectal mucosa. Two of the cats had to be excluded from statistical analysis due to an incomplete administration. The average maximal plasma concentration ( $C_{max}$ ) was 1.13 ng/ml, time to maximal plasma concentration ( $t_{max}$ ) was 45 min and the area under the plasma concentration-time curve ( $AUC_{24}$ ) was 94.19 ng\*min/ml. Mean residual time (MRT) was 152.2 min and half-life ( $t_{1/2}$ ) was 92.6 min. A wide range of plasma concentrations was observed within the cohort. The rectal pH between 7.7 and 8 was indicative for an adequate uptake of buprenorphine via the rectal mucosa in all cats.



**VII LITERATURVERZEICHNIS**

**Abbo LA, Ko JC, Maxwell LK, Galinsky RE, Moody DE, Johnson BM, Fang WB**

Pharmacokinetics of buprenorphine following intravenous and oral transmucosal administration in dogs

Vet Ther. 2008; 9(2): 83-93

**Ammer H, Potschka H**

Pharmakologie des zentralen Nervensystems (ZNS), in: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin, hrsg. von Frey H-H und Löscher W

Stuttgart, Enke, 2002: 125-149.

**Arnould JF, Pinaud M**

Pharmacology of buprenorphine

Ann Fr Anesth Reanim. 1991; 10(6): 559-564

**Barletta M, Ostenkamp SM, Taylor AC, Quandt J, Lascelles BDX, Messenger KM**

The pharmacokinetics and analgesic effects of extended-release buprenorphine administered subcutaneously in healthy dogs

J Vet Pharmacol Ther. 2018

**Beer H, Pfannekuche H, Sann H, Deeg C**

Sinnesphysiologie; in: Physiologie der Haustiere, hrsg. von von Engelhardt W, Breves G, Diener M, Gäbel G

Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 2014: 78-83; 140.

**Bortolami E, Slingsby L, Love EJ**

Comparison of two formulations of buprenorphine in cats administered by the oral transmucosal route

J Feline Med Surg. 2012; 14(8): 534-539

**Brewster D, Humphrey MJ, McLeavy MA**

The systemic bioavailability of buprenorphine by various routes of administration

J Pharm Pharmacol. 1981; 33(8): 500-506

**Choonara IA**

Giving drugs per rectum for systemic effect

Arch Dis Child. 1987; 62(8): 771-772

**Court MH**

Feline drug metabolism and disposition: pharmacokinetic evidence for species differences and molecular mechanisms

Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2013; 43(5): 1039-1054

**Cowan A, Doxey JC, Harry EJ**

The animal pharmacology of buprenorphine, an oripavine analgesic agent

Br J Pharmacol. 1977; 60(4): 547-554

**De Boer AG, Moolenaar F, De Leede LG, Breimer DD**

Rectal drug administration: clinical pharmacokinetic considerations

Clin Pharmacokinet. 1982; 7(4): 285-311

**Dixon MJ, Robertson SA, Taylor PM**

A thermal threshold testing device for evaluation of analgesics in cats

Res Vet Sci. 2002; 72(3): 205-210

**Doodnaught GM, Evangelista MC, Steagall PVM**

Thermal antinociception following oral administration of tapentadol in conscious cats

Vet Anaesth Analg. 2017 a; 44(2): 364-369

**Doodnaught GM, Monteiro BP, Benito J, Edge D, Beaudry F, Pelligand L, Steagall P**

Pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling after subcutaneous, intravenous and buccal administration of a high-concentration formulation of buprenorphine in conscious cats

PLoS One. 2017 b; 12(4): e0176443

**Duke-Novakovski T, Clark CR, Ambros B, Gilbert P, Steagall PV**

Plasma concentrations of buprenorphine after epidural administration in conscious cats

Res Vet Sci. 2011; 90(3): 480-483

**Eckert R, Randall D, Apfelbach R**

Tierphysiologie.

Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1986: 738-41.

**Erhardt W, Kölle P, Kroker R, Baumgartner C, Tacke S**

Allgemeine Anästhesie; in: Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier: mit Exoten, Labortieren, Vögeln, Reptilien, Amphibien und Fischen, hg. von Erhardt W, Henke J, Haberstroh J, Baumgartner C, Tacke S.

Stuttgart, Schattauer Verlag, 2012: 72-104.

**Frey HH, Löscher W**

Allgemeine Pharmakologie, in: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin, hrsg. von Löscher W und Richter A.

Stuttgart, Enke, 2016: 19-53.

**Giordano T, Steagall PV, Ferreira TH, Minto BW, de Sa Lorena SE, Brondani J, Luna SP**

Postoperative analgesic effects of intravenous, intramuscular, subcutaneous or oral transmucosal buprenorphine administered to cats undergoing ovariohysterectomy

Vet Anaesth Analg. 2010; 37(4): 357-366

**Giorgi M, Del Carlo S, Saccomanni G, Lebkowska-Wieruszewska B, Kowalski CJ**

Pharmacokinetics of tramadol and its major metabolites following rectal and intravenous administration in dogs

N Z Vet J. 2009; 57(3): 146-152

**Gulledge BMM, KM, Cornell KK, Lindell, H, Schmiedt, CW**

Pharmacokinetic comparison of two buprenorphine formulations after buccal administration in healthy male cats

J Feline Med Surg. 2017

**Hedges AR, Pypendop BH, Shilo-Benjamini Y, Stanley SD, Ilkiw JE**

Pharmacokinetics of buprenorphine following intravenous and buccal administration in cats, and effects on thermal threshold

J Vet Pharmacol Ther. 2014 a; 37(3): 252-259

**Hedges AR, Pypendop BH, Shilo Y, Stanley SD, Ilkiw JE**

Impact of the blood sampling site on time-concentration drug profiles following intravenous or buccal drug administration

J Vet Pharmacol Ther. 2014 b; 37(2): 145-150

**Hees H, Sinowatz F**

Histologie: Kurzlehrbuch der Zytologie und mikroskopischen Anatomie.

Köln, Deutscher Ärzte-Verlag, 1992: 276.

**Hildebrandt J-P, Bleckmann H, Homberg U**

Penzlin-Lehrbuch der Tierphysiologie.

Berlin, Springer Verlag, 2015: 132, 152-55.

**Johnson JA, Robertson SA, Pypendop BH**

Antinociceptive effects of butorphanol, buprenorphine, or both, administered intramuscularly in cats

Am J Vet Res. 2007; 68(7): 699-703

**Joshi A, Halquist M, Konsoula Z, Liu Y, Jones JP, 3rd, Heidbreder C, Gerk PM**

Improving the oral bioavailability of buprenorphine: an in-vivo proof of concept

J Pharm Pharmacol. 2017; 69(1): 23-31

**Junqueira L, Carneiro J**

Histologie.

Berlin, Springer Verlag, 2005: 224, 260.

**Kessler MR, Turner DC**

Stress and adaptations of cats (*Felis silvestris catus*) housed singly, in pairs, in groups in boarding cateries

Anim Welf. 1999; 8: 15-26

**König HE, Liebich HG**

Anatomie der Haussäugetiere: Lehrbuch und Farbatlas für Studium und Praxis.

Stuttgart, Schattauer Verlag, 2014: 353-55.

**Leish A, Mathews L, Mathews KA**

Opioids, Nonsteroidal Anti-inflammatories and Analgesic Adjuvants; in: Lumb and Jones' veterinary anesthesia and analgesia, hrsg. Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA

New York, John Wiley & Sons, 2007: 315-33.

**Löscher W**

Allgemeine Pharmakologie, in: Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren, hrsg. von Löscher W, Richter A, Potschka H.

Stuttgart, Enke Verlag, 2006a: 27-31.

**Löscher W**

Pharmaka mit Wirkung auf das Zentralnervensystem, in: Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren, hrsg. von Löscher W, Ungemach FR, Kroker R

Stuttgart, Enke Verlag, 2006b: 123-37.

**Löscher W, Potschka H, Richter A**

Pharmakologie bei Haus- und Nutztieren.

Stuttgart, Enke Verlag, 2014.

**Lutfy K, Cowan A**

Buprenorphine: a unique drug with complex pharmacology

Curr Neuropharmacol. 2004; 2(4): 395-402

**McKelvey D, Hollingshead KW**

Veterinary anesthesia and analgesia.

St. Louis, Mosby, 2003: 326-36.

**Meert TF**

Pharmacotherapy of opioids: present and future developments

Pharm World Sci. 1996; 18(1): 1-15

**Miotto K, Cho AK, Khalil MA, Blanco K, Sasaki JD, Rawson R**

Trends in Tramadol: Pharmacology, Metabolism, and Misuse

Anesth Analg. 2017; 124(1): 44-51

**Mollenhoff A, Nolte I, Kramer S**

Anti-nociceptive efficacy of carprofen, levomethadone and buprenorphine for pain relief in cats following major orthopaedic surgery

J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med. 2005; 52(4): 186-198

**Murrell JC, Robertson SA, Taylor PM, McCown JL, Bloomfield M, Sear JW**

Use of a transdermal matrix patch of buprenorphine in cats: preliminary pharmacokinetic and pharmacodynamic data

Vet Rec. 2007; 160(17): 578-583

**Mutschler E, Geisslinger G, Menzel S, Ruth P, Schmidtko A**

Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, mit einführenden Kapiteln in die Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie.

Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2001: 5-53.

**Perez Jimenez TE, Mealey KL, Schnider D, Grubb TL, Greene SA, Court MH**

Identification of canine cytochrome P-450s (CYPs) metabolizing the tramadol (+)-M1 and (+)-M2 metabolites to the tramadol (+)-M5 metabolite in dog liver microsomes

J Vet Pharmacol Ther. 2018; 41(6): 815-824

**Pieper K, Schuster T, Levionnois O, Matis U, Bergadano A**

Antinociceptive efficacy and plasma concentrations of transdermal buprenorphine in dogs

Vet J. 2011; 187(3): 335-341

**Pypendop BH, Pascoe PJ, Ilkiw JE**

Effects of epidural administration of morphine and buprenorphine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats

Am J Vet Res. 2006; 67(9): 1471-1475

**Rance MJ, Shillingford JS**

The metabolism of phenolic opiates by rat intestine

Xenobiotica. 1977; 7(9): 529-536

**Rietbrock S, Weiss M**

Pharmakokinetik als Grundlage der Therapie.

Stuttgart, Steinkopf Verlag, 1996: 74-100.

**Robertson SA, Lascelles BD, Taylor PM, Sear JW**

PK-PD modeling of buprenorphine in cats: intravenous and oral transmucosal administration

J Vet Pharmacol Ther. 2005; 28(5): 453-460

**Robertson SA, Taylor PM**

Pain management in cats--past, present and future. Part 2. Treatment of pain--clinical pharmacology

J Feline Med Surg. 2004; 6(5): 321-333

**Robertson SA, Taylor PM, Bloomfield M, Sear JW**

Systemic uptake of buprenorphine after buccal administration in cats

Vet Anaesth Analg. 2002; 29(2): 97-98

**Robertson SA, Taylor PM, Lascelles BD, Dixon MJ**

Changes in thermal threshold response in eight cats after administration of buprenorphine, butorphanol and morphine

Vet Rec. 2003 a; 153(15): 462-465

**Robertson SA, Taylor PM, Sear JW**

Systemic uptake of buprenorphine by cats after oral mucosal administration

Vet Rec. 2003 b; 152(22): 675-678

**Schummer A, Nickel R, Seiferle E**

Lehrbuch der Anatomie der Haustiere 3. Kreislaufsystem, Haut und Hautorgane. Parey, 2004: 265-75, 166-88.

**Shimoyama N, Shimoyama M, Kubota Y, Kato Y**

Understanding Oral and Nasal Mucosal Absorption of Fentanyl, and Rectal Absorption of Buprenorphine

Masui. 2015; 64(11): 1160-1165

**Sramek MK, Haas MC, Coleman GD, Atterson PR, Hamlin RL**

The safety of high-dose buprenorphine administered subcutaneously in cats

J Vet Pharmacol Ther. 2015; 38(5): 434-442

**Stanway GW, Taylor PM, Brodbelt DC**

A preliminary investigation comparing pre-operative morphine and buprenorphine for postoperative analgesia and sedation in cats

Vet Anaesth Analg. 2002; 29(1): 29-35

**Steagall PV, Carnicelli P, Taylor PM, Luna SP, Dixon M, Ferreira TH**

Effects of subcutaneous methadone, morphine, buprenorphine or saline on thermal and pressure thresholds in cats

J Vet Pharmacol Ther. 2006; 29(6): 531-537

**Steagall PV, Mantovani FB, Taylor PM, Dixon MJ, Luna SP**

Dose-related antinociceptive effects of intravenous buprenorphine in cats

Vet J. 2009; 182(2): 203-209

**Steagall PV, Millette V, Mantovani FB, Gilbert P, Luna SP, Duke-Novakowski T**

Antinociceptive effects of epidural buprenorphine or medetomidine, or the combination, in conscious cats

J Vet Pharmacol Ther. 2009; 32(5): 477-484

**Steagall PV, Monteiro-Steagall BP, Taylor PM**

A review of the studies using buprenorphine in cats

J Vet Intern Med. 2014; 28(3): 762-770



**Steagall PV, Pelligand L, Giordano T, Auberger C, Sear JW, Luna SP, Taylor PM**

Pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling of intravenous, intramuscular and subcutaneous buprenorphine in conscious cats

Vet Anaesth Analg. 2013; 40(1): 83-95

**Steagall PV, Taylor PM, Brondani JT, Luna SP, Dixon MJ, Ferreira TH**

Effects of buprenorphine, carprofen and saline on thermal and mechanical nociceptive thresholds in cats

Vet Anaesth Analg. 2007; 34(5): 344-350

**Taylor PM, Robertson SA, Dixon MJ, Ruprah M, Sear JW, Lascelles BD, Waters C, Bloomfield M**

Morphine, pethidine and buprenorphine disposition in the cat

J Vet Pharmacol Ther. 2001; 24(6): 391-398

**Warne LN, Beths T, Holm M, Carter JE, Bauquier SH**

Evaluation of the perioperative analgesic efficacy of buprenorphine, compared with butorphanol, in cats

J Am Vet Med Assoc. 2014; 245(2): 195-202

**Welling PG**

Pharmacokinetics: Processes, mathematics, and applications.

American Chemical Society, 1997.

**Wootton R, Cross G, Wood S, West CD**

An analgesiometry system for use in rabbits with some preliminary data on the effects of buprenorphine and lofentanil

Lab Anim. 1988; 22(3): 217-222

**Wright BD**

Clinical pain management techniques for cats

Clin Tech Small Anim Pract. 2002; 17(4): 151-157

**Yassen A, Olofsen E, Kan J, Dahan A, Danhof M**

Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the effectiveness and safety of buprenorphine and fentanyl in rats

Pharm Res. 2008; 25(1): 183-193

**Yue H, Borenstein MR, Jansen SA, Raffa RB**

Liquid chromatography-mass spectrometric analysis of buprenorphine and its N-dealkylated metabolite norbuprenorphine in rat brain tissue and plasma

J Pharmacol Toxicol Methods. 2005; 52(3): 314-322

**Zempsky WT**

Alternative routes of drug administration--advantages and disadvantages (subject review)

Pediatrics. 1998; 101(4 Pt 1): 730-731

**VIII DANKSAGUNG**

Danken möchte ich an erster Stelle Frau Prof. Dr. Andrea Meyer-Lindenberg, die mir als Leiterin der Chirurgischen und Gynäkologischen Kleintierklinik sowie Doktormutter die Promotion und die Absolvierung eines Internship-Programms in der Chirurgischen und Gynäkologischen Kleintierklinik ermöglichte.

Ein großer Dank geht an Herrn Dr. Korbinian Pieper, der mich über den gesamten Zeitraum des Promotionsvorhabens begleitete und mir die Möglichkeit gab, in dem Bereich für Anästhesiologie an der Chirurgischen und Gynäkologischen Kleintierklinik und meine Dissertation anzufertigen. Ich danke ihm für sein Engagement, sein Vertrauen und die Treffen zur Realisierung des Dissertationsvorhabens. Er und seine Mitarbeiter haben mich mit unglaublich viel Einsatz und Begeisterung in die Anästhesiologie eingearbeitet.

Vielen Dank an Frau Dr. Britta Dobenecker (Lehrstuhl für Tierernährung und Diätetikum, LMU München). Ich danke ihr für die stetige Unterstützung bei der Realisierung des Versuchsvorhabens. Die gute Zusammenarbeit mit ihrem Team am Versuchsgut Oberwiesenfeld unter Leitung von Tierärztin Stephanie Schmidt ermöglichte einen reibungslosen Versuchsablauf am Versuchsgut.

Herrn Dr. Sven Reese (Lehrstuhl für Anatomie, Histologie und Embryologie, LMU München) danke ich sehr für die Unterstützung bei der statistischen Planung und Auswertung im Rahmen der Studie. Auch in Hinblick auf den Publikationsprozess stand er uns jederzeit mit Rat und Tat zur Seite.

Danken möchte ich auch Frau Prof. Dr. Heidrun Potschka (Lehrstuhl für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie, LMU München) für Ihre Unterstützung und den Kontakt zu Herrn Prof. Dr. Gert Fricker, Studiendekan und Leiter des Instituts für Pharmazie und Molekulare Biotechnologie an der Universität Heidelberg.

Frau Christiane Scholten, Frau Diana Drechsel und Frau Johanna Bergner (geb. Andre) der Apotheke zur Münchner Freiheit sowie der St. Ursula Apotheke danke ich herzlich für die Unterstützung bei der Planung und Herstellung buprenorphinhaltiger Suppositorien.

Danken möchte ich auch Herrn Dr. Rudolf Böhnke des Labors für Toxikologie und Drogenuntersuchung in Ludwigsburg für die vertrauensvolle und absolut zuverlässige Zusammenarbeit.

Ich danke den Mitarbeitern der Chirurgischen und Gynäkologischen Kleintierklinik sowie des Versuchsguts Oberwiesenfeld der Ludwig-Maximilians-Universität, die mich bei der Realisierung der Studie unterstützt haben.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für die unermüdliche Unterstützung.