

Nyheter och rapporter

Söker du nyheter om bristsituationer, indragningar eller säkerhetsfrågor? På vår webbplats, www.lakemedelsverket.se, publicerar vi löpande information om detta, men även om större utredningar, lagändringar och mycket annat. Här följer artiklar om aktuella frågor vi vill informera om.

Den veterinärmedicinska biverkningsrapporteringen under 2015

Det har sedan mer än tjugo år tillbaka funnits möjlighet att rapportera läkemedelsbiverkningar hos djur till Läke-medelsverket. Rapporteringen görs främst av veterinärer, men även djurägare och andra personer som har hand om djur har denna möjlighet. På Läke-medelsverket görs kontinuerligt en analys av de inkomna rapporterna och sammanställningar publiceras på Läke-medelsverkets webbplats (www.lv.se) och i Svensk Veterinärtidning.

Bakgrund

Sedan flera år tillbaka sker förutom rapporteringen till Läke-medelsverket även en vidare rapportering av de svenska biverkningsrapporterna till den europeiska läkemedelsmyndigheten i London (*European Medicines Agency*, EMA). Biverkningarna från de olika EU-länderna läggs in i den databas (*EndraVigilance Veterinary*, EVVet) som finns vid EMA, och de analyseras och diskuteras sedan regelbundet av en arbetsgrupp (*Veterinary Pharmacovigilance Working Party*) med medlemmar från de olika EU-länderna som arbetar med dessa frågor. Sammanställningen av ett stort antal biverkningsrapporter i EVVet-databasen ger ökade möjligheter att upptäcka nya biverkningar och få en överblick över de biverkningsproblem som kan vara förenade med den veterinärmedicinska läkemedelsanvändningen. EMA publicerar årligen sammanställningar av de biverkningar hos djur som rapporterats för de läkemedel som är godkända i alla EU-länder (centralt godkända läkemedel). Sammanställningen för 2015 (*Veterinary pharmacovigilance 2015, Public Bulletin*) återfinns på EMA:s webbplats (www.ema.europa.eu).

Rapporterade läkemedelsbiverkningar hos djur under 2015

Under 2015 har 486 rapporter om biverkningar av läkemedel till djur sänts in till Läke-medelsverket. I Tabell I anges hur rapporterna fördelas på djurslag och läkemedelsgrupper (läkemedlen har grupperats enligt ATCvet-systemet). Det framgår att de flesta rapporterna rör hund och därefter följer katt och häst. Det finns sju rapporter för nöt, sju för kanin och sex rapporter vardera för får och svin. För sällskapsdjur är det oftast ett djur i varje biverkningsrapport, medan en biverkningsrapport för produktionsdjur ofta innefattar flera djur.

De reaktioner som rapporteras oftast är de som ses vid vaccinationer (grupp QI). Det finns även ett avsevärt antal

rapporter för antiparasitära medel (grupp QP), NSAID (*non-steroidal antiinflammatory drugs*, icke-steroida antiinflammatoriska medel) (grupp QM) och läkemedel som har effekter på nervsystemet (grupp QN).

Tre rapporter rör människa och gäller accidentella självinjektioner då personer har behandlat djur med veterinärmedicinska preparat.

”De flesta rapporterna rör hund och därefter följer katt och häst”

I texten nedan redogörs, främst av utrymmesskäl, endast för en del av de biverkningsrapporter hos djur som anmälts under 2015. I de olika läkemedlens produktresuméer anges under rubriken ”Biverkningar” en del av de negativa reaktioner som diskuteras i sammanställningen nedan. I andra fall finns inte de biverkningar som diskuteras med i produktresuméerna. De biverkningar som tagits med i sammanställningen är sådana som är frekvent förekommande, som är allvarliga samt som av andra skäl bedömts vara intressanta att diskutera. Nedan redogörs för biverkningarna hos de olika djurslagen och hos människa.

Häst

Immunologiska medel

Liksom tidigare är hör reaktioner efter vaccinationer (grupp QI) till de biverkningar som rapporterats oftast hos häst under 2015. Biverkningar har rapporterats hos hästar som vaccinerats mot hästinfluensa och ibland även mot tetanus och/eller botulism. I de flesta fallen sågs nedsatt allmäntillstånd och feber, oftast i kombination med lokala reaktioner på injektionsplatserna (ömhets och svullnader som i några fall utvecklades till bölder) samt stelhet och ovilja att röra sig och att äta, särskilt från marken. Reaktionerna har som regel avklingat inom ett par dagar till en vecka, men symtomen var i några fall mer utdragna. I ett fall var reaktionen mycket allvarlig med en kraftig inflammation och som en mycket ovanlig komplikation en nekrotisk uppluckring av muskulaturen på injektionsstället.

Vaccinationsbiverkningar är oftast immunmedierade reaktioner orsakade av vaccinantigenet eller av någon annan vaccinkomponent, såsom adjuvans eller konserveringsmedel.

Tabell I. Rapporterade läkemedelsbiverkningar hos djur 2015, grupperade enligt ATCvet-systemet.

ATCvet-grupp	Häst	Nöt	Får	Svin	Hund	Katt	Kanin	Människa	Summa
QA Matsmältningsorganen	1								1
QB Blod och blodbildande organ				1					1
QC Hjärta och kretslopp					4	4			8
QD Hud					3				3
QG Urin- och könsorgan					11				11
QH Hormoner					5	9			14
QI Immunologiska medel	29	8	3	5	81	38	6	2	172
QJ Infektionssjukdomar	8	6	1		2	2			19
QL Immunsystemet	1				11				12
QM Rörelseapparaten	13	1			41	7			62
QN Nervsystemet	21	1			22	5		1	50
QP Antiparasitära medel	2	1	2		86	23	1		115
QR Andningsorganen	4								4
QS Ögon och öron					8	3			11
QV Varia					3				3
Summa	79	17	6	6	277	91	7	3	486

Infektionssjukdomar

Det finns fem rapporter om hästar som reagerade akut efter intramuskulära injektioner av bensylpenicillinprokain (penicillinchock) (grupp QJ). Reaktionerna erhålls i samband med eller i nära anslutning till injektionerna. En häst föll under pågående injektion ihop och dog omedelbart. Den visade inga krampor eller andra symtom innan kollapsen. De övriga hästarna reagerade kraftigt men återhämtade sig. De aktuella biverkningsförloppen beskrivs på följande sätt: ”några minuter efter injektionen blev hästen stressad och orolig och gick omkull upprepade gånger; reaktionen avtog successivt under cirka 10–15 minuter”, ”efter att 16 ml av planerade 34 ml hade injicerats fick hästen en kraftig penicillinchock och gick omkull i boxen och den hade sedan en intensiv reaktion under cirka 5 minuter; den lugnade sedan ner sig och var återställd efter cirka en timme”, ”efter att 20 ml av planerade 28 ml hade injicerats kastade sig hästen omkull i boxen; anfallet varade ungefär en halvtimme och då hade hästen sår över hela kroppen” och ”vid avslutad injektion började hästen hyperventilera, krampa, kasta sig och rulla runt; symtomen klingade av efter cirka tio minuter”.

Penicillinchock hos häst är ett välkänt fenomen. Hästarna återhämtar sig som regel, men i en del fall dör de. Troligen orsakas de flesta fallen av penicillinchock av prokain, som efter injektionen spjälkas loss från bensylpenicillin. Experimentella studier har visat att då prokain ges till häst i doser motsvarande dem som ges vid injektion av bensylpenicillinprokain erhålls CNS-effekter som liknar dem som ses vid penicillinchock. Bensylpenicillinprokain användes tidigare i human praktik och det förekom då biverkningar kallade Hoignés syndrom, med symtom i form av akuta akustiska och visuella hallucinationer samt medvetslöshet och krampor. Prokain stimulerar det limbiska systemet i hjärnan och då prokain ges till människa erhålls emotionella och soma-

tiska effekter som liknar dem som ses vid Hoignés syndrom. Det är även möjligt att penicillinchock (men mera sällan) kan bero på en anafylaktisk allergireaktion. Sådana reaktioner kan i sällsynta fall även ses efter intravenösa injektioner av vattenlösliga kalium- eller natriumsalter av bensylpenicillin. Bensylpenicillin innehåller en betalaktam-enhet och har, liksom ett par av dess metaboliter, en affinitet för proteiner och kan bilda komplex (konjugat) som kan ge en immunisering och framkalla en anafylaktisk chock.

”Vaccinationsbiverkningar är oftast immunmedierade reaktioner”

En häst som hade en luftvägsinfektion behandlades under en vecka med bensylpenicillin och trimetoprim-sulfa. Hästen fick därefter vattentunn diarré och cirkulationspåverkan med cyanotiska slemhinnor och kraftigt nedsatt allmäntillstånd. Symtomatisk behandling med bland annat vätska var utan resultat och hästen avlivades.

Antibiotikabehandling kan ge rubbningar i tarmfloran med överväxt i kolon av toxinproducerande klostridier, vilket leder till akuta koliter och allmänpåverkan. Under de senaste åren har man på flera kliniker i Sverige upplevt ett ökat problem med hästar som drabbats av mycket akuta, ibland dödliga diarréer. Den vanligaste riskgruppen är vuxna hästar som behandlats med antibiotika för andra sjukdomstillstånd än diarré. Diarréerna kan framkallas av de flesta vanligen använda antibiotika, inkluderande betalaktamantibiotika och trimetoprim-sulfa, och är oftast förknippade med förekomst av *Clostridium difficile*.



Foto: Shutterstock

Rörelseapparaten

Det finns tretton rapporter för hästar som fått NSAID, såsom meloxicam, flunixin och fenylbutazon (grupp QM). Hos de flesta hästarna sågs biverkningar i form av inappetenz, diarréer och kolik. Några hästar har även reagerat med allvarliga överkänslighetsreaktioner.

NSAID har en avsevärd användning hos olika djurslag (och även hos människa), men ingen av de använda substanserna är idealisk ur biverkningssynpunkt. Hos häst ses oftast gastrointestinala biverkningar men man kan också se njurskador och leverskador.

Det finns två rapporter där hästar reagerat med akuta överkänslighetsreaktioner vid intravenösa injektioner av NSAID. En häst som fick flunixin ramlade under den pågående intravenösa injektionen omkull med huvud och hals under sig och den cyklade med benen. Efter 10–15 minuter står hästen upp om än vingligt. En häst som fick meloxicam ramlade omkull i vad som liknade en anafylaktisk chock. Hästen reste sig upp efter ett par minuter och såg då trött ut, men var annars normal. För flunixin finns sedan tidigare i den svenska biverkningsrapporteringen många rapporter om akuta reaktioner av detta slag och det finns även några fall för meloxicam och ketoprofen. Det anges i den av FDA (den amerikanska livsmedels- och läkemedelsmyndigheten) godkända produktbeskrivningen för flunixin som sammanställdes då läkemedlet först introducerades på marknaden, att anafylaxilika reaktioner, som kan vara fatale, observerats hos häst. Det är oklart vad som orsakar reaktionerna.

Nervsystemet

En rapport rör en häst, som för eutanasi fick ett läkemedel som innehåller sekobarbital och cinkokain, där den rekommenderade dosen var otillräcklig för att ge en snabb avlivning. Hästen fick då pentobarbital och avled därefter snabbt. Bristande effekter kan i sällsynta fall förekomma vid farmakologisk avlivning av häst. Orsaken till detta är oklar. Avlivning av hästar är en krävande uppgift och tillgängliga metoder har både för- och nackdelar. Vid eutanasi av häst bör alltid alternativa avlivningsmetoder finnas till hands.

Under 2015 finns femton biverkningsrapporter för hästar som behandlats med pergolid, som är en ergotalkaloid. Pergolid används hos häst för behandling av hypofysär pars intermedia-dysfunktion (*pituitary pars intermedia dysfunction*, PPID). Hästar med PPID har en förhöjd utsöndring av

ACTH (adrenokortikotropt hormon) från pars intermedia i hypofysen. Detta leder till en ökad syntes och frisättning av kortisol från binjurebarken (Cushings syndrom). Pergolid verkar som en agonist till dopaminreceptorer i hypofysen, varvid frisättningen av ACTH hämmas. Exempel på biverkningar är apati, ataxi, diarré och kolik. Ett sto som var dräktigt under pergolid-behandlingen födde ett normalt föl, men hade ingen mjölkproduktion. Pergolid stimulerar även de dopaminreceptorer i hypofysen som hämmar frisättningen av prolaktin. Detta leder till ett undertryckande av mjölkproduktionen, vilket är den troliga mekanismen för att stoet inte hade någon mjölk. En annan ergotalkaloid som har denna effekt är kabergolin, som är registrerat med denna indikation hos hund och katt.

Vid Parkinsons sjukdom hos människa ses tidigt i sjukdomsförloppet förändringar i dopaminerga neuron i basala ganglier i hjärnan (substantia nigra och striatum). Dopaminreceptorer finns i dessa neuron och dopaminagonister, såsom pergolid och kabergolin, finns med i den tillgängliga behandlingsarsenalen. Vid långtidsbehandling kan dock pergolid (och i mindre grad även kabergolin) orsaka fibroser i hjärtklaffarna samt pleurala, pulmonella och retroperitoneala fibroser. Pergolid är inte godkänd för human användning i Sverige. I USA avregistrerade FDA 2007 pergolid för human användning, främst på grund av de skador som kan framkallas på hjärtklaffarna. Hos häst har inga sådana biverkningar rapporterats och pergolid finns i USA liksom i Sverige registrerat för användning vid PPID hos häst.

Nöt

Immunologiska medel

Det finns fem rapporter där det meddelas att kalvar fått bölder på injektionsplatserna efter vaccinationer mot ringorm med Trichoben vet., som innehåller försvagade mikrokonidier av *Trichophyton verrucosum*. Djuren drabbades cirka en månad efter injektionerna av bölder på injektionsplatserna. Bölderna gav inte någon allmänpåverkan. Även 2014 rapporterades bölder hos kalvar efter vaccinationer med Trichoben vet. Orsaken till bölderna är oklar. Det anges i produktresumén för Trichoben vet. att det i sällsynta fall på injektionsstället kan förekomma bölder på upp till 20 cm i diameter.

Det finns tre rapporter där det meddelas att kalvar som vaccinerades med Trichoben vet. efter cirka 1–2 timmar drabbades av akuta anafylaktiska reaktioner och dog. Det finns i den tidigare biverkningsrapporteringen flera meddelanden om akuta reaktioner och dödsfall hos kalvar som vaccinerats mot ringorm. Eftersom ett mycket stort antal kalvar vaccineras årligen mot ringorm i Sverige blir den rapporterade incidensen för dessa biverkningar låg. Reaktionerna antas ha en allergisk genes, men det är oklart varför enskilda djur reagerar med en så allvarlig akut anafylaxi.

Infektionssjukdomar

Det finns två rapporter där kor med mastiter som fick bensylpenicillinprokain intramuskulärt ramlade till marken i omedelbar anslutning till injektionerna. Efter cirka 5–10 minuter lyckades korna resa sig och de återhämtade sig sedan snabbt. Bensylpenicillinprokain kan hos nöt liksom hos häst – men mera sällan – framkalla akuta anafylaktiska

reaktioner. De tänkbara mekanismerna är desamma som hos häst, det vill säga toxicitet av prokain, som frisatts från bensylpenicillinprokainet, eller en anafylaktisk allergireaktion, troligen riktad mot bensylpenicillindelen av preparatet.

Får

Hos får finns tre rapporter för ett polyvalent klostridievaccin, som innehåller klostridieantigener mot bland annat *Clostridium perfringens* typ D (gasbrand) och *Clostridium tetani* (tetanus). Exempel på biverkningar var klåda, nedsatt allmäntillstånd och ataxi.

Det finns en biverkningsrapport där får fick hudreaktioner (rodnad, svullnad, sår) efter utvärtes behandling med deltametrin (en pyretroid) mot ohyra.

Svin

Immunologiska medel

En rapport rör en stor besättning (720 stycken) fyra veckor gamla grisar som vaccinerades mot infektion med *Lawsonia intracellularis* (vaccinet ges oralt), som förknippas med ett kroniskt förlopp och försämrad tillväxt hos smågrisar (proliferativ enteropati), samt med ett vaccin mot infektion med porcint circovirus typ 2 (vaccinet ges intramuskulärt), som förknippas med snabb avmagring hos växande grisar (*post weaning multisystemic wasting syndrome*, PMWS). Vid nio veckors ålder sågs hos cirka 20 % av grisarna nedsatt tillväxt och de var magra och långhåriga och hade framträdande ryggkotor. Obduktion utfördes på ett par grisar och de diagnostiserades med *Lawsonia intracellularis*. På grund av besättningens storlek uppskattar man att cirka 10–20 % av grisarna inte blev vaccinerade, och en möjlig förklaring till den bristande skyddseffekten är att det är dessa grisar som har blivit sjuka. Immunosuppression orsakad av stress, undernäring eller infektion kan också ge bristande skyddseffekt. Skyddseffekten kan vidare försämrats vid infektion som inträffar innan immunitet har hunnit utvecklas, vid interferens av de maternella antikroppar som överförs via råmjölken och om vaccinet är sådant att det inte ger ett tillräckligt immunsvär. I det här fallet är det svårt att avgöra vad som har orsakat den bristande skyddseffekten. En annan rapport om bristande skyddseffekt rör grisar som vaccinerades mot PMWS och mot *Mycoplasma hyopneumoniae* (ger smittsam grishosta).

Hund

Immunologiska medel

Under 2015 anmäldes till Läkemedelsverket 277 rapporter om biverkningar hos hund. Av dessa utgjorde 81 rapporter vaccinationsbiverkningar. De basvacciner som ges till hund skyddar mot valpsjuka, smittsam leverinflammation (HCC), parvovirusinfektion och kennelhosta. Det finns också ett vaccin mot borrelios och ett mot herpesvirusinfektion. Hundar kan dessutom ibland behöva vaccineras mot rabies, leptospiros och leishmania. Alla vaccinerna utom ett vaccin mot kennelhosta administreras subkutant. Kennelhostavaccinet ges i nosen.

För de olika vacciner som ges subkutant ses liknande spektra av symtom. Hundarna får som regel ett nedsatt allmäntillstånd och ibland även feber. De reaktioner som ses i övrigt består i lokala reaktioner på injektionsplatserna,

svullnad kring nosen och runt ögon och öron, klåda i olika delar av kroppen, kräkningar, urtikaria, diarré och ataxi. I en del fall kan reaktionerna bli mycket allvarliga och dödsfall förekommer. Det antas att reaktionerna oftast har en allergisk genes. Antigenet som framkallar biverkningarna kan vara någon av de aktiva vaccinkomponenterna eller någon annan komponent som ingår i vaccinet. För det vaccin mot kennelhosta som ges intranasalt ses biverkningar främst från de övre luftvägarna i form av hosta, nysningar och rosslingar. Dessa biverkningar är som regel relativt lindriga. Biverkningar av vaccinet mot borreliar rör främst lokala reaktioner på injektionsställena.

”Under 2015 anmäldes till Läkemedelsverket 277 rapporter om biverkningar hos hund”

Ett brett spektrum av hundraser finns med i biverkningsrapporteringen, men de sammanställningar som gjorts indikerar att det finns en överrepresentation för små hundraser. Det är möjligt att det dessutom kan finnas en genetisk predisposition hos en del hundraser, såsom chihuahua.

En hund (schäfer) som vaccinerades med Nobivac DHPPi vet. blev cirka fyra veckor efter vaccinationen hastigt gråblå i båda ögonen. En dag senare var ögonen i stort sett helt vitblå. Hunden blev även ljusskygg, knep med ögonen och tårarna rann, och det gick inte att urskilja pupillerna. Vid ögoninspektion dagen därpå sågs disighet i kornea bilateralt, hyperemiska konjunktivor och ett klart ögonsekret, men hunden var inte lika besvärad. Två dagar senare var ögonen i stort sett helt bra – endast ett svagt ödem kunde ses i korneakanterna. Det är välkänt att hundar som insjuknar i infektiös hepatit (HCC), som orsakas av CAV-1 (*canine adenovirus type 1*), cirka 1–3 veckor efter det akuta kliniska förloppet kan få en inflammation i kornea och i främre uvea (iris och corpus ciliare). Som en följd erhålls ett korneaödem, som kliniskt benämns *blue eye* på grund av att ögat blir ogenomskinligt och blått. Skadan framkallas troligen av att cirkulerande immunkomplex mellan virus och virusantikroppar deponeras i ögat. *Blue eye*-symtomen kommer snabbt och i okomplicerade fall avläker ögonskadan utan att hunden får kvarstående besvär. De vacciner mot HCC som användes för ett antal år sedan innehöll levande försvagat CAV-1, och då sågs som en biverkan hundar med *blue eye*. I Nobivac DHPPi vet., liksom i andra nu förekommande hundvacciner där det ingår en HCC-antigenkomponent, finns levande försvagat CAV-2 (*canine adenovirus type 2*) som ger korsimmunitet mot CAV-1.

Det är mycket ovanligt att försvagat CAV-2 ger upphov till *blue eye*. I det här aktuella fallet kan man dock inte utsluta att det finns ett samband.

Antiparasitära medel

Det finns 46 rapporter för hundar som behandlats med Bravecto tuggtabletter. Den aktiva substansen i Bravecto är fluralaner, som tillhör substansgruppen isoxazoliner, som är systemiskt verkande medel mot loppor och fästingar. Fluralaner

verkar som en antagonist till GABA- och glutamatreglerade kloridjonkanaler i parasiternas neuron, medan mammala GABA-reglerade kloridjonkanaler inte påverkas. I de flesta rapporterna meddelas att hundarna reagerat med diarré, som kunde vara vattnig eller slemmig och i något fall blodig, samt inappetens och kräkningar, som kunde vara intensiva. Det finns även ett par rapporter där hundar som fått Bravecto har reagerat med hudbiverkningar.

Det finns 22 biverkningsrapporter för hundar som har fått pyretroider. Elva av rapporterna rör hundar som reagerat på Scalibor vet. halsband, som innehåller deltametrin som aktiv substans. Tio rapporter rör Seresto vet. halsband som innehåller flumetrin och även imidakloprid som aktiva substanser. En hund behandlades med Exspot vet. spot-on som innehåller permetrin som aktiv substans. De biverkningar som sågs var främst neurologiska symtom och hudlesjoner. Deltametrin, flumetrin och permetrin är pyretroider, som hos husdjur används för att bekämpa artropoder (fästingar, loppor, löss, knott, myggor). Pyretroiderna verkar hos artropoder genom att öppna spänningsberoende natriumjonkanaler i nerver, vilket leder till neuronal membrandepolarisation. Det är troligt att de hundar som har fått neurologiska biverkningar har haft en så stor hudabsorption av pyretroiderna att systemeffekter erhöles. Mekanismerna för dessa effekter kan vara liknande dem som föreligger hos artropoderna. Hudlesionerna antas ha en allergisk genes. Imidakloprid (som förutom flumetrin finns i Seresto vet.) har en affinitet för specifika kolinerga nikotinreceptorer som finns hos parasiter men saknas hos däggdjur, hos vilka substansen har en mycket god säkerhetsmarginal.

”Hos däggdjur begränsar blod-hjärnbarriären upptaget av makrocycliska laktoner i CNS”

Det finns nio biverkningsrapporter för hundar som fått läkemedel som innehåller makrocycliska laktoner, som är verkamma både mot rundmaskar (nematoder) och mot ektoparasiter (artropoder) och därför kallas endektocider. Fem av rapporterna rör hundar som behandlats med *Stronghold spot-on* som innehåller selamektin som aktiv substans. Det finns två rapporter för Advocate spot-on som innehåller moxidektin och imidakloprid som aktiva substanser. En rapport rör Milbemax vet. tabletter som innehåller milbemycin och prazikvantel som aktiva substanser. En rapport rör hund som fick en injektion av Dectomax som innehåller doramektin som aktiv substans. De kliniska biverkningsförloppen inkluderade neurala symtom såsom ataxi, muskeldarrningar och beteendeförändringar, och även trötthet, bradykardi, kräkningar och diarré. Selamektin, moxidektin, milbemycin och doramektin är makrocycliska laktoner, som verkar som agonister till glutamatreglerade inhibitoriska kloridjonkanaler i nerver hos parasiterna. Hos däggdjur begränsar blod-hjärnbarriären upptaget av de makrocycliska laktoner i CNS. I de fall där hundar reagerar med neuronal symtom antar man att det har tagits upp så mycket av

substanserna över blod-hjärnbarriären att detta framkallat en agonistisk effekt på de inhibitoriska GABA-reglerade kloridjonkanaler som finns i hjärnan hos däggdjur. Prazikvantel, som förutom milbemycin ingår i Milbemax vet., är huvudsakligen verksamt mot bandmask. Prazikvantel ändrar kalciumpermeabiliteten över parasiternas tegment och har generellt en låg toxicitet hos däggdjur.

Rörelseapparaten

De rapporter som finns inom ”grupp QM” rör alla NSAID-preparat. De NSAID som finns med i rapporteringen är meloxicam (21 rapporter), karprofen (elva rapporter), robenacoxib (fyra rapporter), firocoxib (tre rapporter) och pentosanpolysulfat (en rapport). Hos de flesta hundarna sågs kräkningar och diarréer, som i många fall var blodblandade. Hundarna återhämtade sig som regel, ofta efter intensivbehandling, men sju av hundarna dog eller avlivades.

Hundar kan vara mycket känsliga för de negativa effekter som NSAID kan ge. Skador på mag-tarmslemhinnan är därvid de vanligaste biverkningarna. De huvudsakliga farmakologiska (positiva) egenskaperna hos NSAID är relaterade till substansernas primära verkningsmekanism, som är en hämning av cyklooxygenas (COX-1 och COX-2). Man kan vid sidan av de önskade effekterna av NSAID få effekter på andra vävnader där NSAID har en funktion, vilket kan resultera i biverkningar. I mag-tarmslemhinnan är COX-1 ansvarigt för syntesen av prostaglandiner som hämmar syrasekretion och ökar mukusproduktion och därigenom skyddar slemhinnan. Om NSAID hämmar COX-1 i mag-tarmslemhinnan kan det orsaka dyspepsi, illamående, kräkningar och diarré, och i en del fall även ulcerationer och erosioner. Andra biverkningar som kan ses hos hund som behandlas med NSAID är njurskador, leverskador och blödningar.

Immunsystemet

Det finns flera rapporter för hundar som behandlats med ciklosporin mot atopisk dermatit. Biverkningar som rapporterats är främst gastrointestinala störningar, slöhet och hudreaktioner.

Hormoner

Det finns tre rapporter för Suprelorin-implantat (deslorelin) som är en gonadotropinfrisättande hormon (GnRH)-agonist som används för att framkalla tillfällig ofruktsamhet hos hanhundar. I en rapport meddelas att en hund ännu 1,5–2 månader efter att den fått ett Suprelorin-implantat hade oförändrad testikelstorlek och könsdrift och normala nivåer av testosteron i blodet, det vill säga avsaknad av förväntad effekt. I två rapporter meddelas att hundar en kort period efter Suprelorin-implantationerna fått ökad könsdrift. Detta är en känd effekt av deslorelin som kan ses i en del fall.

Ögon och öron

Inom ”grupp QS” finns sex rapporter om hundar som fått kraftigt nedsatt hörsel eller blivit döva efter behandling med antiinfektiva örondroppar (Canaural vet. i fem fall, Suroolan vet.

i ett fall). Det finns i den tidigare svenska biverkningsrapporteringen flera rapporter om hörselnedsättning och dövhet efter behandling med antiinfektiva örondroppar. Orsaken till hörselnedsättningen är inte klarlagd, men det är möjligt att läkemedlen i de flesta fall framkallar reaktioner i ytter- eller mellanörat som gör att ljud inte förmedlas in till innerörat (konduktiv hörselnedsättning).

Katt

Immunologiska medel

Av de biverkningsrapporter som skickades in 2015 rör de flesta vaccinationsbiverkningar. De basvacciner som finns för katt är vaccin mot kattens parvovirus, även kallat panleukopenivirus, vaccin mot kattens herpesvirus, även kallat rinotrakeitisvirus, och vaccin mot kattens calicivirus. Kattens parvovirus orsakar kattpest. Viruset angriper och skadar slemhinnan i gastrointestinalkanalen (gastroenterit) och kan även ge en kraftig minskning av antalet vita blodkroppar (panleukopeni). Kattens herpesvirus ger en infektion i de övre luftvägarna. Kattens calicivirus orsakar konjunktivit, näsflöde och stomatit och kan även ge polyartrit. Kattsnuva är en övre luftvägsinfektion som ofta involverar flera infektionsagens såsom herpesvirus och calicivirus och bakterier såsom *Bordetella bronchiseptica* och kattens klamydia (*Chlamydia felis*).

De flesta rapporterna rör katter som reagerat med överkänslighetsreaktioner (anafylaktiska reaktioner). Oftast var de dominerande symtomen nedsatt allmäntillstånd, kräkningar och diarré. Andra symtom var hudreaktioner såsom angioödem, erytem, urtikaria och klåda. Reaktionerna debuterade som regel från några minuter till ett par timmar efter injektionerna, men i några fall efter längre tidsintervall (upp till cirka en vecka). De avklingade oftast inom några timmar, men i en del fall var förloppen mera utdragna. Det finns flera rapporter där katter reagerat akut med mycket allvarliga överkänslighetsreaktioner (anafylaktisk chock), med symtom såsom kräkningar, diarré, dyspné, bleka slemhinnor, urtikaria och erytem.

Det finns fem rapporter där kattungar fått tecken på artrit efter att ha vaccinerats med vacciner som innehåller en caliciviruskomponent. Det finns i den tidigare svenska biverkningsrapporteringen, liksom i litteraturen, många meddelanden om att kattungar kan drabbas av artrit i samband med vaccinering mot calicivirusinfektion. Det är också välkänt att infektioner med calicivirus kan ge artrit hos kattungar (*limping syndrome*). Symtomen försvinner som regel inom ett par dagar utan kvarstående effekter. Undersökningar tyder på att virusproteiner bundna till antikroppar deponeras i synovialmembranen i lederna och ger upphov till en inflammatorisk process, med artrit som följd.

Antiparasitära medel

Det finns nio biverkningsrapporter för katter som fått läkemedel som innehåller selamektin eller milbemycin som är makrocycliska laktoner. Två av rapporterna rör katter som behandlats med Stronghold spot-on som innehåller selamektin som aktiv substans och sju av rapporterna rör katter som behandlats med Milbemax vet. tabletter, som innehåller milbemycin och prazikvantel som aktiva substanser. Exempel på

symtom som sågs var beteendeförändringar, kräkningar och balansproblem. Det finns fyra rapporter för Seresto vet. halsband, som innehåller pyretroiden flumetrin samt imidakloprid som aktiva substanser. Symtom som sågs var nedsatt allmäntillstånd samt alopeci och ulcerationer under halsbanden.

”Det är välkänt att infektioner med calicivirus kan ge artrit hos kattungar”

Rörelseapparaten

För NSAID finns sju rapporter för meloxicam (Metacam) och en rapport för pentosanpolysulfat (Cartrophen vet.). Exempel på symtom som rapporterats är nedsatt allmäntillstånd och kräkningar.

Hormoner

Det finns åtta rapporter för katter som behandlats med tiamazol (Felimazol vet.) mot hypertyreoidism. Exempel på symtom som katterna visade är inappetens och kräkningar samt klåda, svullnad och rodnad i huvudet. Det anges i produktresumén att Felimazol vet. i sällsynta fall kan ge biverkningar, såsom kräkningar, håglöshet och hudbiverkningar (klåda och sår).

Infektionssjukdomar

En rapport rör en katt som dagligen under tio dagar fick cirka tre gånger den rekommenderade dygnsdosen av Baytril vet. (enrofloxacin). Djurägaren kontaktade sedan en veterinär och berättade att katten var blind (den gick in i väggar och hade inga blinkreflexer). Det finns rapporter från Europa och USA att enrofloxacin kan vara retinotoxiskt hos en del katter och därför hos känsliga individer kan ge nedsatt syn och blindhet. I den tidigare svenska biverkningsrapporteringen finns ett par fall där katter blivit blinda eller fått nedsatt syn efter behandling med enrofloxacin. Orsaken till retinotoxiciteten är inte känd. I produktresumén för Baytril vet. anges att retinotoxiska effekter kan förekomma hos katt om den rekommenderade dosen överskrids.

Kanin

Sex biverkningsrapporter rör kaniner som vaccinerats med vaccinet Nobivac Myxo-RHD mot akut virushepatit (*rabbit viral haemorrhagic disease*) och myxomatos. Vaccinet innehåller levande myxomavirus som uttrycker kapsidproteingenen för virushepatit. I tre fall rapporterades nekros i huden på injektionsplatserna. En kanin fick bulor på öronen som övergick till sårskorpor och därefter till ärr. En hankanin fick svullnader på injektionsstället, vid öronen och runt genitalia. Hos en hankanin sågs på pungen rodnad och svullnad i huden, som sedan blev svart, förtjockad och nekrotisk. Det anges i produktresumén för Nobivac Myxo-RHD att det i sällsynta fall kan förekomma lokala reaktioner på injektionsstället och att man i mycket sällsynta fall kan få lindriga tecken på myxomatos. I symtombilden hos kaniner med myxomatos ingår svullnad runt ögonen och svullna könsdelar.

Accidentella självinjektioner av veterinärmedicinska preparat

Det finns tre rapporter där personer av misstag injicerat sig själva med veterinärmedicinska preparat. I ett fall injicerade en person Proteq Flu-Te (ett hästvaccin) i ett finger. I fingret uppstod en svullnad och rodnad som gick över inom ett dygn. I ett fall injicerade en person Ingelvac CircoFLEX och Ingelvac MycoFLEX (grisvacciner) i en hand. Detta resulterade i en domningskänsla i handen. I ett fall injicerade en person sig själv med en liten mängd (cirka 0,1 ml) Torbugesic (butorfanol). Det är oklart i vilken kroppsdel injektionen skedde och vilken reaktion som erhöles.

Avslutning

Godkännande och registrering av läkemedel föregås av omfattande farmakologiska och toxikologiska undersökningar. Det är emellertid endast möjligt att vid godkännandet av nya läkemedel ha klarlagt de vanligaste biverkningarna. Sådana som inträffar sällan eller som är specifika för vissa djurslag eller raser inom ett djurslag kan ibland endast upptäckas i samband med den kliniska verksamheten. Vid granskningen av biverkningsrapporterna är man därför

särskilt observant på nya läkemedel under de första åren efter introduktionen.

Man gör också vid granskningen av biverkningsrapporterna en kausalitetsbedömning, det vill säga en uppskattning av hur troligt det är att de symtom som man ser hos djuret är relaterade till det läkemedel som getts eller om symtomen kan ha annan orsak. Man tar härvid hänsyn till flera faktorer, såsom förekomst av kliniska och patologiska karakteristika (baserat på tidigare kunskap om läkemedlet), association i tid mellan behandling och negativa reaktioner samt uteslutning av andra orsaker än läkemedlet till de iakttagna symtomen (till exempel en fortsatt sjukdomsutveckling).

Det finns för veterinärer, liksom för viss personal inom human hälso- och sjukvård, en författningsmässig skyldighet att rapportera vissa biverkningar. För veterinärer anges detta i Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2012:15) om säkerhetsövervakning av läkemedel som används till djur, 13§. Även djurägare och andra personer som har hand om djur kan rapportera biverkningar. Rapporteringen av läkemedelsbiverkningar innebär möjligheter att upptäcka nya biverkningar hos djur och att bevaka kända negativa läkemedelseffekter. Rapporteringen av biverkningar utgör således ett viktigt instrument för att minimera riskerna för negativa läkemedelseffekter.