



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

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

Alfaxalon för anestesi hos katt

Terapeutisk nytta kontra biverkningar

Caroline Bergman

*Uppsala
2017*

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serien: 2017:4

Alfaxalon för anestesi hos katt

- Terapeutisk nytta kontra biverkningar

Alphaxalone for anesthesia in cats

- Therapeutic benefits versus side effects

Caroline Bergman

Handledare: Johan Gabrielsson, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Examinator: Eva Tydén, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: grund nivå, G2E

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2017

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serie: 2017:4

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

Nyckelord: alfaxalon, Alfaxan, anestesi, katt, farmakokinetik, farmakodynamik, biverkningar, propofol, ketamin

Key words: alphaxalone, Alfaxan, anesthesia, cat, feline, pharmacokinetics, pharmacodynamics, side effects, propofol, ketamine

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

SAMMANFATTNING	1
SUMMARY	2
INLEDNING	3
MATERIAL OCH METODER	5
LITTERATURÖVERSIKT	6
Generell anestesi	6
Alfaxalon	7
Farmakodynamiska effekter	7
Farmakokinetiska egenskaper	7
Läkemedel innehållande alfaxalon.....	8
Biverkningar.....	9
Alfaxan [®] i kombination med andra läkemedel	11
Återhämtning efter anestesi	12
Jämförelse av alfaxalons och propofols egenskaper och effekter	12
Jämförelse av alfaxalons och ketamins egenskaper och effekter	14
Sammanställning av farmakokinetiska och farmakodynamiska egenskaper.....	16
DISKUSSION	17
Jämförande diskussion kring alfaxalons, propofols och ketamins egenskaper	18
Utmaningar och felkällor	20
Slutsatser.....	21
LITTERATURFÖRTECKNING	22

SAMMANFATTNING

Alfaxan[®] godkändes i Sverige år 2015 för sedering, induktion och underhåll av anestesi. Denna litteraturstudie har undersökt vad som gör alfaxalon till ett effektivt och säkert induktionsläkemedel för katt. Syftet med studien är att diskutera varför galeniska, farmakokinetiska och farmakodynamiska egenskaper, samt avsaknaden av allvarigare biverkningar, gör alfaxalon till ett bra induktionsläkemedel för katt. Litteraturstudien syftar också till att diskutera varför alfaxalons egenskaper är att föredra i vissa sammanhang, framför propofol och ketamin.

Alfaxalon verkar genom att modulera GABA_A-receptorer och på så sätt uppnås två av de tre grundpelarna i generell anestesi; medvetslöshet och muskelrelaxation. För den tredje pelaren, smärtlindring, krävs analgetika exempelvis i form av opioider. Propofol har en liknande verkningsmekanism som alfaxalon och har därför liknande effekter såsom snabb induktion och kort verkningsstid. Ketamin däremot, har en annan verkningsmekanism som leder till en dissociativ anestesi och analgesi, men ingen muskelrelaxation.

Alfaxalon har en viss negativ påverkan på cirkulation och respiration i form av minskat blodtryck, hjärt- och andningsfrekvens. Dessa effekter är dock inte kliniskt relevanta då läkemedlet ges som rekommenderade kliniska doser till friska katter. Propofol ger liknande kardiovaskulära effekter, exempelvis minskad hjärtfrekvens och blodtryck, medan ketamin istället ökar dessa parametrar. Det föreligger även en risk för apné i samband med induktion av anestesi med alfaxalon. Den är relativt liten (troligtvis <20%) jämfört med propofol (≤60%) och kan minimeras genom långsam administrering. Alfaxalon påverkar även andningsfrekvensen mindre jämfört med ketamin. Läkemedlet kan därmed vara ett bättre alternativ till katter med nedsatt respiration, jämfört med propofol och ketamin.

Effekterna på respirationen och cirkulationen är dosberoende, vilket innebär att dosen av alfaxalon bör minimeras. Detta kan åstadkommas genom användning av premedicinering och en långsam induktionshastighet.

Den korta halveringstiden och låga ackumuleringen av alfaxalon gör det lämpligt för underhåll av anestesi. Propofol däremot, är mindre lämpligt att använda för upprepade doser eller långvarig infusion på grund av nedsatt metabolism hos katter, vilket resulterar i ett flertal biverkningar.

Kvaliteten på återhämtningen efter anestesi bedöms som bättre vid induktion med propofol eller alfaxalon, jämfört med ketamin. Katter kan dock drabbas av psykomotoriska symptom under återhämtningen efter anestesi med alfaxalon eller ketamin. Symptomen är ofta mildare vid alfaxalon jämfört med ketamin och anses inte vara kliniskt relevanta.

Baserat på farmakokinetiska egenskaper och farmakodynamiska effekter hos alfaxalon, samt de kliniska fynd som sammanställts i denna litteraturstudie, så är alfaxalon ett effektivt och säkert alternativ för induktion och underhåll av anestesi hos friska katter. Det måste dock finnas möjlighet till intubering och administrering av syrgas och anestesin bör övervakas noggrant.

SUMMARY

Alfaxan[®] was approved for sedation, induction and maintenance of anesthesia in Sweden 2015. This study investigates what makes alphaxalone an effective and safe induction drug for cats. The purpose of the study was to discuss why galenic, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties, and the lack of serious side effects, makes alphaxalone a good induction drug for cats. The study also aims to discuss why alphaxalones properties are preferred in certain contexts, compared to propofol and ketamine.

Alphaxalone works by modulating the GABA_A-receptors and thus two of the three pillars of general anesthesia is achieved; unconsciousness and muscle relaxation. The third pillar, pain relief, requires analgesics such as opioids. Propofol has a similar mechanism of action as alphaxalone and therefore have similar effects, such as rapid induction and short duration. Ketamine however has a different mechanism of action that leads to a dissociative anesthesia and analgesia, but no muscle relaxation.

Alphaxalone has a small negative impact on circulation and respiration, in form of lowered blood pressure, heart rate and respiratory rate. These effects are not clinically relevant when the drug is given as a recommended clinical dose to healthy cats. Propofol causes similar cardiovascular effects, such as decreased heart rate and blood pressure, while ketamine increases these parameters. There is also a risk of apnea associated with induction of anesthesia with alphaxalone. It is relatively small (probably <20%) compared to propofol (≤60%) and can be minimized by slow administration. Alphaxalone also affects the respiratory rate less than ketamine. Alphaxalone can therefore be a better option for cats with impaired respiration, compared to propofol and ketamine.

The effects on respiration and circulation is dose-dependent, which means that the dose of alphaxalone should be minimized. This can be accomplished through use of premedication and a slow administration rate.

The short half-life and low accumulation of alphaxalone makes it suitable for maintenance of anesthesia. Propofol however, is less suitable to use for repeated doses or prolonged infusion in cats because of reduced metabolism, resulting in a number of side effects.

The quality of recovery from anesthesia is expected to be better after induction with propofol or alphaxalone, compared to ketamine. Cats may present psychomotor symptoms during recovery from anesthesia with alphaxalone or ketamine. The symptoms are often milder after anesthesia with alphaxalone compared to ketamine and they are not considered clinically relevant.

Based on the pharmacokinetic characteristics and pharmacodynamic effects of alphaxalone, and the clinical findings compiled in this study, alphaxalone is an effective and safe alternative for induction and maintenance of anesthesia in healthy cats. However, intubation and administration of oxygen must be feasible, and anesthesia should be closely monitored.

INLEDNING

Under 1970-talet introducerades ett veterinärmedicinskt anestesimedel på marknaden, kallat Saffan[®] (Whittem *et al.*, 2008). Det godkändes dock aldrig för användning i Sverige (Läkemedelsverket, 2015). Detta läkemedel innehöll, förutom alfaxalon, polyetoxylerad ricinolja för ökad vattenlöslighet (Warne *et al.*, 2015). Saffan[®] används inte längre eftersom ricinoljan stimulerade mastceller att frisätta histamin, vilket resulterade i allvarliga biverkningar (Whittem *et al.*, 2008; Warne *et al.*, 2015). 69% av de katter som inducerades med Saffan[®] drabbades av hyperemi och ödem på öron och framtassar, men även allvarligare reaktioner såsom partiell larynxspasm, apné, cyanos och lungödem uppstod (Taboada & Murison, 2010).

Under slutet av 1990-talet började tillverkningen av Alfaxan[®], ett nytt anestesimedel innehållande alfaxalon (Mathis *et al.*, 2012). Detta läkemedel blev dock inte godkänt i Sverige förrän år 2015 (FASSvet, 2015). Alfaxan[®] innehåller hydroxipropylbetadex istället för ricinolja och denna substans stimulerar inte frisättning av histamin (Taboada & Murison, 2010).

Sedan 1940-talet har det varit känt att steroider, som exempelvis alfaxalon, kan framkalla generell anestesi och muskelrelaxation (Taboada & Murison, 2010). Fördelarna med dessa substanser är att de verkar snabbt, påverkar cirkulationen minimalt och har ett brett terapeutiskt index jämfört med andra substanser (Taboada & Murison, 2010).

Propofol och ketamin är två läkemedel som ofta används för generell anestesi hos katt (Rang *et al.*, 2016). De har många fördelar men är inte på något sätt optimala (Rang *et al.*, 2016). Propofol orsakar exempelvis biverkningar som respiratorisk depression och apné medan ketamin har en större påverkan på cirkulationen (Sano *et al.*, 2003; Rang *et al.*, 2016).

Problemformuleringen för denna litteraturstudie är *Vad gör alfaxalon till ett effektivt och säkert induktionsläkemedel för katt?* Syftet med arbetet är att diskutera *Varför galeniska, farmakokinetiska och farmakodynamiska egenskaper, samt avsaknaden av allvarligare biverkningar, gör alfaxalon till ett bra induktionsläkemedel för katt.* Litteraturstudien syftar också till att diskutera *Varför alfaxalons egenskaper är att föredra i vissa sammanhang, framför propofol och ketamin* (se Figur 1).



Figur 1. Schematisk presentation av innehållet i denna litteraturstudie. Alfaxalon utvärderas för effektiv och säker anestesi hos katt.

MATERIAL OCH METODER

Denna litteraturstudie baseras på artiklar som hämtats genom litteratursökning i framför allt SLU:s biblioteks databassamling Primo, PubMed, ScienceDirect och Google Scholar.

Exempel på söksträngar:

- (cat* OR feline*) AND (alfaxalone OR alphaxalone)
- (cat* OR feline*) AND (alfaxalone OR alphaxalone) AND propofol
- (cat* OR feline*) AND (alfaxalone OR alphaxalone) AND ketamine

Söksträngarna kompletterades med ytterligare sökord om något speciellt eftersöktes, som exempelvis ”pharmacokinetics”, ”pharmacodynamics”, ”adverse effects” eller ”side effects”.

Fakta har även inhämtats från Rang & Dale’s Pharmacology, från FASSvet (framför allt grundläggande information om Alfaxan[®] såsom innehåll, dosering och administrering) samt från Läkemedelsverket informerar 2015/3.

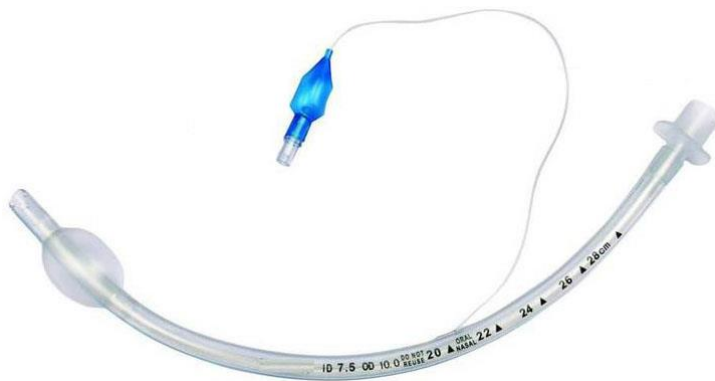
LITTERATURÖVERSIKT

Generell anestesi

Begreppet generell anestesi omfattas av de tre delarna medvetslöshet, smärtlindring och muskelrelaxation (Åkeson, 2014). Medvetandet slås ut genom administrering av antingen ett injektionsmedel eller ett inhalationsmedel, vilket kallas induktion (Åkeson, 2014). Smärtlindring, eller analgesi, uppnås med hjälp av analgetika eller lokalanestetika, men vissa läkemedel som framkallar medvetslöshet kan också ha en smärtstillande effekt (Åkeson, 2014). Den sista hörnstenen, muskelrelaxation, behövs framför allt vid vissa kirurgiska ingrepp (Åkeson, 2014).

Den generella anestesi kan underhållas med inhalationsmedel, men även genom infusion eller bolusdoser av injektionsmedel (Åkeson, 2014). Bolusdos innebär att en hög dos administreras intravenöst till patienten för att snabbt nå terapeutisk plasmakoncentration, medan infusion innebär kontinuerlig administrering av läkemedlet via en venkateter (Åkeson, 2014). Om endast injektionsmedel används under anestesi kallas det för total intravenös anestesi (TIVA) (Nilsson & Persson, 1988).

Under den generella anestesi är katten ofta intuberad (Åkeson, 2014). Intubering innebär att en trakealtub förs ner i luftstrupen och en liten kudde på tuben kuffas upp med luft (se Figur 2) (Åkeson, 2014). Tuben fixeras och kopplas därefter till anestesiapparaten (Åkeson, 2014). Genom intubering skapas en fri luftväg, möjlighet till kontrollerad ventilation och risken för aspiration under anestesi elimineras (Åkeson, 2014).

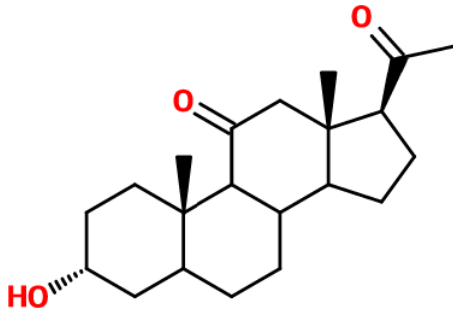


Figur 2. Endotrakealtub (Veterinary ECC, 2015). Den ände som ses längst till vänster i bilden förs ned i luftstrupen. Där ses även den kudde som kuffas upp med luft (visas här fylld med luft). Kudden fylls genom att luft trycks in genom den blå ballongen. Den ände som ses längst till höger kopplas till anestesiapparaten.

Inför generell anestesi används ofta premedicinering i syfte att sedera och smärtlindra patienten (Ribas *et al.*, 2015). Sedering uppnås genom administrering av en liten dos av anestesimedel och används för att minska stress och göra katten mer hanterbar inför induktion av generell anestesi eller olika undersökningar (Ribas *et al.*, 2015).

Alfaxalon

Alfaxalon (3 α -hydroxi-5 α -pregnan-11,20-dion) är en neurosteroid som genom att påverka det centrala nervsystemet ger en generell anestesi (FASSvet, 2015). Steroider är hydrofoba molekyler och har därmed väldigt begränsad vattenlöslighet (FASSvet, 2015). Figur 3 visar alfaxalons strukturformel.



Figur 3. Strukturformel för alfaxalon (3 α -hydroxi-5 α -pregnan-11,20-dion), ritad med hjälp av webbsidan <https://www.emolecules.com>, baserad på figur från FASS substansregister.

Farmakodynamiska effekter

Alfaxalon verkar genom att binda till GABA_A-receptorer på neuroner och ökar därmed permeabiliteten för kloridjoner (Rang *et al.*, 2016). När kloridjoner strömmar in i cellen skapas en hyperpolarisering, vilket innebär att membranpotentialen blir mer negativ (Rang *et al.*, 2016). Detta förhindrar utlösning av en aktionspotential, vilket leder till att fortledningen av excitoriska nervsignaler blockeras (Rang *et al.*, 2016). Därmed hämmas signalvägar som leder till bland annat medvetenhet, vilket ger sedering, anestesi och muskelrelaxering (Rang *et al.*, 2016).

För att uppnå god generell anestesi krävs dock, förutom sedering och muskelrelaxation, även smärtlindring (Åkeson, 2014). Resultaten från en studie med råttor av Gilron & Coderre (1994) antydde att alfaxalon kan ha vissa begränsade smärtstillande egenskaper som kan blockeras av en GABA_A-receptorantagonist. Studier av Nadeson & Goodchild (2000) samt Winter *et al.* (2003) fann dock inga bevis för att alfaxalon verkar smärtstillande.

Farmakokinetiska egenskaper

Alfaxalon har icke-linjär farmakokinetik vilket innebär att clearance och distributionsvolym är dosberoende. Enligt Whitem *et al.* (2008) kan detta bero på att mekanismerna för elimineringen av läkemedlet kan mättas.

Whitem *et al.* (2008) studerade farmakokinetiska parametrar hos 8 katter efter en intravenös dos med 5 mg/kg alfaxalon. Distributionsvolymen (V) skattades till 1.8 ± 0.8 L/kg och halveringstiden ($t_{1/2}$) till cirka 45 minuter. Detta resulterade i ett clearance (Cl) på 25.1 ± 7.6 mL/(kg x min). Whitem *et al.* (2008) ansåg att det finns ett samband mellan den höga distributionsvolymen (1.8 L/kg), den låga proteinbindningsgraden (17.6%) i serum och alfaxalons lipofila egenskaper.

Warne *et al.* (2015) studerade alfaxalons metabolism med hepatocyter (*in vitro*) från katt, där de visade att alfaxalon genomgår både Fas I- och Fas II-metabolism. Under Fas I bildas fem stycken metaboliter (allopregnatrion, 3 β -alfaxalon, 20-hydroxi-3 β -alfaxalon, 20-hydroxialfaxalon och 2 α -hydroxialfaxalon) genom reaktioner som katalyseras av cytokrom P450. Under Fas II bildas tre stycken metaboliter (alfaxalonglukoronid, 20-hydroxialfaxalonsulfat och 3 β -alfaxalonsulfat) genom konjugering av metaboliterna från Fas I. Warne *et al.* (2015) antog att metaboliterna därefter elimineras via urin och galla.

Läkemedel innehållande alfaxalon

I Sverige finns endast ett godkänt veterinärmedicinskt läkemedel som innehåller alfaxalon (FASSvet, 2015). Det heter Alfaxan[®]₁ och är en klar, färglös injektionslösning med koncentrationen 10 mg/mL (FASSvet, 2015). Läkemedlet används för sedering, induktion samt underhåll av anestesi (FASSvet, 2015).

Alfaxan[®] innehåller hjälpämnen hydroxipropylbetadex (vilket bildar ett vattenlösligt reversibelt komplex med alfaxalon), natriumklorid, dinatriumfosfat, kaliumdivätefosfat, natriumhydroxid, koncentrerad saltsyra samt vatten (FASSvet, 2015).

Alfaxan[®] innehåller inget antimikrobiellt konserveringsmedel (FASSvet, 2015). Rekommendationerna varierar från att överbliven lösning bör kasseras efter användning till att en öppnad ampull kan förvaras i max 4°C i upp till 7 dygn förutsatt att det inte finns någon risk för kontaminering (FASSvet, 2015; Warne *et al.*, 2015).

Dosering och administrering

FASSvet (2015) ger rekommendationer om vilka doser av Alfaxan[®] som ska ges vid intravenös administrering för induktion eller underhåll av anestesi hos katt (se Tabell 1). Samma dos rekommenderas för induktion oavsett om premedicinering används eller ej. För underhållsbehandling rekommenderas däremot en lägre dos om anestesi föregås av premedicinering.

Tabell 1. Dosering vid intravenös administration av Alfaxan[®] till katt vid induktion respektive underhåll av anestesi (enligt FASSvets rekommendationer)

			Utan pre- medicinering	Med pre- medicinering
Induktion		mg/kg	5	5
		mL/kg	0.5	0.5
Underhåll	Infusion	mg/(kg x min)	0.16 – 0.18	0.11 – 0.13
		mL/(kg x min)	0.016 – 0.018	0.011 – 0.013
	Bolus	mg/kg	1.6 – 1.8	1.1 – 1.3
		mL/kg	0.16 – 0.18	0.11 – 0.13

¹ Alfaxan[®] tillverkas av Jurox (UK) Limited, West Sussex, Storbritannien

Vid nedsatt hepatiskt blodflöde, lever- eller njurfunktion behöver doserna för induktion och underhåll minskas (FASSvet, 2015). Om bolusdoser används för underhåll så kan även dosintervallerna behöva ökas (FASSvet, 2015).

Studier av Whittam *et al.* (2008) samt Mathis *et al.* (2012) visade att olika katter kräver olika induktionsdoser av alfaxalon (ca 0.8-7.4 mg/kg) för att intubering ska kunna utföras. Dessutom observerades tydliga individuella variationer i plasmakoncentrationen av alfaxalon vid underhåll av anestesi i form av bolusdoser.

Injektioner med alfaxalon orsakar ingen smärta eller perivaskulär irritation (Zaki *et al.*, 2009). Förutom intravenös administrering så kan även subkutan eller intramuskulär administrering (2-3 mg/kg) användas för sederande eller premedicinering (Warne *et al.*, 2015).

Grubb *et al.* (2013) visade i en studie med 12 katter att intramuskulär injektion (10 mg/kg) även kan användas för induktion av anestesi. Detta administreringssätt är effektivt för induktion och är ett alternativ då intravenös administrering inte är genomförbart, t.ex. vid väldigt svårhanterliga katter. Grubb *et al.* (2013) rekommenderar dock inte intramuskulär injektion, framför allt inte utan kombinerad med premedicinering, eftersom det kräver att en stor volym (10 mg/kg, motsvarande en injektionsvolym på 1 mL/kg) Alfaxan[®] injiceras. Även sederade katter reagerar då och visar tydligt obehag. Intramuskulär induktion leder dessutom till en förlängd återhämtning med excitation, ataxi och hyperreaktivitet.

Vid underhåll av anestesi fås en mer stabil plasmakoncentration om infusion används istället för bolusdoser (Campagna *et al.*, 2015). Genom justering av infusionshastigheten fås en jämnare nivå på anestesin, jämfört med vid upprepade bolusdoser (Campagna *et al.*, 2015).

Induktionstid och verkningstid

Zaki *et al.* (2009) visade, i en studie med 35 katter, att alfaxalon ger en snabb induktion på ca 2 minuter, från den tidpunkt då en intravenös klinisk dos Alfaxan[®] börjar ges tills intubering är genomförbart. Användning av premedicinering i form av acepromazin påverkade inte induktionstiden. Muir *et al.* (2009) däremot rapporterade, i en studie med 8 katter, ett medelvärde på ca 27 sekunder, utan premedicinering.

Muir *et al.* (2009) uppmätte i samma studie en verkningstid på 26 minuter från intubering till extubering, utan premedicinering. I en studie med 93 katter av Mathis *et al.* (2012) uppmättes däremot en verkningstid på 21.5 minuter från induktion till extubering, med premedicinering i form av acepromazin, buprenorfin och meloxicam.

Biverkningar

Kardiovaskulära och respiratoriska biverkningar

Muir *et al.* (2009) rapporterade att alfaxalon initialt gav en svag vasodilatation och viss minskning av hjärtfrekvens, arteriellt blodtryck, hjärtminutvolym och andningsfrekvens, då en klinisk induktionsdos av läkemedlet gavs intravenöst till 8 friska katter. I en studie av Ribas *et al.* (2015), där 10 katter sederades med alfaxalon, sågs endast marginell påverkan på vissa EKG-

parametrar. Dessa förändringar bedömdes vara mindre jämfört med de som fås vid administrering av exempelvis ketamin.

Tillverkaren av Alfaxan® (Jurox) hävdar, utan referens till litteratur, i produktresumén att studier visat att 19% av katter som induceras med läkemedlet drabbas av ett andningsstillestånd i cirka 60 sekunder, framförallt vid högre doser (FASSvet, 2015). Det saknas dock referenser som styrker detta påstående. På grund av risken för apné rekommenderas intubering av katter samt administrering av syrgas efter induktion av anestesi med Alfaxan® (FASSvet, 2015). Risken för att katten ska drabbas av apné kan även minimeras genom långsam intravenös administrering under cirka 60 sekunder (FASSvet, 2015).

I studier av Whitem *et al.* (2008), Muir *et al.* (2009), Zaki *et al.* (2009), Taboada & Murison, (2010), Beths *et al.* (2014) samt Schwarz *et al.* (2014) administrerades en klinisk induktionsdos med Alfaxan® långsamt, med eller utan premedicinering. I dessa studier inträffade apné hos upp till 12.5% av katterna och varade då mellan 15 sekunder och 3 minuter. Sammanlagt drabbades 3 av totalt 132 katter av apné, vilket motsvarar 2.3%.

Whitem *et al.* (2008) och Muir *et al.* (2009) har visat att de respiratoriska och kardiovaskulära effekterna är dosberoende. I två olika studier gavs en intravenös dos med 25 mg/kg (totalt 8 katter) (Whitem *et al.*, 2008) respektive 50 mg/kg (totalt 7 katter) (Muir *et al.*, 2009) till varje katt, vilket motsvarar en dos som är fem respektive tio gånger starkare än den rekommenderade kliniska induktionsdosen. Då sågs kraftigare minskning av de kardiovaskulära parametrarna jämfört med vid kliniska doser, framför allt av det systemiska vaskulära motståndet samt hjärtminutvolymen. Muir *et al.* (2009) ansåg att detta kan tyda på att höga doser av alfaxalon har en negativ effekt på hjärtats kontraktionskraft. En av katterna som gavs 25 mg/kg och samtliga katter som gavs 50 mg/kg alfaxalon drabbades dessutom av apné.

Whitem *et al.* (2008) observerade att 1 av 8 katter avled efter en intravenös injektion med 25 mg/kg. Dödsorsaken kunde inte fastställas men andnings- eller hjärtstillestånd misstänktes. I studien av Muir *et al.* (2009) avlivades 5 av 7 katter som fått en dos på 50 mg/kg då de inte återhämtat sig från anestesi fem timmar efter induktionen.

Cerebrala biverkningar

Warne *et al.* (2015) fann att ett äldre läkemedel, i form av en kombination av alfaxalon och alfadolon, orsakade en dosberoende minskning av det cerebrala blodflödet och det intrakraniala trycket, samt en cerebral vasokonstriktion. Warne *et al.* (2015) ansåg att även läkemedel innehållande enbart alfaxalon sannolikt orsakar dessa effekter. De spekulerade även i om orsaken till vasokonstriktionen och minskningen av det cerebrala blodflödet kan vara att alfaxalon minskar den intracellulära neuronala metabolismen.

Biverkningar hos kattungar

O'Hagan *et al.* (2012) utvärderade Alfaxan® för induktion och underhåll av anestesi vid kastring av 34 stycken kattungar yngre än 12 veckor. I studien jämfördes anestesi som underhölls med antingen alfaxalon eller isofluran, efter premedicinering med acepromazin, atropin och morfin samt induktion med alfaxalon. Både hjärt- och andningsfrekvens bibehölls bättre vid

underhåll med alfaxalon och även kvaliteten på återhämtningen bedömdes som statistiskt signifikant bättre jämfört med underhåll med isofluran. En av kattungarna i studien drabbades av apné, men de respiratoriska och kardiovaskulära parametrarna var i övrigt stabila.

Biverkningar vid långvarig anestesi

Det har gjorts få studier på långvarig anestesi med alfaxalon. I endast en av de artiklar (Vettorato, 2013) som hittats vid litteratursökning i denna studie beskrivs långvarig anestesi (7.5 h) med alfaxalon. Vettorato (2013) beskrev TIVA med alfaxalon hos en katt med andningssvårigheter. Katten hade stabila kardiovaskulära parametrar under hela anestesen och återhämtningen bedömdes som smidig.

Alfaxan® i kombination med andra läkemedel

Enligt FASSvet (2015) är Alfaxan® säkert att använda tillsammans med bland annat antikolinergiska medel, bensodiazepiner, α_2 -adrenoreceptoragonister, opioider och icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAIDs). FASSvet definierar dock inte vad säkert innebär och refererar inte heller till vilka studier som kommit fram till detta.

Induktionsdosen av Alfaxan® kan minskas genom användning av ett eller flera läkemedel för premedicinering (FASSvet, 2015). Zaki *et al.* (2009) undersökte, i en studie med 35 katter, hur stor dos av alfaxalon som behövdes för induktion av anestesi, utan respektive med premedicinering i form av acepromazin och butorfanol. Det krävdes då i genomsnitt 4.3 mg/kg alfaxalon för induktion utan premedicinering, jämfört med 2.7 mg/kg med premedicinering. Dosen som krävdes för induktion kunde minskas ytterligare genom utspädning av Alfaxan®. Risken för hypotension och bradykardi ökade dock då premedicinering användes.

Administreringshastighetens påverkan på den totala induktionsdosen alfaxalon som krävs för att intubering ska kunna utföras har utvärderats av Bauquier *et al.* (2017) i en studie med 12 katter. I studien jämfördes hastigheterna 2 mg/(kg x min) respektive 0.5 mg/(kg x min) alfaxalon, efter premedicinering med buprenorfin och alfaxalon. Det krävdes en betydligt mindre total induktionsdos alfaxalon då hastigheten var 0.5 mg/(kg x min) (totalt 2.1 mg/kg) jämfört med 2 mg/(kg x min) (totalt 4.3 mg/kg).

Schwarz *et al.* (2014) jämförde, i en studie med 28 katter, premedicinering med acepromazin respektive medetomidin före induktion och underhåll av anestesi med alfaxalon. Resultatet visade att premedicinering med acepromazin ledde till högre induktionsdos med alfaxalon samt längre induktionstid, jämfört med medetomidin (med induktionstid menas den tid från det att induktionsdosen med alfaxalon började ges tills intubering var möjligt). Under anestesi med medetomidin uppmättes en lägre hjärtfrekvens, ett högre blodtryck, en högre andningsfrekvens samt en mindre sänkning av kroppstemperatur jämfört med acepromazin. Studiens slutsatser blev att induktion och underhåll med alfaxalon, efter premedicinering med en kombination av butorfanol samt antingen acepromazin eller medetomidin, ger en effektiv anestesi.

Grubb *et al.* (2013) visade, i en studie med 12 katter, att intramuskulär induktion med alfaxalon utan premedicinering inte bör användas på grund av den stora injektionsvolym som krävs, samt den försämrade kvaliteten på återhämtningen, vilket innebar symptom såsom hyperreaktivitet,

excitering och ataxi. Adami *et al.* (2016) kombinerade alfaxalon med premedicinering i form av butorfanol och dexmedetomidin i en studie med 120 katter. Alfaxan[®] kunde då minskas från 10 mg/kg (1 mL/kg) till 2.5 mg/kg (0.25 mL/kg), vilket resulterade i god anestesi och återhämtning vid mindre kirurgiska ingrepp. Injektionsvolymen på 0.25 mL/kg delades dock upp på två injektionsställen för att undvika iatrogena muskelskador.

Ribas *et al.* (2015) sederade 10 friska katter med 2 mg/kg alfaxalon intramuskulärt i kombination med butorfanol. Även här delades volymen upp på två injektionsställen. Injektionen ledde till snabb, djup och kortvarig sedering med snabb och smidig återhämtning hos samtliga katter.

Återhämtning efter anestesi

Warne *et al.* (2015) rapporterade att anestesi med alfaxalon ger en relativt snabb återhämtning. Beths *et al.* (2014) visade även, i en studie med 34 katter, att återhämtningstiden inte påverkas av storleken på den totala dosen av alfaxalon eller längden på anestesi.

Om Alfaxan[®] används för både induktion och underhåll blir dock uppvakningsperioden oftast längre, jämfört med om det endast används för induktion och anestesi därefter underhålls med inhalationsmedel (FASSvet, 2015). O'Hagan *et al.* (2012) konstaterade dock att kvaliteten på återhämtningen blir bättre vid underhåll med alfaxalon jämfört med isofluran, i en studie med 34 katter. Kvaliteten bedömdes i denna studie efter en 4-gradig skala från "poor" till "excellent" med hjälp av ett subjektivt poängsystem, men det framgår inte vad de olika kategorierna innebär i detalj.

Kvaliteten på återhämtningen efter anestesi som inducerats med alfaxalon och underhållits med isofluran kan förbättras genom premedicinering (Zaki *et al.*, 2009). Denna slutsats drog Zaki *et al.* (2009) efter att ha bedömt kvaliteten efter en 5-gradig skala från "extremely poor" till "excellent", baserat på faktorer som exempelvis vokalisering, stelhet, hyperkänslighet och darrningar hos 35 katter. Zaki *et al.* (2009) ansåg att den förbättrade kvaliteten troligtvis beror på en kombination av sedativa och analgetiska effekter hos premedicineringen samt att premedicinering medför att en minskad dos alfaxalon krävs.

Patienten bör övervakas men inte hanteras eller störas under uppvakningen efter anestesi med alfaxalon eftersom psykomotorisk agitation (ofrivilliga rörelser) förekommer hos vissa katter (FASSvet, 2015). Detta kan innebära paddelrörelser, små muskelsammandragningar eller mer våldsamma rörelser (FASSvet, 2015). Mathis *et al.* (2012) såg att katterna även kan upplevas som desorienterade och nervösa under återhämtningen, i en studie där 93 katter observerades.

Jämförelse av alfaxalons och propofols egenskaper och effekter

Propofol (2,6-diisopropylfenol) har en liknande verkningsmekanism som alfaxalon då det också binder till GABA_A-receptorer och på så sätt hämmar exciteriska nervsignaler (Rang *et al.*, 2016). Propofol ger snabb induktion (cirka 30 sekunder) av anestesi och med en enda dos fås en kort verkningstid och en bra återhämtning eftersom substansen metaboliseras snabbt (Rang *et al.*, 2016).

Propofols korta verkningsstid kan jämföras med alfaxalons. Efter en intravenös klinisk dos utan premedicinering tar det cirka 29 minuter från slutet av induktionen tills katten försöker lyfta på huvudet (jämfört med 26 minuter från intubering till extubering för alfaxalon). Med premedicinering tar det cirka 25 minuter från induktion till extubering (jämfört med 21.5 minuter för alfaxalon) (Muir *et al.*, 2009; Taboada & Murison, 2010; Mathis *et al.*, 2012).

Liknande kardiovaskulära effekter kan ses efter induktion av anestesi med alfaxalon respektive propofol (Taboada & Murison, 2010). I en studie med 39 katter av Taboada & Murison (2010) minskade hjärtfrekvensen i princip lika mycket totalt, men sjönk något långsammare, vid induktion med alfaxalon jämfört med propofol.

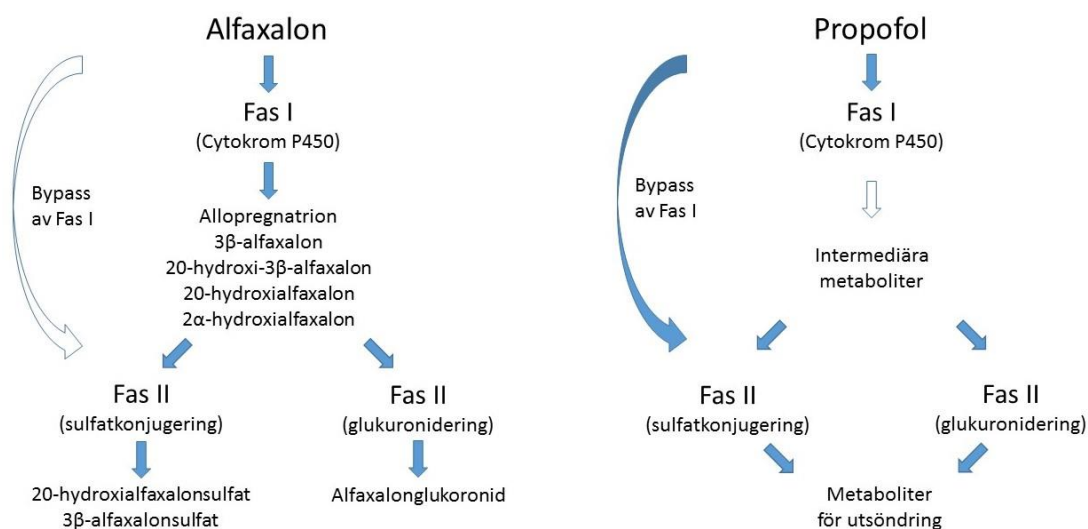
Respiratorisk depression och apné är de vanligaste biverkningarna vid administration av propofol (Sano *et al.*, 2003). Campagna *et al.* (2015) visade, i en studie med 20 katter, att alfaxalon har en mindre påverkan på respirationen i form av högre syremättnad, lägre nivåer av koldioxid i blodet samt mindre behov av kontrollerad ventilering, jämfört med propofol då dessa används för både induktion och underhåll av anestesi. Dessutom uppstår apné hos upp till cirka 60% av katter som induceras med propofol (Sano *et al.*, 2003), jämfört med upp till 19% av de som induceras med alfaxalon (Whittem *et al.*, 2008; Muir *et al.*, 2009; Zaki *et al.*, 2009; Taboada & Murison, 2010; Beths *et al.*, 2014; Schwarz *et al.*, 2014; FASSvet, 2015).

Vaskulär smärta vid injektionsstället kan ses vid administrering av propofol, vilket inte observerats vid injektioner med alfaxalon (Zaki *et al.*, 2009; Rang *et al.*, 2016).

Mathis *et al.* (2012) fann, i en studie med 93 katter, inga viktiga skillnader i kvaliteten på återhämtningen efter induktion av anestesi med alfaxalon jämfört med propofol. Återhämtningen bedömdes som smidig (viss rörelse, sväljande eller hostande) för majoriteten av katterna. De katter som inducerats med alfaxalon drabbas dock oftare av psykomotorisk agitation, framför allt paddlande rörelser och darrningar. De kan även upplevas som mer desorienterade och nervösa under återhämtningen, jämfört med de som inducerats med propofol.

Andress *et al.* (1995) undersökte, i en studie med 6 katter, effekterna av upprepad administration av propofol. Resultatet visade att vid upprepade doser eller långvarig infusion med propofol fås en förlängd återhämtning och en ökad bildning av Heinz-kroppar (aggregat av oxiderat hemoglobin) i erythrocyter, vilket kan leda till hemolys och anemi. Vid upprepad användning under flera på varandra följande dagar kan dessutom symptom som allmänt obehag, anorexi, diarré och ödem i ansiktet uppstå hos katter.

Elimineringen av propofol sker i princip endast genom Fas II-metabolism i levern, det vill säga genom konjugering med glukuronsyra eller sulfat (se Figur 4) (Warne *et al.*, 2015). Katter är mer beroende av den långsamma och mättningsbara sulfatkonjugeringen, eftersom de har en nedsatt glukuronidering på grund av begränsad koncentration eller avsaknad av de enzym (glukuronosyltransferas) som katalyserar konjugeringen (Warne *et al.*, 2015). Vid långvarig anestesi med propofol drabbas katter därför av en förlängd återhämtning, jämfört med alfaxalon (Whittem *et al.*, 2008; Warne *et al.*, 2015).



Figur 4. Schematisk jämförande bild över levermetabolismen för alfaxalon respektive propofol, baserad på bild från Warne *et al.* (2015) sid. 145. Alfaxalon metaboliseras både via Fas I och Fas II medan propofol i princip endast genomgår Fas II.

Fenolföreningar som exempelvis propofol orsakar oxidativ denaturering av hemoglobin, vilket resulterar i bildning av Heinz-kroppar i erythrocyter (Andress *et al.*, 1995). På grund av den nedsatta metabolismen av propofol vid långvarig eller upprepad administrering så ökar risken för att substansen ska orsaka oxidativ skada (Andress *et al.*, 1995). Katters erythrocyter är dessutom mer mottagliga för oxidativ skada jämfört med andra djurslag, eftersom de har en relativt hög koncentration av oxiderbara tiolgrupper (Andress *et al.*, 1995).

Jämförelse av alfaxalons och ketamins egenskaper och effekter

Ketamin (2-(2-klorfenyl)-2-(metylamin)cyclohexan-1-on) verkar genom att blockera NMDA-receptorer vilket hämmar excitatoriska nervsignaler (Rang *et al.*, 2016). Detta leder till en dissociativ anestesi, vilket innebär att patienten inte helt förlorar medvetandet (Rang *et al.*, 2016). Ketamin har även en somatisk analgetisk effekt men ger ingen muskelrelaxation (Kalchofner Guerrero *et al.*, 2014; Rang *et al.*, 2016).

Ketamin används i stor utsträckning för anestesi hos katter, framför allt eftersom det har så pass lång verkningsstid att en enda dos räcker vid mindre ingrepp, samt att det kan administreras intramuskulärt (Khenissi *et al.*, 2016). Läkemedlet kombineras ofta med en α_2 -agonist och en opioid för att förbättra sedering, muskelrelaxation och analgesi (Khenissi *et al.*, 2016).

Sedan år 2005 är ketamin narkotikaklassat (klass IV) i Sverige (LVFS 2005:5). På grund av att substansen missbrukas har ketamins framtida tillgänglighet börjat diskuteras och efterfrågan på alternativ har ökat (Khenissi *et al.*, 2016).

Ketamin ger en långsammare induktion (cirka 1-2 minuter) jämfört med propofol (cirka 30 sekunder) (Rang *et al.*, 2016). Gieseg *et al.* (2014) rapporterade en verkningsstid på cirka 20-30 minuter efter induktion med en intravenös klinisk dos med ketamin, kombinerat med premedicinering. Detta kan jämföras med 21.5 minuter för alfaxalon respektive 25 minuter för propofol, från induktion till extubering (Mathis *et al.*, 2012).

Exempel på biverkningar som har observerats i samband med administrering av ketamin är ökad hjärtfrekvens och syreförbrukning, ökat blodtryck samt ökat intrakraniellt tryck (Ribas *et al.*, 2015; Rang *et al.*, 2016). På grund av läkemedelslösningens låga pH kan den dessutom orsaka smärta i samband med intramuskulär injektion (Khenissi *et al.*, 2016). Ketamin har dock betydligt mindre påverkan på respirationen jämfört med propofol (Rang *et al.*, 2016).

Ketamin har även associerats med ataxi, ökad motorisk aktivitet, ökad känslighet för beröring och ljud samt hyperreflexi i samband med återhämtning efter anestesi, i en studie med 45 katter av Gieseg *et al.* (2014). Det kan dröja flera timmar innan symptomen avtar men frekvensen kan minskas genom kombination med premedicinering (Gieseg *et al.*, 2014).

Flera studier har jämfört effekterna vid anestesi med alfaxalon respektive ketamin (Gieseg *et al.*, 2014; Khenissi *et al.*, 2016). Khenissi *et al.* (2016) administrerade ketamin eller alfaxalon intramuskulärt till 32 katter, i kombination med butorfanol och dexmedetomidin. Ketamin gav då en lägre andningsfrekvens och det krävdes oftare och fler extra doser av ketamin under anestesi, jämfört med alfaxalon. Återhämtningstiden var längre hos katter som getts alfaxalon, men mer ataxi samt sämre kvalitet på återhämtningen sågs hos katter som getts ketamin. Kvaliteten på återhämtningen bedömdes efter en 3-gradig skala baserat på faktorer som exempelvis hur mycket katterna stretade emot, stabilitet och hyperreaktivitet.

Gieseg *et al.* (2014) jämförde, i en studie med 45 katter, återhämtningen efter anestesi som inducerats med antingen alfaxalon eller ketamin i kombination med diazepam, och som därefter underhållits med isofluran. Under början av återhämtningen började katterna som inducerats med alfaxalon att krasa med tassarna mot huvudet. Detta beteende avtog dock relativt snabbt. Cirka 20-30 minuter efter extubering började katterna som inducerats med ketamin och diazepam att uppvisa orolighet, ryckiga och plötsliga rörelser samt hyperkänslighet vid beröring. Efter 60 minuter var dessa katter fortfarande mer oroliga jämfört med de som inducerats med alfaxalon.

Smärta efter ingrepp där anestesi inducerats och underhållits med bolusdoser av alfaxalon respektive ketamin jämfördes i en studie med 21 katter, av Kalchofner Guerrero *et al.* (2014). Katterna som getts alfaxalon visade tecken på att uppleva mer post-operativ smärta, hade lägre smärtröskel och krävde fler extra doser av smärtlindrande medel än de som getts ketamin.

Sammanställning av farmakokinetiska och farmakodynamiska egenskaper

Nedan listas de farmakokinetiska och farmakodynamiska egenskaper samt biverkningar för alfaxalon, propofol respektive ketamin som undersökts i denna litteraturstudie (se Tabell 2). Då exakta siffror saknas eller ej bedömts lämpliga för jämförelse av vissa parametrar, beskrivs dessa parametrar istället som Låg, Medel eller Hög.

Tabell 2. En sammanfattande tabell över alfaxalons, propofols respektive ketamins farmakokinetiska och farmakodynamiska egenskaper samt biverkningar vid administrering till katt.

	Alfaxalon	Propofol	Ketamin
Farmakokinetik*			
Distributionsvolym (L/kg)	1.8 ¹	8.4 ²	2.1 ³
Clearance (mL/(kg x min))	25.1 ¹	8.6 ²	21.3 ³
Halveringstid (min)	45 ¹	1748 ²	79 ³
Farmakodynamik			
Målreceptor	GABA _A ⁴	GABA _A ⁴	NMDA ⁴
Dissociativ anestesi	Nej ⁴	Nej ⁴	Ja ⁴
Muskelrelaxation	Ja ⁴	Ja ⁴	Nej ⁴
Analgesi	Nej ⁵	Nej ⁴	Ja ⁴
Anestesi			
Induktionstid (min), vid intravenös administrering	0.5-2 ^{5,6}	0.5 ⁴	1-2 ⁴
Verkningstid (min), med premedicinering	21.5 ⁷	25 ⁷	20-30 ⁸
Biverkningar			
Hjärtfrekvens	↓ ⁵	↓ ⁹	↑ ⁴
Blodtryck	↓ ⁵	↓ ⁹	↑ ⁴
Andningsfrekvens	↓ ⁵	↓ ⁹	↓ ¹⁰
Risk för apné	<20% ^{1,5,6,9,11,12,13}	≤60% ¹⁴	Låg ⁴
Intrakranialt tryck	↓ ¹⁵		↑ ⁴
Smärta vid injektion	Nej ⁶	Ja ⁴	Ja ¹⁰
Risk för biverkningar vid långvarig eller upprepad administrering	Troligtvis låg ^{1,15,16}	Hög ^{1,15,17}	
Risk för ackumulering	Troligtvis låg ^{1,11,15}	Hög ^{1,11,15}	
Risk för psykomotoriska symptom vid återhämtning	Medel ¹³	Låg ⁷	Hög ⁸

*Farmakokinetiska parametrar efter en klinisk intravenös induktionsdos av alfaxalon eller ketamin, respektive efter infusion av propofol.

¹Whittem *et al.*, 2008. ²Bester, 2009. ³Hanna *et al.*, 1988. ⁴Rang *et al.*, 2016. ⁵Muir *et al.*, 2009. ⁶Zaki *et al.*, 2009. ⁷Mathis *et al.*, 2012. ⁸Gieseg *et al.*, 2014. ⁹Taboada & Murison, 2010. ¹⁰Khenissi *et al.*, 2016. ¹¹Beths *et al.*, 2014. ¹²Schwarz *et al.*, 2014. ¹³FASSvet, 2015. ¹⁴Sano *et al.*, 2003. ¹⁵Warne *et al.*, 2015. ¹⁶Vettorato, 2013. ¹⁷Andress *et al.*, 1995.

DISKUSSION

Denna litteraturstudie har undersökt vad som gör alfaxalon till ett effektivt och säkert induktionsläkemedel för katt. Syftet med arbetet är att diskutera varför galeniska, farmakokinetiska och farmakodynamiska egenskaper, samt avsaknaden av allvarigare biverkningar, gör alfaxalon till ett bra induktionsläkemedel för katt. Litteraturstudien syftar också till att diskutera varför alfaxalons egenskaper är att föredra i vissa sammanhang, framför propofol och ketamin.

Alfaxalon har en viss negativ påverkan på respiration och cirkulation, exempelvis har minskat blodtryck och sänkt andningsfrekvens observerats av Muir *et al.* (2009). Dessa effekter är dock inte kliniskt relevanta då läkemedlet ges som rekommenderade kliniska doser till friska katter (Muir *et al.*, 2009). Effekterna är så pass små att en god anestesi med alfaxalon kan fås även hos kattungar under 12 veckor (O'Hagan *et al.*, 2012). De kardiovaskulära och respiratoriska parametrarna bör dock övervakas noggrant, framför allt då läkemedlet ges till katter med nedsatt cirkulation eller respiration, eftersom effekterna kan ha större betydelse hos dessa patienter.

Vid EKG-undersökningar har endast små förändringar på hjärtats funktion setts hos katter som sederats med alfaxalon och butorfanol (Ribas *et al.*, 2015). Eftersom denna kombination av läkemedel därmed verkar ha en väldigt liten påverkan på hjärtat kan det vara ett bra alternativ även till katter med okänd hjärtstatus eller hjärtsjukdom.

Det föreligger en risk för apné i samband med induktion av anestesi med alfaxalon. Den är visserligen relativt liten (troligtvis <20%) jämfört med propofol (≤60%) och kan minimeras genom långsam intravenös administrering under cirka 60 sekunder (Whittem *et al.*, 2008; Muir *et al.*, 2009; Zaki *et al.*, 2009; Taboada & Murison, 2010; Beths *et al.*, 2014; Schwarz *et al.*, 2014; FASSvet, 2015). Trots att risken är relativt liten bör dock FASSvets rekommendationer om att intubera och ge syrgas då anestesi inducerats med Alfaxan[®] följas.

Alfaxalon har visat sig ha ett brett terapeutiskt fönster då katter verkar tolerera en överdos som är fem gånger starkare än den rekommenderade kliniska induktionsdosen (Whittem *et al.*, 2008; Muir *et al.*, 2009). Effekterna på respirationen och cirkulationen (exempelvis minskning av andningsfrekvens, blodtryck och hjärtfrekvens) är dock dosberoende, vilket innebär att vid högre doser fås en kraftigare minskning av de kardiovaskulära parametrarna, samt en ökad risk för apné (Whittem *et al.*, 2008; Muir *et al.*, 2009). Dosen av alfaxalon bör därför minimeras, vilket kan åstadkommas genom användning av premedicinering (exempelvis medetomidin eller acepromazin) före induktion av anestesi med alfaxalon, samt genom en långsam administreringshastighet av alfaxalon (Zaki *et al.*, 2009; FASSvet, 2015; Bauquier *et al.*, 2017).

Det är viktigt att ta hänsyn till varje individs särskilda behov, eftersom olika katter kräver väldigt olika induktionsdoser av alfaxalon på grund av stora individuella variationer i plasmakoncentration (Whittem *et al.*, 2008). De rekommenderade kliniska doserna kan användas som en guide men det är viktigt att skraddarsy anestesin för varje patient och att vid behov justera doshastigheten under anestesins gång (Whittem *et al.*, 2008).

FASSvet (2015) rekommenderar samma induktionsdos av Alfaxan[®] (5 mg/kg) oavsett om premedicinering använts eller ej. Resultat från studier av Zaki *et al.* (2009) samt Bauquier *et al.* (2017) visar dock att den dos av alfaxalon som krävs för induktion minskar vid användande av

premedicinering (exempelvis medetomidin eller acepromazin). FASSvets rekommendationer angående dosering för induktion efter premedicinering bör därför ses över.

Intravenös administrering är att föredra framför intramuskulär, framför allt då ingen premedicinering används, eftersom intramuskulär administrering kräver att en stor volym injiceras (Grubb *et al.*, 2013). Det leder även till en förlängd återhämtning med försämrad kvalitet på grund av excitation, ataxi och hyperreaktivitet (Grubb *et al.*, 2013). Genom användning av premedicinering, exempelvis i form av butorfanol och dexmedetomidin, kan dosen av Alfaxan[®] minskas. Den totala injektionsvolymen bör dock ändå delas upp på två injektionsställen för att undvika iatrogena muskelskador (Adami *et al.*, 2016).

Alfaxalon kan även användas för underhåll av anestesi. I en jämförande studie av O'Hagan *et al.* (2012) minskade både hjärt- och andningsfrekvens mindre och kvaliteten på återhämtningen bedömdes som bättre vid underhåll med alfaxalon jämfört med isofluran. Hur kvaliteten bedömdes beskrevs dock inte mer detaljerat än att en subjektiv 4-gradig skala användes.

Anestesi med alfaxalon ger en relativt snabb återhämtning (Warne *et al.*, 2015), vilket troligtvis beror på alfaxalons korta halveringstid (ca 45 min). Återhämtningstiden påverkas inte av storleken på den totala dosen av alfaxalon eller längden på anestesi (Beths *et al.*, 2014), vilket tyder på låg ackumulering av alfaxalon och dess effekter.

Jämförande diskussion kring alfaxalons, propofols och ketamins egenskaper

Alfaxalon har både fördelar och nackdelar jämfört med propofol och ketamin. Vilket läkemedel som föredras beror på en mängd olika faktorer som exempelvis hur länge anestesi beräknas pågå, patientens respiratoriska och kardiovaskulära status samt vilka krav som ställs på återhämtningen efter anestesi.

Propofol har en liknande verkningsmekanism som alfaxalon och dessa substanser har därför liknande effekter såsom snabb induktion (från cirka 0.5 min) och kort verkningstid (<25 min med premedicinering) (Muir *et al.*, 2009; Taboada & Murison, 2010; Mathis *et al.*, 2012; Rang *et al.*, 2016). Ketamin däremot har en annan verkningsmekanism som leder till en dissociativ anestesi och analgesi, men ingen muskelrelaxation (Rang *et al.*, 2016). Ketamin ger även något långsammare induktion (1-2 min) samt har en något längre verkningstid (20-30 min med premedicinering) jämfört med propofol och alfaxalon (Gieseg *et al.*, 2014; Kalchhofner Guerrero *et al.*, 2014; Rang *et al.*, 2016).

Ketamins relativt långa verkningstid är användbar vid mindre ingrepp då det ofta räcker med en enda bolusdos (Rang *et al.*, 2016). Khenissi *et al.* (2016) visade att även alfaxalon kan användas på detta sätt, och kan då resultera i en återhämtning med mindre excitation jämfört med ketamin.

Alfaxalon och propofol ger liknande kardiovaskulära effekter, exempelvis i form av minskad hjärtfrekvens och blodtryck, medan ketamin istället ökar dessa parametrar samt det intrakraniala trycket (Taboada & Murison, 2010; Ribas *et al.*, 2015; Rang *et al.*, 2016). Alfaxalon skulle därför kunna användas vid tillfällen då ketamin bör undvikas, exempelvis till patienter med hypertrofisk kardiomyopati eller förhöjt intrakranialt tryck.

Vid anestesi med propofol ses påverkan på respirationen såsom minskad andningsfrekvens, och apné kan uppstå hos upp till 60% av katterna (Sano *et al.*, 2003). Risken för apné är lägre för alfaxalon och ketamin jämfört med propofol och alfaxalon påverkar även andningsfrekvensen mindre jämfört med ketamin (Khenissi *et al.*, 2016; Rang *et al.*, 2016). Alfaxalon kan därmed vara ett bättre alternativ till katter med nedsatt respiration, jämfört med propofol och ketamin.

Den snabba induktionen (0.5-2 min), korta verkningstiden (cirka 21.5 min med premedicinering) och korta halveringstiden (cirka 45 min) hos alfaxalon gör det lämpligt för infusion eftersom djupet på anestesi enkelt kan justeras (Whittem *et al.*, 2008; Muir *et al.*, 2009; Zaki *et al.*, 2009; Mathis *et al.*, 2012). Det finns däremot flera anledningar som gör propofol mindre lämpligt att använda för upprepade doser eller långvarig infusion. Den extremt långa halveringstiden (>1500 min) som fås vid infusion kan ses som ett bevis på den begränsade metaboliseringen, vilket resulterar i bildning av Heinz-kroppar i erythrocyter (Andress *et al.*, 1995; Bester, 2009). Förlängd återhämtning är ytterligare en biverkning som uppstår vid upprepade eller långvarig anestesi med propofol och som troligtvis beror på den begränsade metaboliseringen (Andress *et al.*, 1995; Whittem *et al.*, 2008; Warne *et al.*, 2015).

Warne *et al.* (2015) beskrev den långsamma metaboliseringen av propofol som är beroende av sulfatkonjugeringen i Fas II. Eftersom alfaxalon genomgår både Fas I och II är risken för ackumulering sannolikt lägre för alfaxalon jämfört med propofol vid kliniska underhållsdoser (Warne *et al.*, 2015). Beths *et al.* (2014) visade även, i en studie med 34 katter, att återhämtningstiden inte påverkas av storleken på den totala dosen av alfaxalon eller längden på anestesi, vilket är ytterligare ett tecken på låg ackumulering av alfaxalon och dess effekter.

Kvaliteten på återhämtningen efter anestesi bedöms som bättre vid induktion med propofol eller alfaxalon, jämfört med ketamin (Giesege *et al.*, 2014; Khenissi *et al.*, 2016). Detta beror på att katter som inducerats med ketamin i statistiskt signifikant större grad uppvisar symptom som exempelvis psykomotorisk agitation, orolighet, ataxi och ökad känslighet för beröring och ljud i samband med återhämtningen efter anestesi, jämfört med alfaxalon och propofol (Mathis *et al.*, 2012, Giesege *et al.*, 2014; FASSvet, 2015; Khenissi *et al.*, 2016).

Även vid återhämtning efter anestesi med alfaxalon kan psykomotorisk agitation ses, men dessa symptom anses inte vara kliniskt relevanta (FASSvet, 2015). De utgör dessutom troligtvis en betydligt mindre risk för kattens framtida hälsa jämfört med de biverkningar som propofol kan orsaka vid långvarig anestesi, exempelvis bildning av Heinz-kroppar, vilket kan leda till hemolys och anemi (Andress *et al.*, 1995).

En fördel med ketamin, jämfört med alfaxalon och propofol, är ketamins analgetiska egenskaper (Rang *et al.*, 2016). Om alfaxalon har några analgetiska egenskaper överhuvud taget är omdebatterat (Gilron & Coderre, 1994; Nadeson & Goodchild, 2000; Winter *et al.*, 2003; Kalchofner Guerrero *et al.*, 2014). Alfaxan[®] bör därför alltid kombineras med analgetika, exempelvis opioider, för att en tillräcklig analgesi ska uppnås vid kirurgiska ingrepp.

Nedan ses en förtydligande sammanställning av olika situationer då alfaxalon, propofol och ketamin bedöms som lämpliga att använda (se Tabell 3).

Tabell 3. En sammanfattande tabell över olika situationer då alfaxalon, propofol respektive ketamin bedöms som lämpliga att använda (markeras med X i tabellen).

	Alfaxalon	Propofol	Ketamin
I form av en enda dos vid korta ingrepp	X		X
Intramuskulär administrering	X*		X
Långvarig eller upprepad anestesi	X		
Lågt blodtryck			X
Högt blodtryck	X	X	
Låg hjärtfrekvens			X
Förhöjd hjärtfrekvens	X	X	
Hjärtsjukdom som t.ex. hypertrofisk kardiomyopati	X		
Ökat intrakranialt tryck	X		
Nedsatt respiration	X		
Då risken för apné bör minimeras	X**		X
Då psykomotoriska symptom bör undvikas		X	
Då analgetisk effekt är önskvärt			X

*Med premedicinering **Med premedicinering och långsam administrering

Utmaningar och felkällor

Det var en utmaning att jämföra de olika artiklarna i denna litteraturstudie, eftersom undersökningarna ofta utförts under olika omständigheter. Bland annat användes olika metoder för att mäta fysiologiska parametrar (exempelvis blodtryck). Begrepp som induktionstid och verkningstid definierades på olika sätt (verkningstid kunde exempelvis definieras som tiden från intubering till extubering, eller från induktion till att katten försöker lyfta på huvudet). I studierna användes olika läkemedel för premedicinering (exempelvis acepromazin eller medetomidin), alternativt användes ingen premedicinering alls. Olika ingrepp utfördes även under anestesi (vanligast var dock ovariehysterektomi) medan vissa studier inte utförde något ingrepp alls. Dessutom användes olika poängsystem med olika skalor för bedömning av kvaliteten på återhämtningen.

Det var även en utmaning att hitta helt opartiska källor. Flera av artiklarna hade författare med koppling till tillverkaren av Alfaxan[®] (exempelvis Warne *et al.*, 2015) och några av artiklarna var dessutom sponsrade av tillverkaren (Whittem, *et al.*, 2008, Muir *et al.*, 2009, Beths *et al.*, 2014 samt Bauquier *et al.*, 2017). Fokus har dock lagts på de studier som hävdar att inga intressekonflikter förekommer och som inte sponsrats av tillverkaren av Alfaxan[®]. Resultat från studier där en eller flera deltagare varit blindade (exempelvis anestesologen, kirurgen eller bedömaren av kvaliteten på återhämtningen) och där specifika moment alltid har utförts av

samma person (exempelvis samma anestesilog, kirurg eller bedömare av kvaliteten på återhämtningen) har värderats som mest tillförlitliga.

Samtliga studier, förutom fallbeskrivningen av Vettorato (2013), utfördes på katter som bedömdes som helt friska. För att kunna göra ytterligare bedömningar om alfaxalons användbarhet krävs exempelvis studier som undersöker hur kardiovaskulära och respiratoriska parametrar påverkas vid administrering till katter med olika kardiovaskulära och respiratoriska sjukdomar. Det behövs även studier som undersöker metaboliska effekter och ackumulering vid långvarig administrering. Det skulle även vara intressant att undersöka hur risken för psykomotorisk agitation under återhämtningen kan minimeras och undersöka om det går att ta fram en objektiv mätmetod för återhämtningskvalitet. Fler jämförelser behövs även mellan olika läkemedel för premedicinering (exempelvis olika bensodiazepiner och α_2 -adrenoreceptoragonister) samt mellan olika analgetika för att kunna optimera anestesi med alfaxalon.

Slutsatser

Denna litteraturstudie har undersökt vad som gör alfaxalon till ett effektivt och säkert induktionsläkemedel för katt. Syftet med studien är att diskutera varför galeniska, farmakokinetiska och farmakodynamiska egenskaper, samt avsaknaden av allvarigare biverkningar, gör alfaxalon till ett bra induktionsläkemedel för katt. Litteraturstudien syftar också till att diskutera varför alfaxalons egenskaper är att föredra i vissa sammanhang, framför propofol och ketamin.

Slutsatserna blir, baserat på litteraturgenomgången, att alfaxalons farmakodynamiska effekter (verkningsmekanism samt kardiovaskulära och respiratoriska biverkningar) och farmakokinetiska egenskaper (distribution och metabolism) gör det till ett effektivt och säkert induktionsläkemedel för katt. Baserat på den snabba elimineringen och begränsad ackumulering är alfaxalon även ett bra alternativ för underhåll av anestesi.

De situationer då alfaxalon, jämfört med propofol och ketamin, är mer lämpligt för anestesi hos katt, är framför allt vid långvarig eller upprepad anestesi, hjärtsjukdom (exempelvis hypertrofisk kardiomyopati), ökat intrakraniellt tryck samt nedsatt respiration. Alfaxalon är dessutom mer lämpligt att användas vid högt blodtryck samt förhöjd hjärtfrekvens, jämfört med ketamin.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Adami, C., Imboden, T., Giovannini, A. E., Spadavecchia, C. (2016). Combinations of dexmedetomidine and alfaxalone with butorphanol in cats: application of an innovative stepwise optimisation method to identify optimal clinical doses for intramuscular anaesthesia. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 18: 846-853.
- Andress, J. L., Day, T. K., Day, D. (1995). The effects of consecutive day propofol anesthesia on feline red blood cells. *Veterinary Surgery*, 24: 277-282.
- Bauquier, S. H., Warne, L. N., Carter, J. E., Whittem, T., Beths, T. (2017). Influence of two administration rates of alfaxalone at induction on its relative potency in cats: a pilot study. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 19: 231-234.
- Bester, L. (2009). *Pharmacokinetics of propofol in cats*. Diss. University of Pretoria.
- Beths, T., Touzot-Jourde, G., Musk, G., Pasloske, K. (2014). Clinical evaluation of alfaxalone to induce and maintain anaesthesia in cats undergoing neutering procedures. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 16: 609-615.
- Campagna, I., Schwarz, A., Keller, S., Bettschart-Wolfensberger, R., Mosing, M. (2015). Comparison of the effects of propofol or alfaxalone for anaesthesia induction and maintenance on respiration in cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 42: 484-492.
- FASSvet (2015-05-20). *FASS Djurläkemedel: Alfaxan®*.
<http://www.fass.se/LIF/product?userType=1&nplId=20140717000017> [2017-02-01]
- Föreskrifter om ändring i Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 1997:12) om förteckningar över narkotika (2005). Stockholm. (LVFS 2005:5)
- Gieseg, M., Hon, H., Bridges, J., Walsh, V. (2014). A comparison of anaesthetic recoveries in cats following induction with either alfaxalone or ketamine and diazepam. *New Zealand Veterinary Journal*, 62: 103-109.
- Gilron, I., Coderre, T. J. (1996). Preemptive analgesic effects of steroid anesthesia with alfaxalone in the rat formalin test: Evidence for differential GABA_A receptor modulation in persistent nociception. *Anesthesiology*, 84: 572-579.
- Grubb, T. L., Greene, S. A., Perez, T. E. (2013). Cardiovascular and respiratory effects, and quality of anesthesia produced by alfaxalone administered intramuscularly to cats sedated with dexmedetomidine and hydromorphone. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15: 858-865.
- Hanna, R. M., Borchard, R. E., Schmidt, S. L. (1988). Pharmacokinetics of ketamine HCl and metabolite I in the cat: a comparison of i.v., i.m., and rectal administration. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 11: 84-93.
- Kalchofner Guerrero, K. S., Reichler, I. M., Schwarz, A., Jud, R. S., Hässig, M., Bettschart-Wolfensberger, R. (2014). Alfaxalone or ketamine-medetomidine in cats undergoing ovariohysterectomy: a comparison of intra-operative parameters and post-operative pain. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 41: 644-653.

- Khenissi, L., Nikolayenkova-Topie, O., Broussaud, S., Touzot-Jourde, G. (2016). Comparison of intramuscular alfaxalone and ketamine combined with dexmedetomidine and butorphanol for castration in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. doi: 10.1177/1098612X16657951. [2017-02-01]
- Läkemedelsverket (2015-01-28). *Läkemedelsverket informerar 2015/3*.
https://lakemedelsverket.se/upload/foretag/humanlakemedel/godkannandelistor/g3_2015.pdf
 [2017-02-09]
- Mathis, A., Pinelas, R., Brodbelt, D. C., Alibhai, H. I. (2012). Comparison of quality of recovery from anaesthesia in cats induced with propofol or alfaxalone. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 39: 282-290.
- Muir, W., Lerche, P., Wiese, A., Nelson, L., Pasloske, K., Whittam, T. (2009). The cardiorespiratory and anesthetic effects of clinical and supraclinical doses of alfaxalone in cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 36: 42-54.
- Nadeson, R., Goodchild, C. S. (2000). Antinociceptive properties of neurosteroids II. Experiments with Saffan[®] and its components alphaxalone and alphadolone to reveal separation of anaesthetic and antinociceptive effects and the involvement of spinal cord GABA_A receptors. *Pain*, 88: 31-39.
- Nilsson, A., Persson, M. P. (1988). Total intravenous anaesthesia – is there a future for midazolam? *Acta Anaesthesiologica Scandinavica Supplementum*, 87: 6-10.
- O'Hagan, B. J., Pasloske, K., McKinnon, C., Perkins, N. R., Whittam, T. (2012). Clinical evaluation of alfaxalone as an anaesthetic induction agent in cats less than 12 weeks of age. *Australian Veterinary Journal*, 90: 395-401.
- Rang, H. P., Ritter, J. M., Flower, R. J., Henderson, G. (2016). *Rang and Dale's Pharmacology*. 8e upplagan. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone.
- Ribas, T., Bublot, I., Junot, S., Beaufrère, H., Rannou, B., Gagnière, P., Cadoré, J. L., Pariaut, R. (2015). Effects of intramuscular sedation with alfaxalone and butorphanol on echocardiographic measurements in healthy cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 17: 530-536.
- Sano, T., Nishimura, R., Mochizuki, M., Hara, Y., Tagawa, M., Sasaki, N. (2003). Clinical usefulness of propofol as an anaesthetic induction agent in dogs and cats. *Journal of Veterinary Medical Science*, 65: 641-643.
- Schwarz, A., Kalchofner, K., Palm, J., Picek, S., Hartnack, S., Bettschart-Wolfensberger, R. (2014). Minimum infusion rate of alfaxalone for total intravenous anaesthesia after sedation with acepromazine or medetomidine in cats undergoing ovariohysterectomy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 41: 480-490.
- Taboada, F. M., Murison, P. J. (2010). Induction of anaesthesia with alfaxalone or propofol before isoflurane maintenance in cats. *Veterinary Record*, 167: 85-89.
- Veterinary ECC (2015-07-09). *Journal Papers: PORV in dogs, Lactate in cats, and 'All in a tangle'*.
<https://www.vetecsmalltalk.com/episode/20> [2017-03-20]

- Vettorato, E. (2013). Prolonged intravenous infusion of alfaxalone in a cat. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 40: 551-552.
- Warne, L. N., Beths, T., Whitter, T., Carter, J. E., Bauquier, S. H. (2015). A review of the pharmacology and clinical application of alfaxalone in cats. *The Veterinary Journal*, 203: 141-148.
- Whitter, T., Pasloske, K. S., Heit, M. C., Ranasinghe, M. G. (2008). The pharmacokinetics and pharmacodynamics of alfaxalone in cats after single and multiple intravenous administration of Alfaxan® at clinical and supraclinical doses. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 31: 571-579.
- Winter, L., Nadeson, R., Tucker, A. P., Goodchild, C. S. (2003). Antinociceptive properties of neurosteroids: A comparison of alphadolone and alfaxalone in potentiation of opioid antinociception. *Anesthesia & Analgesia*, 97: 798-805.
- Zaki, S., Ticehurst, K., Miyaki, Y. (2009). Clinical evaluation of Alfaxan-CD® as an intravenous anaesthetic in young cats. *Australian Veterinary Journal*, 87: 82-87.
- Åkeson, J. (2014-09-26). *Anestesi*.
<https://www.med.lu.se/content/download/100287/677250/file/Anestesi.pdf> [2017-02-20]