



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap
Institutionen för kliniska vetenskaper

Maropitants effekt och användningsområden hos katt

The effect and use of maropitant in cats

Josefin Magnusson & Ida Svensson

Examensarbete i djuromvårdnad • 15 hp

Djursjukskötarprogrammet 2018:14
Kandidatarbete Djuromvårdnad,
Institutionen för kliniska vetenskaper
Uppsala 2018

Maropitants effekt och användningsområden hos katt

The effect and use of maropitant in cats

Josefin Magnusson & Ida Svensson

Handledare: Lena Olsén, Sveriges Lantbruksuniversitet, Institutionen för kliniska vetenskaper

Examinator: Elin Svonni, Sveriges Lantbruksuniversitet, Institutionen för kliniska vetenskaper

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: Grundnivå G2E

Kurstitel: Examensarbete i djuromvårdnad

Kurskod: EX0796

Program/utbildning: Djursjukskötprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2018

Serietitel: Examensarbete inom djursjukskötare kandidatprogram

Delnummer i serien: 2018:14

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

Nyckelord: antiemetika, Cerenia®, maropitant, katt, illamående, kräkning, premedicinering

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för kliniska vetenskaper

Sammanfattning

Med frågeställningen om maropitant regelmässigt bör ingå i premedicineringen av katt inför allmän anestesi som utgångspunkt, syftar studien till att med hjälp av vetenskaplig litteratur undersöka om fördelarna överväger nackdelarna vid administrering av maropitant vid premedicinering av katt. Syftet är också att undersöka vilka övriga effekter maropitant har vid administrering till katt.

Maropitant är den verksamma substansen i Cerenia® och Prevomax®. Inom svensk djursjukvård är Cerenia® ett vanligt förekommande antiemetiskt läkemedel för katt och hund. Illamående och kräkning uppstår ofta som följd av administrering av opioider och α_2 -adrenoreceptoragonister (α_2 -agonister) vid premedicinering av katt inför allmän anestesi. Vid transport till och från djursjukhuset kan katten utveckla åksjuka som yttrar sig genom ökad salivering, dregling, läppslickning, upprepad sväljning och kräkning. Det är önskvärt att motverka åksjuka då det annars kan föreligga risk för *wind-up* av illamåendet hos katten vid administrering av läkemedel som kan ha emetisk effekt.

Kräkning kan medföra störningar i vätskebalans, syra-bas och elektrolyter, samt i värsta fall orsaka aspirationspneumoni. Vid sedering och sövning blir skyddande reflexer som kräkreflex och hostning nedsatta, vilket ökar risken för aspirationspneumoni. Hos friska katter bedöms kräkning inte vara en betydande riskfaktor, men leder ofta till sänkt välbefinnande. Vid vissa medicinska tillstånd kan det däremot få allvarliga konsekvenser. Illamående är en subjektiv känsla som är svår att bedöma inom veterinärmedicinen. Det är viktigt att försöka förebygga illamående då det kan leda till stress, oro, aversion mot mat och allmänt obehag hos katter.

Maropitant är en potent och selektiv neurokinin-1 (NK-1) - antagonist som blockerar neurotransmittorn Substans P, som har en betydande roll i uppkomsten av illamående och kräkning. Cerenia® förekommer i injektions- och tablettform, där endast injektionsformen är godkänd för djurslaget katt. Injektionsformen av Cerenia® minskar signifikant uppkomsten av kräkning, men kan ge biverkningar i form av smärta vid injicering och efterföljande hudreaktioner. Tablettformen används *off label* till katt och studier visar på lång duration, vilket möjliggör administrering kvällen innan ett planerat besök på djursjukhus.

Maropitant har god antiemetisk effekt hos katt vid olika typer av emetiska stimuli, där administrering av andra läkemedel, det vestibulära systemet och ökade halter av

uremiska toxiner i blodet innefattas. Även vid kronisk njursjukdom har maropitant god antiemetisk effekt. Däremot bör maropitant användas med försiktighet vid sjukdomstillstånd som är kopplade till lever och hjärta.

Maropitant förebygger kräkning i stor utsträckning, men när det kommer till illamående är resultaten tvetydiga. Vid allmän anestesi uppvisar maropitant *Minimum Alveolar Concentration* (MAC)- reducerande egenskaper. Utöver det har det observerats att intravenös administrering av maropitant signifikant sänker blodtrycket under en kort tid, vilket i sammanhanget skulle kunna medföra risker. Under anestesi är det relativt vanligt att katter drabbas av gastroesofageal reflux (GER), vilket kan leda till allvarliga konsekvenser i form av bland annat aspirationspneumoni. Utifrån dagens forskning kan inte några slutsatser angående maropitants inverkan på GER dras.

NK-1-receptorer och Substans P har stor utbredning i kroppen och är delaktiga i olika typer av reaktioner, maropitant kan därmed ha flera tänkbara användningsområden. Studier visar att maropitant kan ha positiv inverkan på stress och smärta. Vid undersökning av maropitants effekt på astma hos katt, kunde däremot ingen betydande effekt påvisas.

Studiens slutsats är att maropitant regelmässigt bör ingå i premedicineringen av katt inför allmän anestesi, då läkemedlets fördelar överväger nackdelarna. Maropitant har god antiemetisk effekt vid kronisk njursjukdom hos katt, sjukdomen i sig är inte ett hinder för administrering av maropitant. Däremot bör försiktighet vidtas vid administrering av maropitant till katter med lever- och hjärtsjukdom. Maropitant uppvisar MAC-reducerande egenskaper vid anestesi, dock krävs ytterligare forskning på maropitants inverkan på stress och smärta hos katt för att kunna dra nytta av eventuella positiva effekter i det kliniska arbetet.

Nyckelord: antiemetika, Cerenia®, maropitant, katt, illamående, kräkning, premedicinering

Summary

The question is if maropitant should be included in the premedication of cats before general anesthesia on a regular basis. The aim of the study is to investigate if the pros outweigh the cons of maropitant administration in premedication of cats, based on current research. In addition, other effects of maropitant administered to cats will be investigated.

Maropitant is the active substance of Cerenia® and Prevomax®. In Swedish animal health care, Cerenia® is a common antiemetic for cats and dogs. Nausea and emesis often occur as a result of opioid and α_2 -adrenoreceptor agonists (α_2 -agonists) administration in premedication before general anesthesia in cats. Cats can develop motion sickness during transportation to and from the animal hospital, that appear through increased salivation, sialorrhea, lip-licking, repeated swallowing and vomiting. It is desirable to counteract motion sickness, otherwise there may be a risk of wind-up of nausea in the cat, due to administration of drugs that may have emetic effects.

Vomiting may cause disturbances in fluid balance, acid-base and electrolytes, and in worst case cause aspiration pneumonia. Protective reflexes as refractory reflex and coughing decrease during anesthesia, which increases the risk of aspiration pneumonia. Vomiting is not considered a significant risk factor in healthy cats, but is often associated with decreased well-being. In certain medical conditions, it may have serious consequences. Nausea is a subjective sensation that is difficult to assess in veterinary medicine. It is important to try to prevent nausea as it may lead to stress, anxiety, food aversion and general discomfort in cats.

Maropitant is a potent and selective neurokinin-1 (NK-1) antagonist blocking the neurotransmitter Substance P, which has a significant role in the occurrence of nausea and vomiting. Cerenia® is available in form of injection and tablet, where only the injection form is approved for use in cats. The injection form of Cerenia® significantly reduces the onset of vomiting, but may cause side effects in form of pain in the injection site and subsequent skin reactions. The tablet form is used off label for cats and studies show long duration, which allows administration the evening prior a planned visit to an animal hospital.

Maropitant has excellent antiemetic effect in cats for various types of emetic stimuli, including administration of other drugs, the vestibular system and increased levels of uremic toxins in the blood. In chronic kidney disease, maropitant has good

antiemetic effect. However, maropitant should be used with caution in cats with liver and heart diseases.

Maropitant prevents vomiting to a large extent, the results are ambiguous when it comes to nausea. In anesthesia, maropitant demonstrates Minimum Alveolar Concentration (MAC) reducing properties. In addition, it has been observed that intravenous administration of maropitant significantly reduces the blood pressure for a short period of time, which can be associated with risks in anesthesia. It is relatively common for cats to suffer from gastroesophageal reflux (GER) during anesthesia, which can lead to serious consequences in form of aspiration pneumonia. Regarding the impact of maropitant on GER, no conclusions can be drawn based on today's research.

NK-1 receptors and Substance P are widely distributed in the body and are involved in different types of reactions, therefore maropitant may have several possible uses. Studies indicate that maropitant may have positive impact on stress and pain. However, when investigating the effect of maropitant on asthma in cats, no significant effect was found.

The conclusion of the study is that maropitant regularly should be included in the premedication of cats before general anesthesia, as the pros outweigh the cons of the drug. Maropitant has good antiemetic effect in chronic kidney disease in cats, and the disease itself does not interfere with the administration of maropitant. However, in cats with liver and heart disease, caution should be considered when it comes to administration of maropitant. Maropitant demonstrates MAC reducing properties during anesthesia. Nevertheless, to be able to take advantage of any positive effects of maropitant regarding stress and pain in cats in the clinical work, further research is required.

Key words: antiemetic, Cerenia®, maropitant, cat, nausea, emesis, premedication

Innehållsförteckning

1	Inledning	7
1.1	Syfte	8
1.2	Frågeställningar	8
2	Material och metod	9
2.1	Sökord	9
2.1.1	Primo	9
2.1.2	Pubmed	9
2.1.3	Web of Science	9
3	Resultat	10
3.1	Illamående	10
3.2	Kräkningsreflex	10
3.3	Opioider och α_2 -agonister	11
3.4	Sjukdomstillstånd och illamående	11
3.5	Åksjuka	12
3.6	Konsekvenser av illamående och kräkning	12
3.7	Gastroesofageal reflux	12
3.8	Cerenia®	13
3.8.1	Verkningsmekanismer	13
3.8.2	Farmakokinetik	13
3.8.3	Beredningsformer och indikationer	13
3.8.4	Kontraindikationer	14
3.8.5	Biverkningar och säkerhet	14
3.9	Effektiviteten hos maropitant	15
3.9.1	Intravenös och subkutan administrering	15
3.9.2	Per oral administrering	15
3.9.3	Kronisk njursjukdom	16
3.9.4	Åksjuka	17
3.10	Övriga effekter kopplade till maropitant	17
3.10.1	Anestesi	18
3.10.2	Analgesi	18
3.10.3	Stress	18
3.10.4	Astma	19
4	Diskussion	20

4.1	Metod- och materialdiskussion	20
4.2	Resultatdiskussion	21
4.2.1	Illamående	21
4.2.2	Profylax	22
4.2.3	Åksjuka	23
4.2.4	Gastroesofageal reflux	23
4.2.5	Administrering	24
4.2.6	Övriga effekter kopplade till maropitant	26
5	Slutsats	27
	Referenslista	28

1 Inledning

Under praktiken på vår utbildning till legitimerade djursjukskötare har vi uppmärksammat förekomsten av illamående och kräkningar hos katt i samband med allmän anestesi, samt vilka komplikationer det kan leda till. För vår kandidatexamen i djuromvårdnad har vi därför valt att fördjupa oss i det ämnet. Vi har klinisk erfarenhet av läkemedlet Cerenia®, vars verksamma substans är maropitant. Dessutom uppfattar vi det som ett vanligt förekommande antiemetiskt läkemedel för katt och hund. Det sammantaget låg till grund för valet av läkemedel.

Batchelor *et al.* (2013) framhåller att de publikationer som stödjer olika typer av antiemetikas användning till djurslaget katt är begränsade. Enligt Martin-Flores *et al.* (2016a) har maropitant bättre antiemetisk effekt än andra antiemetikum som dexametason, metoklopramid, ondansetron och prometazin hos katt. Kolahian (2014) visar att maropitant innehar utmärkta antiemetiska egenskaper hos katt, samtidigt som det tolereras väl och anses vara säkert att använda. Cerenia® kan även ha biverkningar, bland annat i form av smärta och svullnad vid injektionsstället (Hickman *et al.*, 2008).

Vid premedicinering av katt inför allmän anestesi används ofta opioider och α_2 -agonister (Martin-Flores *et al.*, 2016). Illamående och kräkning är vanliga biverkningar vid administrering av dessa läkemedel (Plumb, 2008). Flera olika sjukdomstillstånd hos katt kan också ge symtom i form av illamående och kräkning (Reynolds & Lefebvre, 2013). Katter kan även bli illamående och kräkas till följd av åksjuka (Lucot, 2017).

Illamående hos katt är svårt att studera då katter visar begränsade tecken på illamående, ibland kan överdriven salivering och ökad sväljning observeras (Hornby, 2001). Katter med illamående kan få problem med att inte vilja äta (Trepanier & Trepanier, 2010). Därtill sänker illamående och kräkning katters välbefinnande (Papastefanou *et al.*, 2015). Katter upplever ofta kräkning som något

obehagligt, utöver det kan kräkning även leda till andra allvarliga konsekvenser såsom aspirationspneumoni (Batchelor *et al.*, 2013).

Som djursjukskötare är det viktigt att känna till hur läkemedel som används fungerar och vilka eventuella biverkningar de har. Detta är av särskild vikt i samband med allmän anestesi då djuret befinner sig i en utsatt situation. I praktiken är det inte sällan djursjukskötare, som i samråd med veterinär, föreslår vilka läkemedel som ska ingå i ett anestesi-protokoll. Det är även viktigt att ha kunskap om vilka övriga effekter läkemedel kan tänkas ha utöver deras huvudsakliga funktion, samt vilka sjukdomstillstånd eller övriga tillstånd som motiverar eller motsäger användning av läkemedlen.

1.1 Syfte

Syftet med litteraturstudien är att undersöka om fördelarna överväger nackdelarna vid administrering av maropitant vid premedicinering av katt inför allmän anestesi, samt att undersöka om maropitant har några andra användningsområden till katt.

1.2 Frågeställningar

- Bör maropitant regelmässigt ingå i premedicineringen av katt inför allmän anestesi?
- Kan maropitant ha andra användningsområden till katt än vid premedicinering inför allmän anestesi?

2 Material och metod

För att undersöka effekterna av maropitant som premedicinering inför allmän anestesi hos katt och om det kan ha ytterligare användningsområden, utfördes en litteraturstudie. Studien baserades på vetenskaplig litteratur i form av facklitteratur samt artiklar som inhämtats på databaserna Primo, PubMed och Web of Science. Relevanta artiklar valdes ut och deras vetenskaplighet kontrollerades. När det gäller studier på administrering av maropitant till katt uteslöts äldre artiklar och fokus lades på den senaste forskningen. I största möjliga mån användes originalartiklar, men även review-artiklar inkluderades. Studien fokuserar på djurslaget katt men artiklar baserade på forskning på djurslaget hund har inkluderats där motsvarande ännu inte utförts på katt. Några studier från humansidan har legat till grund för beskrivningen av verkningsmekanismerna hos maropitant, samt varit ett verktyg för att kunna dra paralleller till veterinärmedicinen.

2.1 Sökord

2.1.1 Primo

cat, feline, cerenia, maropitant, gastroesophageal reflux, emesis

2.1.2 Pubmed

cat, feline, cerenia, maropitant, emesis

2.1.3 Web of Science

anesth*, anaesth*, cat, cerenia, emesi*, feline, kitten, maropitant, "motion sickness", nausea, premedi*, postoperative, "post operative", "post surgery", surger*, vomit*

3 Resultat

3.1 Illamående

Illamående är en subjektiv känsla som inom veterinärmedicinen är beroende av djurets svar på denna känsla (Kenward *et al.*, 2015). Hos katt kan illamående ses genom beteenden som överdriven salivering och ökad frekvens av sväljning (Hornby, 2001). Illamående är ofta, men inte alltid, ett tecken på att en kräkning är på väg (Kenward *et al.*, 2015). För att illamåendet ska uppfattas av kroppen krävs en perceptuell tolkning av stimuli (Andrews & Sanger, 2014). Illamående kan induceras genom olika somatiska stimuli, dessutom kan illamående framkallas genom emotionella tillstånd som rädsla eller genom inlärd beteenden (Kenward *et al.*, 2015). De stimuli som inducerar illamående kan variera i omfattning och intensitet (Andrews & Sanger, 2014). I de flesta fall induceras illamående vid ett lägre tröskelvärde än kräkning, dessutom finns det en tidsfaktor som påverkar (Andrews & Sanger, 2014). Då intensiteten hos stimuli är konstant, ökar intensiteten hos illamåendet med tiden för exponering och sannolikheten för kräkning ökar, detta är särskilt framträdande då det gäller illamående orsakad av stimuli som påverkar balansorganet (Andrews & Sanger, 2014). Studier har även visat att en upprepad svag vagal stimulering kan framkalla kväljningar genom det så kallade *wind-up*-fenomenet (Fukuda *et al.*, 1999). *Wind-up* innebär en ökad excitabilitet i nervbanorna som uppstår till följd av upprepning av ett stimuli med konstant intensitet (Ambros & Duke, 2013).

3.2 Kräkningsreflex

Kräkningsreflexen kan uppstå genom stimulering av olika områden i hjärnan, bland annat delar av hjärnstammen som kan generera autonoma gensvar på illamående i form av kväljningar och kräkningar (Andrews & Sanger, 2014). Denna stimulering

kan delas in i olika huvudtyper; a) stimulering av afferenta synapser i tarmväggen, b) toxiska ämnen som tas upp via tarmen och når hjärnstammen via blodet, c) sjukdomstillstånd i tarmen eller andra bukorgan som stimulerar ovan nämnda system, d) kraftigt stimuli på hjärnan till exempel trauma och e) störningar på det vestibulära systemet (Sanger & Andrews, 2006). Då stimuli överstiger den emetiska tröskeln framkallas en kräkningsreflex som följs av kräkning (Kenward *et al.*, 2015). Under kväljningsfasen kontraherar och relaxerar diafragmans och bukens muskler, under kräkningen då innehållet från magsäcken stöts upp sker en långsam sammandragning av bukmuskulerna i samarbete med den interkostala muskulaturen samt musklerna i larynx och pharynx (Hornby, 2001). Målet med ett effektivt antiemetikum är att det ska bryta de afferenta signalerna till hjärnan så att de inte når över tröskelvärdet och orsakar illamående och kräkning (Andrews & Sanger, 2014).

3.3 Opioider och α_2 -agonister

Opioider och α_2 -agonister används ofta vid premedicinering av katt inför allmän anestesi då de har sederande och analgetiska effekter, samt minskar MAC (Martin-Flores *et al.*, 2016a). Hos katt kan administrering av α_2 -agonister och opioider leda till illamående och kräkning (Plumb, 2008). Hos opioider, såsom butorfanol och morfin, är mekanismen bakom uppkomsten av illamående och kräkning direkt kopplad till att kemoreceptorer aktiveras i området som styr illamående i förlängda märgen (Grimm *et al.*, 2011). Hos α_2 -agonister, som exempelvis dexmedetomidin, stimuleras istället kemoreceptorer i hjärnstammen, vilket ger liknande effekter (Sinclair, 2003).

Santos *et al.* (2011) visade att då dexmedetomidin och butorfanol användes som premedicinering hos friska katter, ledde detta till kräkning i 78% av fallen. En annan studie visade att premedicinering med dexmedetomidin och morfin hos katt ledde till kräkning i 59% av fallen (Martin-Flores *et al.*, 2016b).

3.4 Sjukdomstillstånd och illamående

Ett flertal olika sjukdomstillstånd kan leda till illamående och kräkning hos katt, bland annat kronisk njursjukdom och hypertyroidism (Reynolds & Lefebvre, 2013), pankreatit (Armstrong & Williams, 2012) samt carcinom i pankreas (Linderman *et al.*, 2013). Det är inte helt klarlagt vad som gör att katter blir illamående vid njursjukdom, men det beror troligen på att kemoreceptorer i hjärnan aktiveras av uremiska toxiner (Quimby *et al.*, 2015).

3.5 Åksjuka

Katter kan även bli illamående och kräkas till följd av åksjuka (Lucot, 2017), detta tillstånd kan uppstå till exempel vid transport i bil eller som ett svar på andra stimuli orsakade av provokativ rörelse (Conder *et al.*, 2008). Enligt Sinn (2018) är det vanligt att djur som är stressade under bilfärder ofta uppvisar symtom på åksjuka såsom ökad salivering, dregling, läppslickning, upprepad sväljning och kräkning. Åksjuka är ett fenomen som inte är helt klarlagt, men uppstår då en rörelse utlöser en sensorisk konflikt mellan det vestibulära systemet och kroppens syncentrum (Yates *et al.*, 1998).

3.6 Konsekvenser av illamående och kräkning

Illamående hos katt kan leda till aversion mot mat och anorexi, som i sin tur kan leda till hepatisk lipidosis (Trepanier & Trepanier, 2010). Illamående och kräkning sänker välbefinnandet hos katt och kan skapa oro och stress (Papastefanou *et al.*, 2015). Vid illamående sker även ett autonomt gensvar från kroppen vilket medför ökad salivering, takykardi, vasokonstriktion och svettning, vilket ytterligare kan bidra till en obehaglig upplevelse (Sanger & Andrews, 2006). Förutom att kräkning är en obehaglig upplevelse för katter, kan det även leda till problematiska konsekvenser som störningar i vätskebalans, syra-bas och elektrolyter, samt aspirationspneumoni (Batchelor *et al.*, 2013). I vanliga fall förhindrar kräkreflexen och hostning att aspiration sker, men hos djur som är sederade eller sövda är dessa skyddande reflexer nedsatta (Koh *et al.*, 2014). Vid vissa medicinska tillstånd, exempelvis penetrerande ögonskador, glaukom, huvudtrauma eller intrakraniell sjukdom, kan ökningen av intraokulärt och intrakraniellt tryck som en kräkning leder till, orsaka ett förvärrat tillstånd (Kraus, 2017).

3.7 Gastroesofageal reflux

Katter kan drabbas av GER under allmän anestesi (Garcia *et al.*, 2017). GER innebär att det sker en passiv passage av magsäcksinnehåll till esofagus (Slater & Rothenberg, 2017). Den viktigaste barriären för att GER inte ska uppstå är den nedre magmunnens tonus (Garcia *et al.*, 2017). Flera läkemedel som används för induktion vid anestesi av katt har visat sig minska den nedre magmunnens tonus och på så sätt öka risken för GER (Hashim & Waterman, 1991). Ketamin bibehåller tonus i den nedre magmunnen i större utsträckning än alfaxalon, tiopental och propofol (Hashim & Waterman, 1991). GER under anestesi kan leda till aspirationspneumoni, esofagit och uppkomst av strikturer i esofagus (Garcia *et al.*,

2017). En studie visar att maropitant inte minskade förekomsten av GER signifikant hos hundar under anestesi (Johnson, 2014).

3.8 Cerenia®

3.8.1 Verkningsmekanismer

Maropitant är en potent och selektiv NK-1-antagonist som verkar genom att blockera bindningen av neurotransmittorn Substans P (Kraus, 2017). Substans P, som är en neuropeptid i takykininfamiljen, anses vara den mest betydande neurotransmittorn i kräkningsprocessen (Kraus, 2017). Då Substans P binder till NK-1-receptorer sker en reaktion i hjärnans kräkningscenter och mag-/tarmkanalen (Milnes *et al.*, 2015). Genom att NK-1-antagonister inhiberar bindningen av Substans P i hjärnan verkar maropitant effektivt som ett bredspektrat antiemetikum (Kraus, 2017). På detta sätt kan risken för illamående och kräkning reduceras (Milnes *et al.*, 2015).

3.8.2 Farmakokinetik

För att förebygga kräkning bör Cerenia® i injektionsform administreras mer än en timme innan en katt utsätts för ett emetiskt stimuli, effekten kvarstår därefter i cirka 24 timmar (FASS, 2015a). Vid undersökning av maropitants farmakokinetik hos katt, är läkemedlets halveringstid 13–17 timmar oavsett om det administreras per oralt, subkutant eller intravenöst (Hickman *et al.*, 2008). Hickman *et al.* (2008) visar även att maropitant absorberas fullständigt efter subkutan injektion och har en biotillgänglighet på 40–50% vid per oral administrering.

3.8.3 Beredningsformer och indikationer

Cerenia® förekommer i form av injektionsvätska 10 mg/ml som är godkänd för användning till djurslagen katt och hund (FASS, 2015a). Cerenia® finns även i tablettform men då endast godkänt för hund (FASS, 2015b). Enligt FASS (2015a) kan injektionsvätskan användas till katt för att lindra illamående och förebygga kräkning som inte är orsakad av åksjuka samt behandla kräkning. Tabletterna finns i olika styrkor (16 mg, 24 mg, 60 mg och 160 mg) och användningsområdet hos hund är att förebygga och behandla kräkning inklusive den orsakad av åksjuka (FASS, 2015b). Tabletterna är inte godkända för användning till katt men används *off label* (Plumb, 2008). För att behandla ett specifikt tillstånd hos ett djurslag ska

ett läkemedel som är godkänt i Sverige för det ändamålet ordinerar i första hand av veterinär (2 kap. 2 § Statens jordbruksverks föreskrifter (SJVFS 2013:42) om läkemedel och läkemedelsanvändning, saknr D 9). Med hänvisning till 2 kap. 3 och 4 § i Statens jordbruksverks föreskrifter (SJVFS 2013:42) om läkemedel och läkemedelsanvändning, saknr D 9 har en veterinär möjlighet att ordinera ett veterinärmedicinskt läkemedel, som är godkänt i Sverige, avsett för ett annat djurslag enligt kaskadprincipen.

3.8.4 Kontraindikationer

Cerenia® metaboliseras i levern och bör därför användas med försiktighet till katt med leversjukdom (FASS, 2015a). Då maropitant interagerar med kroppens Ca- och K-jonkanaler bör försiktighet iaktas hos djur som lider av eller har anlag för hjärtsjukdom, läkemedlet ska heller inte användas tillsammans med andra Ca-kanalantagonister (FASS, 2015a). Den aktiva substansen kan konkurrera med andra läkemedel då maropitant har hög affinitet till plasmaproteiner, den kliniska signifikansen har dock inte undersökts (Plumb, 2008). Enligt FASS (2015a) har läkemedlets säkerhet inte fastställts för administrering till katt under 12 veckor samt vid dräktighet och laktation, läkemedlet skall i de fall endast användas utifrån ansvarig veterinärs bedömning av nytta och risk.

3.8.5 Biverkningar och säkerhet

Då Cerenia® injiceras subkutant kan smärta vid injektionsstället uppkomma, hos katt förekommer måttliga till svåra smärtreaktioner i ungefär en tredjedel av fallen (FASS, 2015a). Denna smärta kan reduceras genom att läkemedlet injiceras vid kylskåpstemperatur (FASS, 2015a). De vanligaste biverkningarna vid subkutan administrering är svullnad och smärta vid injektionsstället, diarré och anorexi kan också förekomma men är ovanligt (Plumb, 2008). I sällsynta fall kan anafylaktiska reaktioner uppkomma i form av ödem, nässelutslag, hudrodnad, dyspné, bleka slemhinnor och kollaps (FASS, 2015a). Då Cerenia® ges i tablettform kan kräkning inom två timmar efter administrering förekomma, detta kan förebyggas genom att en lättare måltid ges före administreringen (FASS, 2015b).

För att utvärdera hur säkert maropitant är att administrera subkutant på katt utförde Hickman *et al.* (2008) en studie där de i ett delförsök injicerade katter med olika doser maropitant vid ett tillfälle och ett annat delförsök där katterna fick en injektion dagligen under 15 dagar. Doserna som utvärderades var 0,5, 1,5, 2,5 och 5,0 mg/kg (Hickman *et al.*, 2008). Biverkningar som observerades var mild tremor under sömn hos en katt som fått en engångsdos med 5,0 mg/kg maropitant injicerat (Hickman *et*

al., 2008). En annan biverkning var röda reaktioner i huden vid injektionsstället vars utbredning ökade till följd av ökad dos och injektionsintervall hos katter som fått upprepade injektioner (Hickman *et al.*, 2008). Hickman *et al.* (2008) konstaterade efter histologisk undersökning av de röda hudområdena att det uppstått blödning och inflammation i subkutis hos de som fått $\geq 1,5$ mg/kg maropitant, fibroplasi i subkutis hos de som fått $\geq 2,5$ mg/kg och mineralisering av läkemedlet i subkutis hos katter som fått 5 mg/kg. Studien visade även att maropitant har antiemetisk effekt vid doserna 0,5–1,0 mg/kg hos katt, vilket sammantaget med ovanstående visar att maropitant är ett säkert läkemedel för behandling av illamående och kräkning hos katt (Hickman *et al.*, 2008).

3.9 Effektiviteten hos maropitant

3.9.1 Intravenös och subkutan administrering

Hickman *et al.* (2008) undersökte effekten av maropitant på kräkning hos katter som injicerats med xylazin, som är en α_2 -agonist. De använde sig av xylazin då det gav pålitlig emetisk effekt, samtidigt som det inte gav några beteendestörningar hos katterna (Hickman *et al.*, 2008). Studien visade att administrering av 1 mg/kg maropitant subkutan eller intravenöst 2 timmar innan injicering av xylazin minskade uppkomsten av kräkning med 76% respektive 100%, jämfört med katterna i kontrollgruppen (Hickman *et al.*, 2008).

Vid jämförelse mellan subkutan injektion av 1 mg/kg maropitant och injektion av isoton natriumklorid 20 timmar innan injektion av dexmedetomidin och morfin, kräktes 3% av katterna som fick maropitant och 59% av katterna som fick isoton natriumklorid (Martin-Flores *et al.*, 2016a). Däremot fann Martin-Flores *et al.* (2016a) ingen signifikant skillnad grupperna emellan gällande förekomsten av tecken på illamående, som dregling och läppslickning. Intravenös och subkutan administrering av 1 mg/kg maropitant minskade signifikant uppkomsten av kräkning vid olika emetiska stimuli hos katter (Martin-Flores *et al.*, 2016a; Hickman *et al.*, 2008).

3.9.2 Per oral administrering

Martin-Flores *et al.* (2016b) undersökte möjligheten att administrera maropitant per oralt till katt. Detta då det i tidigare studie visats att maropitant som injiceras subkutan hos katt skapar ett signifikant större obehag jämfört med injicering av

isoton natriumklorid (Martin-Flores *et al.*, 2016a). Målet med den förstnämnda studien var att undersöka de antiemetiska effekterna hos maropitant, administrerat per oralt hos katt, inför premedicinering med dexmedetomidin och morfin (Martin-Flores *et al.*, 2016b). Friska katter delades in i två grupper där den ena gruppen fick 8 mg maropitant per oralt (i genomsnitt 2,5 mg/kg) 18 timmar innan den planerade premedicineringen med dexmedetomidin och morfin inför en ovariehypofyektomi, den andra gruppen fick placebo per oralt (Martin-Flores *et al.*, 2016b). Martin-Flores *et al.* (2016b) visade att i gruppen som fått maropitant var förekomsten av kräkning 4% jämfört med 40% hos kontrollgruppen, kväljningar 8% jämfört med 40% och läppslickning 30% jämfört med 52%. Däremot sågs ingen signifikant skillnad när det kom till förekomsten av dregling, 21% hos dem som fått maropitant jämfört med 22% i kontrollgruppen (Martin-Flores *et al.*, 2016b). Martin-Flores *et al.* (2016b) drog slutsatsen att per oral administrering av maropitant hos katt 18 timmar innan premedicinering med dexmedetomidin och morfin är effektivt i avseende att förhindra kräkning.

Martin-Flores *et al.* (2017) utförde ytterligare en studie där de utvärderade effekten av att administrera maropitant per oralt till katt 2–2,5 timmar innan premedicinering inför ett planerat ingrepp. Studien visade att förekomsten av kräkning hos katterna som fått maropitant var 13% jämfört med 32% i kontrollgruppen, kväljningar 13% jämfört med 36%, läppslickning 28% jämfört med 39% och dregling 21% jämfört med 9% (Martin-Flores *et al.*, 2017). Studien visar att kräkning inducerad genom premedicinering med dexmedetomidin och morfin, reducerades men eliminerades inte efter per oral administrering av maropitant 2–2,5 timmar innan premedicineringen (Martin-Flores *et al.*, 2017).

Hickman *et al.* (2008) visade i en studie att per oral administrering av 1 mg/kg maropitant 2 timmar innan injicering av xylazin, minskade uppkomsten av kräkning med 90% hos katter, jämfört med kontrollgruppen. Maropitant uppvisade lång duration genom att minska uppkomsten av kräkning med 66% jämfört med placebo, efter per oral administrering 24 timmar innan injektion med xylazin (Hickman *et al.*, 2008).

3.9.3 Kronisk njursjukdom

Studier har gjorts för att utvärdera effektiviteten hos maropitant vid per oral administrering då det används under en längre period i samband med behandling av katter med kronisk njursjukdom (Quimby *et al.*, 2015). Maropitant är ett effektivt antiemetikum då det gäller kräkning inducerad av xylazin (Hickman *et al.*, 2008). Då xylazin verkar inom samma område i hjärnan som påverkas av uremiska toxiner

förutsätter Quimby *et al.* (2015) att maropitant även är effektivt vid kräkning orsakad av uremiska toxiner. Resultatet visade att administrering av maropitant till de njursjuka katterna gav en signifikant lägre risk för kräkning jämfört med placebo, däremot kunde ingen skillnad i aptit ses grupperna emellan (Quimby *et al.*, 2015). Inga onormala beteenden som kunde tolkas som biverkningar kunde ses under den två veckor långa studien och Quimby *et al.* (2015) drar slutsatsen att maropitant är ett effektivt antiemetikum då det kommer till kräkning orsakad av uremiska toxiner och ett bra alternativ för behandling av katter med kronisk njursjukdom.

3.9.4 Åksjuka

Maropitant har visat sig förhindra uppkomst av åksjuka hos 7 av 7 katter i en studie där katterna fick 1 mg/kg maropitant injicerat subkutant 4 timmar innan de utsattes för provokativ rörelse (Hickman *et al.*, 2008). Katterna hade valts ut till försöket då de tidigare uppvisat symtom på åksjuka (Hickman *et al.*, 2008). Kolahian (2014) menar också att maropitant är effektivt när det kommer till att förhindra kräkning till följd av åksjuka hos katt. Då många hundar och katter är stressade under bilfärder är maropitant ett bra komplement för att behandla åksjuka (Sinn, 2018).

Studier har gjorts på djurslaget hund där effektiviteten och säkerheten har undersökts vid per oral administrering av maropitant, i syfte att förhindra kräkning i samband med åksjuka (Conder *et al.*, 2008). Jämfört med placebo reducerade maropitant förekomsten av kräkning med 86,1% och 76,5% då det gavs 2 respektive 10 timmar före resa (Conder *et al.*, 2008). Resultatet visar att maropitant administrerat per oralt är ett effektivt antiemetikum då det gäller att förhindra kräkning orsakad av åksjuka hos hund (Conder *et al.*, 2008). Förekomsten av kräkning innan resa var 6,5% och uppkom 1–2 timmar efter administrering, detta skulle enligt Conder *et al.* (2008) kunna bero på en gastrointestinal irritation orsakad av läkemedlet. Conder *et al.* (2008) kunde inte se några allvarliga biverkningar efter administreringen av tablettorna och drar slutsatsen att maropitant är säkert att använda.

3.10 Övriga effekter kopplade till maropitant

Maropitant verkar genom att hämma bindningen av Substans P till NK-1-receptorer både centralt och perifert, verkningsmekanismen gör att det finns många tänkbara användningsområden för läkemedlet (Sinn 2018). Sinn (2018) förklarar att NK-1-receptorer har stor utbredning i kroppen och de har påvisats i områden som är

kopplade till reglering av känslor, i den periakveduktala grå massan, amygdala och hypothalamus.

3.10.1 Anestesi

Niyom *et al.* (2013) utförde en studie vars syfte var att undersöka om maropitant kunde sänka behovet av narkosgas vid smärtsamt stimuli på äggstocksligament på honkatter. Resultatet av studien var att intravenös administrering av 1 mg/kg maropitant under narkos minskade MAC av sevoflurane med 15%, samt att högre dos inte gav bättre effekt (Niyom *et al.*, 2013). En annan observation Niyom *et al.* (2013) gjorde var att intravenös administrering av maropitant sänkte blodtrycket signifikant under cirka 6 minuter för att sedan återgå till normalt. Tidigare studier på NK-1-antagonister har inte gett några samstämmiga resultat avseende påverkan på blodtryck (Niyom *et al.*, 2013).

3.10.2 Analgesi

NK-1-receptorer är engagerade i cellulära reaktioner som vid fortledning av smärtpulser, endokrin och parakrin sekretion, vasodilatation och reglering av celldelning (Garcia-Recio & Gascón, 2015). En studie på katter visar att frisättningen av Substans P från ryggmärgen ökade när katterna utsattes för smärtsamma stimuli (Go & Yaksh, 1987). Utifrån det skulle slutsatsen att Substans P har en betydande roll vid transmission av smärta kunna dras (Niyom *et al.*, 2013). Niyom *et al.* (2013) förklarar vidare att liknande studier som utförts på andra arter där NK-1-receptorer och Substans P motverkats, har resulterat i dämpat nociceptivt gensvar på visceralt smärtsamt stimuli. Adrian & Adrian (2017) menar dock att det för närvarande inte finns tillräckligt med forskning som stödjer användning av maropitant i analgetiskt syfte hos djurslaget katt.

3.10.3 Stress

NK-1-receptorer bidrar till att upprätthålla hjärnans homeostas bland annat genom att reglera sinnesintryck som associeras med stress, ångest och depression (Garcia-Recio & Gascón, 2015). Sinn (2018) visar också att Substans P och NK-1-receptorer är involverade i stressreaktionen. Med det som grund menar Sinn (2018) att administrering av maropitant innan besök på djursjukhus eller annan typ av hantering och mindre invasiva behandlingar såsom pälsvård, kloklippning och tandskötsel, skulle kunna bidra till minskad stressreaktion hos djuret.

3.10.4 Astma

Astma hos katt är ett vanligt förekommande ofta kroniskt tillstånd som kan resultera i hosta och svårigheter att andas (Reinero, 2011). Substans P spelar en betydande roll i astmans patogenes både genom att bidra till bronkospasmer och upprätthålla inflammation genom att frigöra inflammatoriska mediatorer (O'Connor *et al.*, 2004). I experiment utförda på möss visade sig NK-1-antagonister reducera bronkospasmer och inflammation (Grobman *et al.*, 2016). Grobman *et al.* (2016) ville därför undersöka om administrering av maropitant kunde påverka de kliniska symtomen hos katter med astma. Grobman *et al.* (2016) kunde inte se någon signifikant skillnad då det gällde förekomsten av kliniska symtom mellan katterna som fått maropitant och de som fått placebo. Grobman *et al.* (2016) drar slutsatsen att administrering av maropitant inte är effektivt i detta avseende och att maropitant därför inte kan rekommenderas som ett nytt behandlingsalternativ till katter med astma.

4 Diskussion

4.1 Metod- och materialdiskussion

En litteraturstudie utfördes för att undersöka effekterna av maropitant som premedicinering inför allmän anestesi hos katt och om maropitant kan ha några andra användningsområden hos katt. Metoden valdes för att åskådliggöra vad forskningen inom området hittills visar och vilka slutsatser som kan dras utifrån det. Studiens omfattning kunde ha utökats med en enkätstudie som syftar till att visa i vilken utsträckning maropitant används i samband med premedicinering av katt inom den svenska djursjukvården. Slutsatsen hade inte nödvändigtvis blivit annorlunda med resultatet från en sådan enkätstudie, men det hade varit av intresse i sammanhanget.

Studien avgränsades till djurslaget katt och den verksamma substansen maropitant. Majoriteten av de studier som fanns att tillgå gällande administreringsätt av maropitant undersökte främst effekten vid per oral administrering. Vidare forskning på injektionsformen av maropitant i samband med premedicinering inför allmän anestesi av katt hade varit önskvärt för att få en klarare helhetsbild. Som komplement har forskning på olika arter inkluderats i studien. Forskningen tyder på att det finns stora likheter arter emellan, det bör dock understrykas att sådana antaganden bör göras med försiktighet. Forskning på djurslaget hund har inkluderats för att uppmärksamma områden där ytterligare forskning skulle vara välkommet på djurslaget katt.

4.2 Resultatdiskussion

4.2.1 Illamående

Illamående är en subjektiv känsla, inom veterinärmedicinen är djurhälsopersonalen helt beroende av djurets svar på denna känsla för att kunna ställa en diagnos (Kenward *et al.*, 2015). Det kan ofta vara svårt att identifiera om ett djur mår illa och bedöma graden av illamåendet då signalerna är individuella och svåra att läsa av. Djurhälsopersonalens bedömning är subjektiv då olika personer tolkar och värderar intryck på olika sätt, det skulle därför vara till nytta att ha en objektiv metod för att mäta illamående hos olika djurslag. För att lättare kunna identifiera illamående hos djur har studier gjorts där det sökts efter biomarkörer som skulle kunna påvisa illamående (Kenward *et al.*, 2015). Enligt Kenward *et al.* (2015) krävs ytterligare forskning inom området för att kunna dra några slutsatser. En metod som mäter fysiologiska parametrar skulle ge möjlighet att konstatera illamående på ett objektivt sätt och på så sätt öka medvetenheten om djurens behov.

Martin-Flores *et al.* (2016b) visade att förekomsten av dregling och läppslickning inte minskade vid per oral administrering av maropitant jämfört med kontrollgruppen och tolkar detta som att maropitant inte motverkar förekomsten av illamående hos katt. Enligt Martin-Flores *et al.* (2017) är det oklart varför administrering av maropitant effektivt förhindrar kräkning men inte verkar påverka förekomsten av illamående hos katt och hund. En möjlig förklaring är att mekanismen bakom illamående inte är orsakad av NK-1-receptorernas aktivering av Substans P (Gan, 2007). Hickman *et al.* (2008) visade att illamående inducerat av både xylazin och åksjuka minskade signifikant hos de katter som behandlats med maropitant subkutant jämfört med kontrollgruppen. För att kunna dra en slutsats behöver mekanismerna bakom uppkomsten av illamående och vilken betydelse NK-1-receptorer och Substans P har i processen klarläggas. Något som skulle kunna påverka maropitants förmåga att reducera uppkomst av illamående är vilken typ av emetiskt stimuli katten har utsatts för. Martin-Flores *et al.* (2017) använde sig av dexmedetomidin och morfin för att inducera illamående hos katterna i studien, medan Hickman *et al.* (2008) använde xylazin och provokativ rörelse. Beroende på vilken typ av emetiskt stimuli som inducerar illamåendet, är det möjligt att effekten av maropitant kan se olika ut. Hickman *et al.* (2008) och Martin-Flores *et al.* (2017) använde olika sätt att administrera maropitant i studierna. Om administreringssättet hade haft betydelse för i vilken utsträckning maropitant förhindrar illamående, borde detta även påverkat frekvensen av kräkning. I det här fallet kunde inget sådant samband observeras.

Illamående och kräkning vid allmän anestesi är något som bör undvikas, många patienter inom humanvården är mer oroliga för dessa biverkningar än för postoperativ smärta (Macario *et al.*, 1999). Ofta anser patienterna att det i första hand är illamåendet som bör behandlas medan läkare och sjuksköterskor anser att det är viktigare att få kontroll över kräkningarna (Morrow *et al.*, 2002). Katter upplever troligen illamående på liknande sätt som människor. Obehandlat illamående hos katt kan bland annat leda till aversion mot mat (Trepanier & Trepanier, 2010), skapa oro och stress (Papastefanou *et al.*, 2015) samt vara en obehaglig upplevelse (Batchelor *et al.*, 2013). Det är djurhälsopersonalens skyldighet att arbeta för alla katters välmående och det är viktigt att förebygga och behandla illamående då det är möjligt.

4.2.2 Profylax

När det gäller illamående och kräkning har forskning inom humanvården visat att behandling i profylaktiskt syfte är att föredra framför terapeutiskt (Milnes *et al.*, 2015). Inom humanvården är det standard att göra en riskbedömning och behandla de patienter som bedöms ligga i riskgruppen profylaktiskt (Milnes *et al.*, 2015). Många katter drabbas av åksjuka under transport till och från djursjukhuset. Forskning visar att det finns ett samband mellan åksjuka och känslighet för illamående och kräkning inducerad av α_2 -agonister hos katt (Lucot & Crampton, 1986). Om katter som drabbas av åksjuka behandlas profylaktiskt med antiemetikum, skulle uppkomst av illamående och kräkning kunna förebyggas. Förhoppningsvis skulle det även kunna reducera risken för *wind-up* av illamåendet, som skulle kunna uppstå till följd av till exempel administrering av läkemedel med emetisk effekt såsom opioider och α_2 -agonister. Då studier har visat att kväljningar kan påverkas av *wind-up*-fenomenet (Fukuda *et al.*, 1999) och forskning inom humanvården visat att profylaktisk behandling är att föredra (Milnes *et al.*, 2015), bör administrering av antiemetikum till katt användas i förebyggande syfte.

För en frisk katt som genomgår ett planerat ingrepp innebär perioperativ kräkning ofta inte så stora risker, medan det vid vissa medicinska tillstånd kan få allvarliga konsekvenser (Martin-Flores *et al.*, 2017; Kraus, 2017). Det är viktigt att djurhälsopersonal arbetar profylaktiskt för att minska riskerna för allvarliga komplikationer. Det är särskilt viktigt då det finns en bakomliggande sjukdom som medför ökade risker vid kräkning. Till dessa patienter bör administrering av antiemetikum ske regelmässigt, samtidigt som premedicinering med läkemedel som har en kraftig emetisk effekt bör undvikas. Hos friska katter där kräkning inte bedöms vara en allvarlig riskfaktor är ändå illamående och kräkning en obehaglig

upplevelse och administrering av ett antiemetikum kan höja procedurernas övergripande kvalitet och förbättra djuromvårdnaden (Martin-Flores *et al.*, 2017). Det finns inget som motsäger att friska katter skulle kunna behandlas profylaktiskt med antiemetikum inför ett planerat besök på djursjukhus, om det finns risk för att katten kommer att må illa.

4.2.3 Åksjuka

Hickman *et al.* (2008) har visat att maropitant kan minska och helt förhindra uppkomst av åksjuka vid subkutan injektion hos katt. Enligt FASS (2015a) ska injektionsformen av maropitant inte användas för att förebygga kräkning och lindra illamående till följd av åksjuka hos katt. Det framgår inte varför FASS (2015a) avråder från detta användningsområde. Det är motsägelsefullt i sammanhanget, då fler studier utöver Hickman *et al.* (2008) visar att maropitant har flera egenskaper som kan lindra och förebygga uppkomsten av illamående och kräkning vid åksjuka hos katt (Kolahian, 2014; Sinn, 2018). Då tablettformen av maropitant används så kallat *off label* till katt (Plumb, 2008), och det råder brist på underlag när det gäller effekten av maropitant i tablettform på illamående och kräkning orsakat av åksjuka hos katt är det svårt att dra några slutsatser i frågan. Maropitant i tablettform har visat sig vara effektivt för att förhindra kräkning till följd av åksjuka hos hund (Conder *et al.*, 2008). I FASS (2015b) rekommenderas även tablettarna för att förebygga kräkning som orsakas av åksjuka hos hund. Då maropitant antas ha ungefär samma verkningsmekanismer hos både katt och hund, bör maropitant i tablettform även fungera bra för att förebygga kräkning vid åksjuka hos katt. För att kunna dra den slutsatsen krävs dock ytterligare forskning inom området.

4.2.4 Gastroesofageal reflux

Det råder brist på forskning som visar att maropitant minskar uppkomsten av GER. Johnson (2014) visade att maropitant inte minskade GER hos hundar under allmän anestesi. Möjligheten finns att det även skulle gälla djurslaget katt. Studier som undersöker maropitants effekt på uppkomst av GER under anestesi hos katt skulle vara av intresse. Om det visar sig att läkemedlet ensamt inte har någon positiv effekt, skulle ytterligare studier kunna undersöka om maropitant kan kombineras med andra läkemedel för att minska GER hos katt under anestesi. Studier har visat att en del läkemedel som förhindrar kräkning även hämmar relaxation av den övre magmunnen (Sanger & Andrews, 2006). Hos hund har baklofen som är en GABA_B-receptoragonist (Lehmann *et al.*, 1999) och CB₁-receptoragonister (Lehmann *et al.*, 2002) uppvisat den egenskapen. Då dessa läkemedel har den effekten hos hund, hade det varit intressant att undersöka om de har liknande effekt hos katt och därför

skulle kunna vara potentiella tillägg i premedicineringen av katt tillsammans med maropitant som har visat sig vara ett effektivt antiemetikum hos katt (Batchelor *et al.*, 2013; Martin-Flores *et al.*, 2016a). Då maropitant har många positiva egenskaper skulle det vara fördelaktigt att forska på kombinationer av maropitant och läkemedel som reducerar uppkomsten av GER, istället för att utveckla ett helt nytt antiemetikum.

Penagini och Bianchi (1997) har visat att morfin kan minska GER hos människor som lider av sjukdomstillstånd som ger reflux genom att relaxation av den övre magmunnen förhindras. En annan studie visar att premedicinering med morfin inför anestesi hos hund ökar uppkomsten av GER under anestesi (Wilson *et al.*, 2005). Det skulle vara önskvärt att utföra studier för att undersöka vilken effekt morfin har på GER hos katt under anestesi.

4.2.5 Administrering

Då maropitant har visat sig kunna ge obehag (Martin-Flores *et al.*, 2016a) och smärta (FASS, 2015a) vid subkutan injektion, skulle det ur den synpunkten kunna vara bättre att ge läkemedlet per oralt. Hickman *et al.* (2008) påvisade att biotillgängligheten hos maropitant var cirka hälften så stor när det gavs per oralt som vid subkutan injektion. Det innebär att dosen behöver vara dubbelt så stor vid per oral administrering som vid subkutan injektion för att ge likvärdig effekt och det skulle eventuellt kunna bli ett problem ur kostnadseffektiv synpunkt. Martin-Flores *et al.* (2016b) tar upp kostnadsfrågan och hänvisar till en studie som gjorts angående om och hur mycket hundägare är villiga att betala för att deras djur ska behandlas med ett antiemetiskt läkemedel. Resultatet visar att majoriteten (99%) av alla hundägare vill att deras djur ska behandlas med antiemetikum och den genomsnittliga kostnaden de var villiga att betala var US \$75 (Martin-Flores *et al.* 2016b). Som jämförelse tar Martin-Flores *et al.* (2016b) upp att kostnaden för en 16 mg Cerenia®-tablett på deras institution är US \$1,88. Kostnaden bör därför inte vara ett hinder för användning av per oral administrering av Cerenia® till katt. Med utgångspunkten att svenska djurägare är villiga att betala en liknande summa, bör kostnaden inte utgöra ett problem i Sverige, där en 16 mg Cerenia®-tablett kostar cirka 32 kronor (Apoteket, 2018).

Martin-Flores *et al.* (2016b) ser medicinering med maropitant, kvällen innan ett planerat ingrepp innefattande sedering och/eller allmän anestesi, som ett alternativ för att minska uppkomst av illamående och kräkningar, och på så sätt göra upplevelsen mindre obehaglig för katten. Maropitant har visat sig ha lång duration vid per oral administrering i flera studier, minst 18 timmar (Martin-Flores *et al.*,

2016b) och minst 24 timmar (Hickman *et al.*, 2008). I och med det skulle det kunna vara ett bra alternativ att djurägaren själv ger läkemedlet i form av tablett till sin katt dagen innan ett planerat besök på klinik om det finns risk för att katten kommer att må illa eller kräkas. Om djurägaren har bra teknik vid administreringen kan det vara till kattens fördel att medicineras hemma i en lugn och trygg miljö, istället för att behöva utsättas för det på klinik. Nibblett *et al.* (2015) har visat att katter upplever mer stress vid hantering och undersökning på klinik än i hemmiljö. Flera studier har visat att kattägare föredrar att medicinera sina katter med tabletter framför andra per orala administreringssätt som till exempel pasta och suspension (Khor *et al.*, 2012; Sivén *et al.*, 2017), vilket är positivt i sammanhanget.

Maropitant har visat sig vara mer effektivt då det administreras 18 timmar före premedicineringen (Martin-Flores *et al.*, 2016b) jämfört med 2–2,5 timmar före premedicineringen (Martin-Flores *et al.*, 2017). Studierna kan jämföras då de utförts med samma förutsättningar och tillvägagångssätt. I studierna ingick 92 respektive 98 stycken huskatter, vilket är tillräckligt för att kunna ge ett signifikant resultat. Katterna premedicerades på samma sätt och med samma dos dexmedetomidin och morfin, de fick 8 mg maropitant per oralt oavsett vikt och utsattes därefter för smärtsamt stimuli i form av ovariehysterektomi. Resultatet av jämförelsen mellan studierna kan enligt Martin-Flores *et al.* (2017) bero på att plasmanivåerna av maropitant inte blev tillräckligt höga för att förhindra kräkning hos några av katterna som fått maropitant 2–2,5 timmar före premedicineringen och att längre tid skulle ha behövts för att få en tillräckligt hög koncentration. Med Martin-Flores *et al.* (2017) forskning som grund skulle det kunna vara fördelaktigt om per oral administrering av maropitant till katt kunde ske dagen innan ett planerat besök på djursjukhus.

Medicinering i tablettform medför även att eventuellt obehag (Martin-Flores *et al.*, 2016a) och smärta (FASS, 2015a), som en subkutan injektion skulle kunna medföra undviks. En biverkning som observerats vid per oral administrering av Cerenia® i tablettform till hund är kräkning inom två timmar efter giva, vilket kan förebyggas genom att en lättare måltid ges före administreringen (FASS, 2015b). Verkningsmekanismen bakom uppkomsten av denna biverkning tas inte upp av FASS (2015b). Det kan tyckas motsägelsefullt att ett antiemetikum ger biverkningar i form av kräkning. Att den här biverkningen uppstår vid per oral administrering skulle kunna grunda sig i att maropitant eller något av hjälpämnen i tablett, orsakar en irritation då det kommer i kontakt med slemhinnan i mag-/tarmkanalen. Conder *et al.* (2008) visade att kräkning förekom 1–2 timmar efter per oral administrering av maropitant hos hund, vilket skulle kunna bero på att läkemedlet gett upphov till en gastrointestinal irritation.

4.2.6 Övriga effekter kopplade till maropitant

En viktig aspekt att ta hänsyn till vid administrering av intravenös maropitant hos katt är att det kan sänka blodtrycket, vilket framkom i en studie av Niyom *et al.* (2013). Det är speciellt viktigt att tänka på detta vid användning hos katter som genomgår allmän anestesi, har hjärtsjukdom eller annat sjukdomstillstånd som påverkar kattens förmåga att reglera blodtrycket. Vid anestesi är hypotension en av de vanligaste komplikationerna hos katt och hund (Haskins, 2011). Administrering av intravenös maropitant i direkt anslutning till anestesi skulle kunna vara förenat med onödigt risktagande. För att minska riskerna för blodtrycksfall under anestesi är det viktigt att intravenös administrering av maropitant sker innan administrering av andra blodtryckssänkande läkemedel. Troligen är per oral administrering av maropitant ett bra alternativ för katter under dessa omständigheter.

Flera studier visar att NK-1-receptorer och Substans P är involverade i fortledningen av smärtimpulser (Garcia-Recio & Gascón, 2015; Go & Yaksh, 1987; Niyom *et al.*, 2013). I en studie med genmanipulerade möss, där genen för NK-1-receptorer blivit eliminerad visades att inbindningen av Substans P till NK-1-receptorer har inverkan på flera system som påverkar smärtupplevelsen (Laird *et al.*, 2000). Laird *et al.* (2000) föreslår att det skulle kunna finnas två olika vägar för uppkomst av hyperalgesi, där en är beroende av NK-1-receptorer medan den andra inte är det. Trots att NK-1-receptorer och Substans P kopplats till fysiologin bakom uppkomsten av smärta har forskning på humansidan inte funnit att Substans P-antagonister har konsekvent smärtlindrande egenskaper (Rupniak & Kramer, 1999). Detta sammantaget stödjer Adrian & Adrians (2017) konstaterande att det krävs mer forskning på maropitants analgetiska effekt hos katt för att det ska vara möjligt att dra några slutsatser. Om det skulle visa sig att maropitant har betydande analgetisk effekt, utöver dess funktion som antiemetikum, vore det ytterligare ett skäl för användning av läkemedlet i samband med premedicinering. Det skulle kunna innebära reducerade doser och därigenom minska risken för biverkningar av övriga läkemedel som ingår i premedicineringen.

Då Substans P och NK-1-receptorer är involverade i stressreaktionen (Sinn, 2018) och maropitant har förmågan att blockera Substans P, är det troligt att maropitant kan påverka uppkomsten av stress. I nuläget finns det inte tillräckligt med forskning inom området för att kunna dra några generella slutsatser. Ytterligare forskning är motiverad då stress är ett vanligt förekommande problem inom djurens hälso- och sjukvård. En stressad katt är svårare att hantera och undersöka, dessutom försvåras administrering av läkemedel vars effekt kan påverkas negativt.

5 Slutsats

Litteraturstudien visar att maropitant regelmässigt bör ingå i premedicineringen av katt inför allmän anestesi, då läkemedlets fördelar överväger nackdelarna. Katter med kronisk njursjukdom kan med fördel medicineras med maropitant. Försiktighet bör dock vidtas då det gäller kattungar, dräktiga honkatter och katter med lever- och hjärtsjukdom. Maropitant har visat sig vara det antiemetikum som är mest effektivt hos katt och fungerar vid olika typer av emetiska stimuli. I dagsläget är Cerenia® i tablettform endast godkänt för användning till djurslaget hund, men studiens resultat tyder på att den beredningsformen även är lämpad för katt. Då läkemedlet har lång duration, finns det möjlighet för djurägaren att medicinera sin katt med Cerenia® i tablettform dagen innan ett planerat besök på djursjukhus. Det är även fördelaktigt då det i stor utsträckning kommer att förhindra att katten utvecklar eventuell åksjuka till och från djursjukhuset. Vid administrering av Cerenia® i tablettform undviks biverkningar i form av smärta, svullnad och hudrodnad som intravenös och subkutan administrering kan leda till. Legitimerade djursjukskötare bör värna om katters välbefinnande och finns det möjlighet bör åtgärder vidtas för att minska risken för uppkomst av illamående och kräkning, vilket i sin tur leder till bättre omvårdnad. Vid vissa sjukdomstillstånd är det särskilt viktigt att förhindra kräkning då det annars skulle kunna leda till allvarliga komplikationer. Även friska katter kan gynnas av att få maropitant, då illamående och kräkning sänker livskvaliteten. Maropitants effekt på illamående har dock visat sig variera studier emellan. Maropitant uppvisar MAC-reducerande egenskaper vid anestesi, däremot krävs ytterligare forskning för att kunna dra några slutsatser när det kommer till maropitants effekt på stress och smärta.

Referenslista

- Adrian, A. & Adrian, D. (2017). Chronic maladaptive pain in cats: A review of current and future drug treatment options. *The Veterinary Journal*, 230, ss 52–61.
- Ambros, B. & Duke, T. (2013). Effect of low dose rate ketamine infusions on thermal and mechanical thresholds in conscious cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 40(6), ss 76–82.
- Andrews, P. L. R. & Sanger, G. J. (2014). Nausea and the quest for the perfect anti-emetic. *European Journal of Pharmacology*, 722, ss 108–121.
- Apoteket (2018). *Cerenia*. Tillgänglig: <https://www.apoteket.se/sok/?q=cerenia> [2018-04-17]
- Armstrong, P. J. & Williams, D. A. (2012). Pancreatitis in Cats. *Topics in Companion Animal Medicine*, 27(3), ss 140–147.
- Batchelor, D. J., Devauchelle, P., Elliott, J., Elwood, C. M., Freiche, V., Gualtieri, M., Hall, E. J., Den Hertog, E., Neiger, R., Peeters, D., Roura, X., Savary-Bataille, K. & German, A. J. (2013). Mechanisms, causes, investigation and management of vomiting disorders in cats: a literature review. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15(4), ss 237–265.
- Conder, G. A., Sedlacek, H. S., Boucher, J. F. & Clemence, R. G. (2008). Efficacy and safety of maropitant, a selective neurokinin1 receptor antagonist, in two randomized clinical trials for prevention of vomiting due to motion sickness in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 31(6), ss 528–532.
- FASS. (2015a). *Cerenia injektionsvätska*. Tillgänglig: <https://fass.se/LIF/product?userType=1&nplId=20050702000062> [2018-02-12]
- FASS. (2015b). *Cerenia tablett 16 mg*. Tillgänglig: https://www.fass.se/LIF/product?userType=1&nplId=20050702000024&docType=32&focus=tab_bipacksedel&autoScroll=true&scrollPosition=333 [2018-03-01]
- Fukuda, H., Koga, T., Furukawa, N., Nakamura, E. & Shiroshita, Y. (1999). The tachykinin NK1 receptor antagonist GR205171 abolishes the retching activity of neurons comprising the central pattern generator for vomiting in dogs. *Neuroscience Research*, 33(1), ss 25–32.

- Gan, T. (2007). Mechanisms Underlying Postoperative Nausea and Vomiting and Neurotransmitter Receptor Antagonist-Based Pharmacotherapy. *CNS Drugs*, 21(10), ss 813–833.
- Garcia-Recio, S. & Gascón, P. (2015). Biological and Pharmacological Aspects of the NK1-Receptor. *BioMed Research International*, 2015, ss 1–14.
- Garcia, R. S., Belafsky, P. C., Della Maggiore, A., Osborn, J. M., Pypendop, B. H., Pierce, T., Walker, V. J., Fulton, A. & Marks, S. L. (2017). Prevalence of Gastroesophageal Reflux in Cats During Anesthesia and Effect of Omeprazole on Gastric pH. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(3), ss 734–742.
- Go, V. L. & Yaksh, T. L. (1987). Release of substance P from the cat spinal cord. *The Journal of Physiology*, 391, ss 141–167.
- Grimm, K., Tranquilli, W. and Lamont, L. (2011). *Essentials of small animal anesthesia and analgesia*. 2nd ed. Chichester: Wiley-Blackwell, ss 99–116.
- Grobman, M., Graham, A., Outi, H., Dodam, J. R. & Reiner, C. R. (2016). Chronic neurokinin-1 receptor antagonism fails to ameliorate clinical signs, airway hyper-responsiveness or airway eosinophilia in an experimental model of feline asthma. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 18(4), ss 273–279.
- Hashim, M. A. & Waterman, A. E. (1991). Effects of thiopentone, propofol, alphaxalone-alphadolone, ketamine and xylazine-ketamine on lower oesophageal sphincter pressure and barrier pressure in cats. *The Veterinary record*, 129(7), ss 137–139.
- Haskins, S.C. (2011). Patient monitoring. I: Grimm, K.A., Lamont, L.A. & Tranquilli, W.J. (red), *Essentials of Small Animal Anesthesia and Analgesia*. 2 ed. Chichester: Wiley-Blackwell, 231–233.
- Hickman, M. A., Cox, S. R., Mahabir, S., Miskell, C., Lin, J., Bungler, A. & McCall, R. B. (2008). Safety, pharmacokinetics and use of the novel NK-1 receptor antagonist maropitant (Cerenia™) for the prevention of emesis and motion sickness in cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 31(3), pp 220–229.
- Hornby, P. J. (2001). Central neurocircuitry associated with emesis. *The American Journal of Medicine*, ss 106–112.
- Johnson, R. A. (2014). Maropitant prevented vomiting but not gastroesophageal reflux in anesthetized dogs premedicated with acepromazine-hydromorphone. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 41(4), ss 406–410.
- Kenward, H., Pelligand, L., Savary-Bataille, K. & Elliott, J. (2015). Nausea: current knowledge of mechanisms, measurement and clinical impact. *Veterinary Journal*, 203(1), ss 36–43.

- Koh, R. B., Isaza, N., Xie, H., Cooke, K. & Robertson, S. A. (2014). Effects of maropitant, acepromazine, and electroacupuncture on vomiting associated with administration of morphine in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 244(7), ss 820–829.
- Kolahian, S. (2014). Efficacy of different antiemetics with different mechanism of action on xylazine induced emesis in cats. *Iranian Journal of Veterinary Surgery*, 9(1), ss 9–15.
- Khor, K. H., Campbell, F., Rathbone, M. J., Greer, R. M. & Mills, P. C. (2012). Acceptability and compliance of atenolol tablet, compounded paste and compounded suspension prescribed to healthy cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14(2), ss 99–106.
- Kraus, B. L. H. (2017). Spotlight on the perioperative use of maropitant citrate. *Veterinary Medicine-Research and Reports*, 8, ss 41–51.
- Laird, J. M. A., Olivar, T., Roza, C., De Felipe, C., Hunt, S. P. & Cervero, F. (2000). Deficits in visceral pain and hyperalgesia of mice with a disruption of the tachykinin NK1 receptor gene. *Neuroscience*, 98(2), ss 345–352.
- Lehmann, A., Antonsson, M., Bremner-Danielsen, M., Flärdh, M., Hansson-Brändén, L. & Kärrberg, L. (1999). Activation of the GABA(B) receptor inhibits transient lower esophageal sphincter relaxations in dogs. *Gastroenterology*, 117(5), ss 1147–1154.
- Lehmann, A., Blackshaw, L. A., Brändén, L., Carlsson, A., Jensen, J., Nygren, E. & Smid, S. D. (2002). Cannabinoid receptor agonism inhibits transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux in dogs. *Gastroenterology*, 123(4), ss 1129–1134.
- Linderman, M. J., Brodsky, E. M., de Lorimier, L.-P., Clifford, C. A. & Post, G. S. (2013). Feline exocrine pancreatic carcinoma: a retrospective study of 34 cases. *Veterinary and Comparative Oncology*, 11(3), ss 208–218
- Lucot, J. B. (2017). Effects of naloxone on motion sickness in cats alone and with broad spectrum antiemetics. *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical*, 202, ss 97–101.
- Lucot, J. B. & Crampton, G. H. (1986). Xylazine emesis, yohimbine and motion sickness susceptibility in the cat. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 237(2), ss 450–455.
- Macario, A., Weinger, M., Carney, S. & Kim, A. (1999). Which clinical anesthesia outcomes are important to avoid? The perspective of patients. *Anesthesia and Analgesia*, 89(3), ss 652–658.
- Martin-Flores, M., Sakai, D. M., Learn, M. M., Mastrocco, A., Campoy, L., Boesch, J. M. & Gleed, R. D. (2016a). Effects of maropitant in cats receiving dexmedetomidine and morphine. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 248(11), ss 1257–1261.
- Martin-Flores, M., Sakai, D. M., Mastrocco, A., Learn, M. M., Campoy, L., Kirch, P. J., Boesch, J. M. & Gleed, R. D. (2016b). Evaluation of oral maropitant as an antiemetic in cats receiving morphine and dexmedetomidine. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 18(11), ss 921–924.

- Martin-Flores, M., Mastrocco, A., Lorenzutti, A. M., Campoy, L., Kirch, P., Stone, M., Learn, M. M. & Boesch, J. M. (2017). Maropitant administered orally 2-2.5 h prior to morphine and dexmedetomidine reduces the incidence of emesis in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 19(8), ss 876–879.
- Milnes, V., Gonzalez, A. & Amos, V. (2015). Aprepitant: A New Modality for the Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting: An Evidence-Based Review. *Journal of Perianesthesia Nursing*, 30(5), ss 406–417.
- Morrow, G. R., Roscoe, J. A., Hickok, J. T., Andrews, P. L. & Matteson, S. (2002). Nausea and emesis: evidence for a biobehavioral perspective. *Supportive Care in Cancer*, 10(2), ss 96–105.
- Nibblett, B. M., Ketzis, J. K. & Grigg, E. K. (2015). Comparison of stress exhibited by cats examined in a clinic versus a home setting. *Applied Animal Behaviour Science*, 173, ss 68–75.
- Niyom, S., Boscan, P., Twedt, D. C., Monnet, E. & Eickhoff, J. C. (2013). Effect of maropitant, a neurokinin-1 receptor antagonist, on the minimum alveolar concentration of sevoflurane during stimulation of the ovarian ligament in cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 40(4), ss 425–431.
- O'Connor, T. M., O'Connell, J., O'Brien, D. I., Goode, T., Bredin, C. P. & Shanahan, F. (2004). The role of substance P in inflammatory disease. *Journal of Cellular Physiology*, 201(2), ss 167–180.
- Papastefanou, A. K., Galatos, A. D., Pappa, E., Lymperis, A. G. & Kostoulas, P. (2015). effect of butorphanol on the incidence of dexmedetomidine-induced emesis in cats. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, 42(6), ss 608–613.
- Penagini, R. & Bianchi, P. A. (1997). Effect of morphine on gastroesophageal reflux and transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology*, 113(2), ss 409–414.
- Plumb, D. (2008). *Plumb's veterinary drug handbook*. 6th ed. Stockholm, Wisconsin: PharmaVet, ss 361–363, 849–853, 751–753.
- Reinero, C. R. (2011). Advances in the understanding of pathogenesis, and diagnostics and therapeutics for feline allergic asthma. *Veterinary Journal*, 190(1), ss 28–33.
- Reynolds, B. S. & Lefebvre, H. P. (2013). Feline CKD: Pathophysiology and risk factors--what do we know? *Journal of Feline Medicine and Surgery*, ss 3–14.
- Rupniak, N. M. J. & Kramer, M. S. (1999). Discovery of the antidepressant and anti-emetic efficacy of substance P receptor (NK1) antagonists. *Trends in Pharmacological Sciences*, 20(12), ss 485–490.
- Sanger, G. J. & Andrews, P. L. R. (2006). Treatment of nausea and vomiting: Gaps in our knowledge. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, 129(1), ss 3–16.
- Santos, L. C. P., Ludders, J. W., Erb, H. N., Martin-Flores, M., Basher, K. L. & Kirch, P. (2011). A randomized, blinded, controlled trial of the antiemetic effect of ondansetron on

- dexmedetomidine-induced emesis in cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 38(4), ss 320–327.
- Sinclair, M. D. (2003). A review of the physiological effects of α_2 -agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. *The Canadian Veterinary Journal*, 44(11), ss 885–897.
- Sinn, L. (2018). Advances in Behavioral Psychopharmacology. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* [online]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0195561617301584>. [Accessed 2018-03-02].
- Sivén, M., Savolainen, S., Rönttilä, S., Männikkö, S., Vainionpää, M., Airaksinen, S., Raekallio, M., Vainio, O. & Juppola, A. M. (2017). Difficulties in administration of oral medication formulations to pet cats: an e-survey of cat owners. *Veterinary Record*, 180(10), ss 250–250.
- Slater, B. J. & Rothenberg, S. S. (2017). Gastroesophageal reflux. *Seminars in Pediatric Surgery*, 26(2), ss 56–60.
- Statens jordbruksverks föreskrifter (SJVFS 2013:42) om läkemedel och läkemedelsanvändning, saknr D 9.
- Trepanier, T. & Trepanier, L. (2010). Acute vomiting in cats: Rational treatment selection. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 12(3), ss 225–230.
- Quimby, J. M., Brock, W. T., Moses, K., Bolotin, D. & Patricelli, K. (2015). Chronic use of maropitant for the management of vomiting and inappetence in cats with chronic kidney disease: a blinded, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 17(8), ss 692–697.
- Wilson, D. V., Evans, A. T. & Miller, R. (2005). Effects of preanesthetic administration of morphine on gastroesophageal reflux and regurgitation during anesthesia in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 66(3), ss 386–390.
- Yates, B. J., Miller, A. D. & Lucot, J. B. (1998). Physiological basis and pharmacology of motion sickness: an update. *Brain Research Bulletin*, 47(5), ss 395–406.