LÄKEMEDELSBIVERKNINGAR HOS DJUR 2017, DEL 5.

BIVERKNINGAR RAPPORTERADE HOS KATT OCH KANIN SAMT REAKTIONER HOS MÄNNISKA PÅ VETERINÄRMEDICINSKA PREPARAT.

Hans Tjälve, leg veterinär, VMD, seniorprofessor

Anna-Karin Bengtsson, leg sjuksköterska, biverkningshandläggare,

Sara Bodeby, leg apotekare, biverkningshandläggare

Ann-Charlott Wall, biomedicinsk analytiker, biverkningshandläggare,

Peter Ekström, leg veterinär, klinisk utredare, veterinärmedicin

Susanne Stenlund, leg veterinär, VMD, klinisk utredare, veterinärmedicin

Enheten för Läkemedelssäkerhet,
Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala.

I tidigare artiklar i Svensk Veterinärtidning har redogjorts för de biverkningar hos häst, nöt, får, get, svin, mink och hund som rapporterats till Läkemedelsverket under 2017. I föreliggande artikel redovisas biverkningarna som rapporterats hos katt och kanin samt reaktioner hos människor som kommit i kontakt med läkemedel i samband med behandling av djur. I artikeln beskrivs också biverkningar som rapporterats hos en råtta och hos en igelkott.

KATT

Vacciner

De flesta biverkningsrapporterna för katt som inkommit under 2017 gäller vaccinationsbiverkningar. För katt finns följande basvacciner: (1) Vaccin mot kattens parvovirus (felint parvovirus; kallas även felint panleukopenivirus); (2) vaccin mot kattens herpesvirus (felint herpesvirus typ 1; kallas även felint rhinotrakeitvirus); och (3) vaccin mot kattens calicivirus (felint calicivirus). Kattens parvovirus orsakar kattpest. Viruset angriper och skadar slemhinnan i gastrointestinalkanalen och kan även ge 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 infektionsagenser såsom herpesvirus och calicivirus och bakterier såsom Bordetella bronchiseptica och kattens klamydia (Chlamydophila felis). Det finns också ett vaccin mot felin leukemi eller kattleukos som orsakas av kattens leukemivirus (FeLV).

I TABELL 1 GES EN ÖVERSIKT AV de rapporterade biverkningarna. Det finns 28 rapporter för Nobivac Tricat Novum vet (innehåller levande försvagade parvo-, herpes- och calicivirus), det finns 14 rapporter för Purevax RCP (innehåller levande försvagade parvo- och herpesvirus och inaktiverat calicivirus), det finns 4 rapporter för Nobivac Ducat vet (innehåller levande försvagade herpes- och calicivirus), det finns 2 rapporter för Purevax RC (innehåller levande försvagat herpesvirus och inaktiverat calicivirus), det finns 1 rapport för Felocell CVR vet (innehåller levande försvagade parvo-, herpes- och calicivirus), det finns 1 rapport för Purevax RCP FeLV (innehåller levande försvagade parvo- och herpesvirus, inaktiverat calicivirus samt rekombinant canarypox-felint leukemivirus). Det finns också en rapport för Nobivac Tricat Novum vet + Nobivac Rabies vet och en rapport för Purevax RCP + Rabisin vet (rabiesvaccinerna innehåller avdödade rabiesvirus).

DE BIVERKNINGAR SOM RAPPORTERADES för de olika vaccinerna beskrivs kortfattat i Tabell 1. De flesta biverkningsrapporterna rör katter som en kort tid efter vaccinationerna reagerat med symtom såsom nedsatt allmäntillstånd, kräkningar, diarré, hastig andning, klåda, erytem i huden och svullnad i ansiktet. Katterna har som regel återhämtat sig inom ett par timmar. I några fall har katterna reagerat efter längre tidsperioder (cirka 1-3 dygn) och biverkningsförloppen har varit mera utdragna. I ett par fall blev katterna mycket dåliga med symtom såsom bleka slemhinnor, svag puls, hastig andning och defekation.

DET ÄR TROLIGT ATT BIVERKNINGAR som beskrivits ovan orsakas av allergiska reaktionerna, som framkallas av att antigenet (dvs någon vaccinkomponent) interagerar med IgE-antikroppar bundna till mastceller och även till basofila granulocyter (typ 1-allergi). Detta leder till en degranulering av cellerna med frisättning av histamin och andra vasoaktiva aminer, som i sin tur initierar produktion av inflammatoriska mediatorer och cytokiner. Karakteristiskt för mastcellerna är att de omger blodkärl och är särskilt talrika i bindväven och i slemhinnorna som bildar gränser mellan den yttre och inre miljön, såsom hud, magtarmkanal och andningsvägar. Vid de allergiska reaktionerna

PREPARAT	ANTAL RAPPORTER	ÅLDER	SYMTOM
Nobivac Tricat Novum vet	28	8-9 v: 6 st 10-11 v: 4 st 3-4 mån: 5 st 1 år: 5 st 2 år: 3 st 4 år: 1 st 8 år: 1 st 10 år: 1 st 12 år: 1 st 14 år: 1 st	I de flesta rapporterna har katterna (både vuxna katter och kattungar) en kort period efter vaccinationerna (från några minuter upp till ett par timmar) reage-rat med symtom såsom nedsatt allmäntillstånd, kräkningar, diarré, hastig and-ning, klåda, erytem i huden och svullnad i ansiktet. Katterna har som regel återhämtat sig efter någon eller några timmar. I några fall har katterna reagerat efter längre tidsperioder (cirka 1-3 dygn) och biverkningsförloppen har varit mera utdragna. I ett par fall blev katterna blivit mycket dåliga, med symtom såsom bleka slemhinnor, svag puls, hastig andning och defekation. En kattunge hittades död dagen efter vaccinationen. En kattunge blev efter ett par timmar slö, fick diarré, och svullnad kring ögonen och blev sedan under fyra dagar sämre och avlivades. Hos en kattunge sågs uveit i ett öga en vecka efter vacci-nationen. En katt började efter ett par timmar klia sig hysteriskt. I två rapporter meddelas att kattungar ett par dagar efter vaccinationerna reagerat med teck-en på artrit (feber, hälta, ledsvullnad, smärta, stelhet).
Purevax RCP	14	8 v: 2 st 11 v: 1 st 3 mån: 4 st 1,5 år: 4 st 5 år: 1 st ej känd: 2 st	Hos ett par katter sågs inom ett dygn symtom såsom feber, snuva, slöhet och inappetens. Två rapporter rör katter som fick diarré. Hos två katter sågs reakt-ioner på injektionsstället (sår, alopeci). Två rapporter rör kattungar som fick tecken på artrit (smärta i leder och ben) samt ulcerationer i gommen och på tungan. Hos en katt som vaccinerades två gånger med tre veckors mellanrum sågs cirka tre veckor senare tecken på kattsnuva.
Nobivac Ducat vet	4	2 år: 1 st 3 år: 1 st 4 år; 1 st 5 år: 1 st	Tre katter reagerade efter ett par timmar med upprepade kräkningar och ned-satt allmäntillstånd. Hos en katt sågs håravfall på injektionsstället.
Purevax RC	2	2 år och 2 år o. 4 mån	En katt fick efter 20-30 minuter ett kort anfall av kraftig diarré. Hos en katt sågs sex dagar efter vaccinationen en mukopurulent konjunktivit i båda ögonen.
Felocell CVR vet	1	8 v	I rapporten meddelas att fyra av fem vaccinerade kattungar tre dagar efter vaccinationerna fick svullna leder (polyartrit) samt blåsor i munnen.
Purevax RCP FeLV	1	4 år	Katten fick efter ett par dagar en hårlös läck på injektionsstället.
Nobivac Tricat Novum vet + Nobivac Rabies vet	2	1 och 4 år	Hos en katt sågs efter några timmar kraftig klåda samt röd och varm hud. Hos en katt sågs efter två veckor en nybildning i huden, som opererades bort två veckor senare.
Purevax RCP + Rabisin vet	1	13 v	Katten fick en reaktion på injektionsstället.

Tabell 1. Kortfattad beskrivning av vaccinationsbiverkningar hos katt 2017.

erhålls därför huvudsakligen effekter i vävnader som är i kontakt med kroppsytor, dvs hud (angioödem, urtikaria, klåda), magtarmkanal (diarré, kräkningar) och andningsvägar (bronkokonstriktion, lungödem). Till detta kan det förekomma allvarliga akuta allergiska reaktioner (anafylaktisk chock), som karakteriseras av en allmän vasodilatation, takykardi, svag puls, sänkt blodtryck, bleka slemhinnor, bronkokonstriktion och lungödem (12).

ANDRA BIVERKNINGAR SOM RAPPORTERADES för de olika vaccinerna beskrivs kortfattat i Tabell 1. Nedan diskuteras några av dessa biverkningar.

DET FINNS TVÅ RAPPORTER FÖR Nobivac Tricat Novum vet, två rapporter för Purevax RCP och en rapport för Felocell CVR vet där kattungar några dagar efter vaccinationerna fått tecken på artrit, med feber, hälta på ett eller flera ben

FORTSÄTTER PÅ NÄSTA SIDA ▸

Figur 1. Kattungar kan få övergående artriter i samband med vaccinering mot calicivirus.

och ovilja att röra sig. Hos några av dessa kattungar sågs även stomatit. Det är välkänt att kattungar kan drabbas av artriter i samband med vaccinering mot calicivirus (4, 5) och det finns sedan tidigare flera sådana svenska biverkningsrapporter (14) (Figur 1). Det är också välkänt att infektioner av calicivirus kan ge artriter hos kattungar (”limping syndrome”) (6, 11, 13). Hos en del kattungar ses hälta medan andra kattungar reagerar med generell eller lokaliserad stelhet, som manifesteras som nästan komplett ovilja att röra sig. Symtomen försvinner som regel inom 2 till 3 dygn utan några kvarstående effekter. Ett karakteristiskt symtom på calicivirusinfektion är även blåsor och ulcerationer i munnen (stomatit) (11). Symtom vid calicivirusinfektion är även konjunktivit, näsflöde och snörvlingar. Polyartrit och stomatit ses dock ibland utan dessa symtom. Det finns en stor variation i virulens hos olika stammar av calicivirus och benägenheten att ge artriter kan variera. Det har även föreslagits att limping syndrome i samband med vaccinationer i en del fall skulle kunna orsakas av en calicivirusinfektion som katten ådragit sig samtidigt som den vaccinerades.

VID CALICIVIRUSINFEKTIONER HAR calicivirusproteiner identifierats i synovialmembranen i lederna. Undersökningar tyder på att virusproteinerna finns bundna till antikroppar och således föreligger som immunkomplex (typ lll-allergi) (2). Detta ger i sin tur upphov till en akut inflammatorisk process som resulterar i artrit. Mekanismen för artriterna vid vaccinering mot calicivirus antas vara densamma som vid infektion av calicivirus, dvs en immunkomplexdeponering med en inflammation som följd.

Figur 2. Hos en katt (chartreux) som vaccinerades med Nobivac Tricat Novum vet + Nobivac Rabies vet sågs en nybildning i nacken på platsen för injektionerna

DET FINNS ETT PAR RAPPORTER DÄR katterna på platserna för injektionerna fick lokala reaktioner såsom alopeci, sår, pyodermi och knutor. Hos en av katterna (chartreux, 4 år), som vaccinerades med Nobivac Tricat Novum vet + Nobivac Rabies vet, sågs efter två veckor en nybildning i nacken på platsen för injektionerna (Figur 2). Nybildningen växte till successivt och var då den två veckor senare opererades bort cirka 2 cm i diameter. Vid operationen sågs en infiltration i muskulaturen, men vävnadsprov för PAD togs inte. Det är välkänt att injektionsrelaterade sarkom kan förekomma hos katt (7). Patogenesen anses innefatta en inflammatorisk reaktion som leder till en proliferation av fibroblaster och myofibroblaster, som i en del fall kan resultera i en malign transformation. Detta har främst relaterats till vaccinationer, men även andra agens som ger en lokal inflammatorisk reaktion på injektionsplatsen kan orsaka dessa tumörer.

EN KATT (BRITTISK KORTHÅR) VACCINERADES vid 9 och 12 veckors ålder med Purevax RCP. Då katten cirka tre veckor senare hämtades från uppfödaren till den nya ägaren hade den symtom på kattsnuva. Symtomen förvärrades de följande veckorna. Det antogs att katten trots att den vaccinerats hade fått kattsnuva. Det finns flera möjligheter till att vaccinationer kan ge utebliven skyddseffekt. Ibland kan således vaccinationer ge en försämrad skyddseffekt p.g.a. den variation i immunsvar som normalt finns i en djurpopulation. Immunsuppression p.g.a. infektion, stress eller undernäring kan även ge en försämrad skyddseffekt.

I EN RAPPORT BESKRIVS ATT EN KATTUNGE (3 månader) av misstag vaccinerades med hundvaccinet Versican Plus DHPPi. Ingen biverkning observerades och kattungen har sedan dess mått alldeles utmärkt.

BETRÄFFANDE FRÅGAN HUR VANLIGT DET ÄR med vaccinationsbiverkningar hos katt: Man brukar dela in biverkningar utifrån frekvens i fem grupper: mycket vanliga: fler än 1/10; vanliga: 1/10 – 1/100; mindre vanliga: 1/100 – 1/1000; ovanliga: 1/1000 – 1/10 000; och mycket ovanliga: mindre än 1/10 000. Statistik över försäljningen av vacciner hämtar Läkemedelsverket från eHälsomyndigheten, som är en myndighet som bl.a. ger information om hur mycket av olika läkemedel (inkl. vacciner) som säljs i Sverige. Beräkningar som baseras på denna försäljningsstatistik och på antalet inkomna biverkningsrapporter visar att biverkningsfrekvensen för Nobivac Tricat Novum vet, Nobivac Ducat vet, Purevax RCP och Purevax RC (som är de vacciner som här är aktuella för frekvensbedömning) finns inom kategorin ”ovanliga biverkningar”. Detta indikerar att det inte är något av dessa vacciner som i betydande utsträckning avviker i biverkningspotential. Hur stor den verkliga biverkningsfrekvensen är finns det dock inte något definitivt svar på då den är beroende av antalet inkomna biverkningsrapporter till Läkemedelsverket och att det därvid troligen finns en avsevärd underrapportering.

DET FRAMGÅR AV TABELL 1 att för Nobivac Tricat Novum vet, Purevax RCP och Felocell CVR vet, som är de vacciner som används vid grundvaccinering av katt, ses flest biverkningar hos kattungar och hos 1 – 1,5 år gamla katter. Detta återspeglar de åldrar vid vilka grundvaccinationerna av katter görs. I övrigt ses biverkningar hos katter av varierande ålder. Cirka två tredjedelar av rapporterna rör honkatter (kastrater och icke-kastrater) och cirka en tredjedel av rapporterna rör hankatter (kastrater och icke-kastrater).

BETRÄFFANDE DE KATTRASER som finns med i rapporteringen: Det finns tjugofem rapporter för huskatt, tolv rapporter för ragdoll, tre rapporter för devon rex, två rapporter för respektive burma och sibirisk katt samt en rapport för respektive brittisk korthår, burmilla, chartreux, exotic, main coon, norsk skogskatt, ocicat, perser och russian blue. Ragdoll är den populäraste raskatten i Sverige och det går därför inte att avgöra om det finns en ökad känslighet för vaccinationsbiverkningar hos denna ras. T.ex. fanns det 2017 i Sveriges Raskattklubbars Riksförbunds (SVERAK) stamboksstatistik cirka 3.5 gånger fler katter registrerade av ragdoll än av devon rex (för ragdoll 2211 katter; för devon rex 626 katter).

ANTIPARASITÄRA MEDEL

Makrocykliska laktoner

Det finns fem biverkningsrapporter för katter som fått preparat innehållande makrocykliska laktoner. De aktuella substanserna är milbemycin (Milbemax vet tabletter; 3 rapporter) och selamektin (Stronghold spot-on; 2 rapporter). En av rapporterna för Milbemax vet rör en katt som en timme efter behandlingen blev mycket trött och det tog därefter en vecka innan den var bra igen. Hos en katt som fick Milbemax vet sågs, med början tre dagar efter behandlingen, under två på varandra följande dagar anfall (tre per dag; cirka 10 minuter långa) då katten hade darrningar i muskulaturen, stora tomma ögon och föreföll omedveten om omgivningen. En rapport för Milbemax vet rör tre stycken 4 veckor gamla kattungar som blev mycket trötta under ett dygn efter behandlingen. Två av kattungarna återhämtade sig men en kattunge (den som var minst) dog efter två dygn. En av rapporterna för Stronghold spot-on rör en katt som efter två dagar drabbades av kramper som inte gick att häva

Snabba och tillförlitliga provsvar med hjälp av högklassig analysteknik

- Veterinärmedicinskt klinisk kemiskt laboratorium med diagnostik för smådjur och stordjur.
- Flexibel samarbetspartner med över 30 års erfarenhet i branschen.
- Omfattande analyspaket till fördelaktiga priser.
- Flertalet specialanalyser, Borrelia IgG Line blot, ACTH, Insulin med mera.

CaniLab-EquiLab

adress: Box 7065, 300 07 Halmstad tel: 035-22 81 40 e-mail: info@canilab.se hemsida: www.canilab.se

FORTSÄTTER PÅ NÄSTA SIDA ▸

och katten avlivades. Hos en katt som fick Stronghold spot-on sågs en hårlös fläck på platsen för applikationen.

DE MAKROCYKLISKA LAKTONERNA verkar som agonister till glutamat-reglerade inhibitoriska kloridjonkanaler i nerver hos parasiterna. Hos däggdjur begränsar blod-hjärnbarriären upptaget av de makrocykliska laktonerna i CNS. Biverkningar som ses är främst neurologiska effekter såsom letargi, ataxi, pares och kramper. Det är troligt att dessa biverkningar betingas av att det tagits upp så mycket av substanserna över blod-hjärnbarriären att detta framkallat en agonistisk effekt på de GABA-reglerade inhibitoriska kloridjonkanaler som finns i hjärnan hos däggdjur. Prazikvantel (som förutom milbemycin ingår i Milbemax vet) ändrar kalciumpermeabiliteten över parasiternas tegment och har generellt en låg toxicitet hos däggdjur.

I EN TIDIGARE ARTIKEL som rör biverkningsrapporteringen hos bl.a. nöt (Svensk Veterinärtidning, 2018, nr 5, s. 16) beskrivs en misstänkt biverkan hos en katt som var i ladugården i samband med att 50 nötkreatur behandlades mot löss med Eprinex pour on vet (eprinomektin; en annan makrocyklisk lakton). Katten hittades sittande på en bjälke och verkade vara desorienterad och nästan blind (den hade dilaterade pupiller som endast långsamt reagerade på ljus). Det antogs att katten på något sätt hade fått i sig preparatet.

Fluralaner (Bravecto)

Det finns sju biverkningsrapporter för Bravecto spot-on för katter, där den aktiva substansen är fluralaner, som tillhör substansgruppen isoxazoliner. Detta är ett systemiskt verkande medel mot fästingar och loppor. Fluralaner verkar som en antagonist till GABA- och glutamatreglerade kloridjonkanaler i parasiternas neuron, medan mammala GABA-reglerade kloridjonkanaler inte påverkas.

EN RAPPORT RÖR EN KATT som samma dag som den behandlades fick ett nedsatt allmäntillstånd. Blodprov efter två dagar visade förhöjda njurvärden (urea, kreatinin). En rapport rör en katt som dagen efter behandlingen blev mycket hängig, inte åt och ”bara låg utslagen i stort sett”. En katt började kort efter applikationen tappa päls, främst i området för behandlingen men även längre bak över bröstryggen. Det anges i produktresumén för Bravecto spot-on att det kan förekomma milda och övergående hudreaktioner på applikationsstället och även kort efter administreringen apati, skakningar, aptitlöshet, kräkningar och hypersalivering.

DET FINNS FYRA RAPPORTER som beskriver att katter som fått Bravecto spot-on var fästingfria under cirka 6 veckor, men att blodsugande fullstora fästingar sedan sågs på katterna efter 7 veckor. Det anges i produktresumén att Bravecto spot-on för katter ”ger en bestående avdödande effekt mot loppor och fästingar under 12 veckor”.

Fipronil

Det finns sju rapporter för Frontline vet spot-on och en rapport för Frontline vet kutan spray, som innehåller fipronil som aktiv substans. Fipronil tillhör substansgruppen fenylpyrazoler och verkar, liksom fluralaner, hos artropoder som en antagonist till specifika GABA- och glutamatreglerade kloridjonkanaler i parasiternas neuron.

En katt började en kort stund efter administreringen av Frontline vet spot-on dregla och blev hyperaktiv. Reaktionen avklingade efter någon timme. En rapport rör tre katter som reagerade med trötthet, rosslig andning och ökad salivation. Katterna återhämtade sig efter cirka en vecka. Hos en katt sågs kräkningar. Hos en katt sågs en dermatit i ansiktet och på insidan av öronlappana. Hos en kattunge sågs efter behandling med Frontline vet kutan spray samma dag en svullnad i ansiktet och därefter började sår dyka upp. Trots behandling med bl.a. antibiotika förvärrades hudförändringarna med spridning till ena ansiktshalvan och mindre sår började dyka upp i nacken, på tassar (VF + VB) och på svansen. Beslut togs då om avlivning.

HOS EN KATT SOM BEHANDLADES med Frontline vet spot-on sågs efter tre veckor eksem på stora delar av kroppen. Hudbiopsier togs och hudlesionerna diagnostiserades till pemfigus foliaceus. Detta är en autoimmun sjukdom där det bildas antikroppar mot intercellulära celladhesionsmolekyler som finns mellan keratinocyterna i epidermis. Detta leder till akantolys, dvs förlust av den normala cellsammanhållningen mellan keratinocyterna. Förutom hos katt förekommer pemfigus foliaceus hos hund, häst och get och även hos människa. Det är oklart vad som framkallar sjukdomen hos katt och det finns ingen känd genetisk predisposition eller raspredisposition. Det har föreslagits att en kronisk inflammation i huden kan vara en etiologisk faktor hos katt (10). Hos människa anges läkemedelsbehandling vara en viktig trigger för pemfigus foliaceus (3) och det finns även flera läkemedel som kan framkalla sjukdomen hos hund (1). För katt finns endast enstaka rapporter om läkemedelsinducerad pemfigus foliaceus. För läkemedel som givits systemiskt finns rapporter för ampicillin och itrakonazol (8, 10). Beträffande fipronil: I en undersökning studerade man nio katter med behandlingsresistent akantolytisk dermatit (pemfigus foliaceus) (9). En av dessa katter hade fått Frontline spot-on (fipronil) och en av katterna hade fått Frontline Comp spot-on (fipronil + S-metopren). Man anger i undersökningen att man inte kunde avgöra om det fanns någon tidsmässig association mellan behandlingarna och början av sjukdomsförloppen. Hos hund finns en undersökning där man rapporterar pemfigus foliaceus hos 21 hundar efter behandling med Certifect spot-on (fipronil + amitraz + S-metopren) (1), som tidigare fanns registrerat mot ektoparasiter i Sverige. Man anger att det inte går att avgöra om det är en eller flera av komponenterna (fipronil, amitraz eller S-metopren) som har verkat som trigger. Pemfigus fo-

liaceus är en allvarlig sjukdom som kräver immunosuppressiv behandling, hos katt oftast initialt med kortikosteroider. Man bör vara uppmärksam på denna sällsynta biverkan och rapportera alla misstänkta fall till Läkemedelsverket.

Övriga antiparasitära medel

Det finns två rapporter för Seresto vet halsband som innehåller flumetrin (en pyretroid) och imidakloprid (en hämmare av kolinerg neuronal transmission). Båda katterna reagerade med klåda, som gick över på ett par dagar efter att halsbanden tagits av. Hos en katt som ett par dagar tidigare fått Profender spot-on (prazikvantel + emodepsid) sågs under en dag upprepade anfall då katten under cirka en minut fick dålig balans, ramlade omkull och blev spastisk.

NSAID

Det finns sex rapporter för katter som behandlats med meloxikam (Metacam oral suspension i fem fall; Loxicom injektionsvätska + Metacam oral suspension i ett fall) och tre rapporter för katter som fick robenacoxib (Onsior tabeller). Den gemensamma verkningsmekanismen för NSAID är att preparaten hämmar cyklooxygenas (COX-1 och COX-2), som är aktivt i bildningen av prostaglandiner från arakidonsyra. COX-1 finns uttryckt i de flesta vävnader och är involverat i normal vävnadshomeostas. Vid inflammationer bildas och frigörs prostaglandiner som, tillsammans med bl.a. histamin och bradykinin, ger effekter på kärl och på nociceptiva receptorer, vilket leder till vasodilatation, ökad kärlpermeabilitet och smärta. Det är främst COX-2 som aktiveras i de inflammatoriska cellerna och de antiinflammatoriska och analgetiska effekterna av NSAID beror därför främst på att de hämmar COX-2. Hämningen av prostaglandinsyntesen ligger också bakom de flesta biverkningar som NSAID kan ge. Hos katt, liksom hos andra djurslag, är de vanligaste biverkningarna skador på slemhinnan i magtarmkanalen och njurskador.

KATTER SOM UNDER 2017 rapporterats få biverkningar av NSAID har behandlats för lindring av smärta och inflammation i olika vävnader och organ, såsom leder, muskulatur, de nedre urinvägarna (feline lower urinary tract disease / FLUTD/) och munhåla och tänder (feline odontoclastic resorptive lesions /FORL/; tooth resorption /TR/). Biverkningar som rapporterats är njursvikt, kräkningar, letargi och inappetens. Hos en katt som fick en injektion av Loxicom sågs ett sår på injektionsplatsen. Detta är kända biverkningar för NSAID hos katt och anges i preparatens produktresuméer.

NERVSYSTEMET

En hankatt fick inför en kastration Dorbene vet (medetomidin), Ketaminol vet (ketamin) och Butomidor vet (butofanol) och efter kastrationen som antidot Antisedan vet (atipamezol) samt som smärtlindring Bupaq vet (buprenorfin) och Loxicom (meloxikam). Då katten efter 45 minuter inte hade vaknat upp och började visa andnöd röntgades den varvid man såg ett kraftigt lungödem. Katten fick Furix injektionslösning (diuretikum) och vaknade då upp helt, men den hade fortsatt grav dyspné. Då ingen förbättring sågs efter ett dygns behandling avlivades katten. Obduktion visade ett kraftigt lungödem och multipla tromboser i lungorna. En katt fick vid omhändertagande av ett bitsår bl.a. Cepetor vet (medetomidin) och därefter som antidot Antisedan vet. Katten vaknade upp först efter en längre tidsperiod och efter att ha fått vätska och värmebehandling. En katt som hade fått ett ormbett fick som smärtlindring Semfortan vet (metadon). Den började slicka sig oavbrutet om nosen, salivera kraftigt, fick kraftig gasbildning och bajsade flera gånger. Efter behandling med antidoten naloxon blev katten snabbt bättre. Hos en katt som fick Tradolan (tramadol; humanpreparat) som smärtlindring sågs darrningar, kräkningar och förstoppning. En katt med epilepsi som fick Phenoleptil tabletter (fenobarbital) började efter cirka två veckor bli trött och slutade äta. Behandlingen avbröts och symtomen gick över.

I SAMBAND MED AVLIVNING av tre katter sövdes djuren först med propofol intravenöst följt av Allfatal vet (pentobarbital) intravenöst. Innan katterna dog reagerade de med djupa andetag och kramper, vilket den rapporterande veterinären inte upplevt tidigare. Hos en katt som avlivades med Allfatal vet sågs under en stund ryckningar i skelettmuskulaturen efter det att hjärtat hade stannat.

TIAMAZOL

Det finns åtta rapporter för katter med hypertyreos som behandlades med tiamazol (Felimazole vet tabletter i fem fall, Apelka Vet oral lösning i tre fall), som är ett medel mot hypertyreoidism. I sköldkörteln katalyserar tyroideaperoxidas oxideringen av jodid (jonisk jod, I^-) till jod (”atomiskt jod”, I2). Joden (I2) binder till tyreoglobulin, som i sin tur katalyserar joderingen av tyrosin till sköldkörtelhormonerna tyroxin (T4) och trijodtyronin (T3). Tiamazol hämmar tyroideaperoxidas och blockerar därigenom bildningen av T4 och T3.

FYRA KATTER, TRE SOM FICK FELIMAZOLE vet och en som fick Apelka Vet, fick hudproblem. Hos tre av dessa katter sågs främst klåda med slickande, som kom efter några dagars till cirka två veckors behandling och som upphörde då behandlingen avslutades. Hos en av katterna, som fick Felimazole vet i cirka tre månader, sågs på buken, insidan av låren och under svansen allvarliga hudlesioner i form av ulcerationer, kraftigt fuktande rodnader och hyperpigmentering som krävde behandling med antibiotika. Hos en katt sågs efter cirka en månades behandling med Apelka Vet leukocytopeni. Hos en katt sågs efter cirka tre veckors behandling med Felimazole vet kräkningar och blodprov visade förhöjda nivåer av pancreatic lipase immunoreactivity (LPI), som är ett index på pankreatit. En katt blev slö och fick sprutande diarré efter ett par dagars behandling

FORTSÄTTER PÅ NÄSTA SIDA ▸

med Felimazole vet. En katt rapporterades bli döv efter sex veckors behandling med Apelka Vet.

DET ANGES I PRODUKTRESUMÉERNA för Felimazole vet och Apelka Vet att det kan förekomma biverkningar såsom kräkningar, letargi, hudbiverkningar (klåda och sår) och hematologiska avvikelser (leukopeni, trombocytopeni, hemolytisk anemi). Det anges att biverkningarna försvinner inom 7-45 dagar efter att tiamazolterapin avbrutits. Tiamazol är även registrerat mot hypertyreos hos människa (Thacapzol®), där de vanligaste biverkningarna anges vara leukocytopeni och hudaffektioner (urtikaria, exantem).

ANTIBIOTIKA

Det finns fyra biverkningsrapporter där katter behandlats med amoxicillin. Hos en katt som fick Vetrimoxin vet oral pasta (amoxicillin) mot en sårinfektion sågs efter en kort stund diarré, kräkningar, oro och ataxi. Samma reaktioner sågs dagen därpå då katten ånyo fick Vetrimoxin vet. Hos en katt med en infektion som fick Vetrimoxin vet oral pasta sågs efter två dagar kräkningar. Hos en katt som behandlades för en bitskada med Vetrimoxin vet oral pasta och Metacam för katt oral suspension sågs efter tre dagars behandling ett epilepsiliknande anfall, varvid katten saliverade, rullade bakåt, hoppade upp i luften och rullade runt. Flera liknande anfall såg de två följande dagarna. Hos en katt med en infektion i munnen som fick Bimoxyl vet injektionsvätska (amoxicillin) och Metacam injektionsvätska sågs salivering och svullnad kring ögon och mun. Katten fick kortison och dropp och blev då bättre. Detta är troligen en allergi.

ÖVRIGT

Det finns två rapporter där katter p.g.a. njurinsufficiens fått Semintra oral lösning (telmisartan, en angiotensin II-antagonist). Hos en av katterna sågs efter en veckas behandling upprepade kräkningar, letargi, avsaknad av blinkreflex och hypotoni och blodprov visade låga kaliumvärden. Katten fick Ringer-acetat, Dexadreson vet (dexametason) och koksalt och man upphörde med Semintra-behandlingen. Katten återhämtade sig då inom cirka ett dygn. Hos en katt som behandlades med Semintra sågs efter cirka 3,5 veckor upprepade kramper. Dessa fortsatte de följande fyra dagarna varefter man slutade med Semintra-behandlingen. Kramperna upphörde då inom cirka ett dygn.

EN KATT SOM HAFT KRÄKNINGAR och visat dålig aptit fick en injektion av Cerenia (maropitant; ett antiemetikum) och reagerade då efter cirka fem minuter med en anafylaktisk chock. En katt med klåda fick vid två tillfällen Cortavance spray (hydrokortison) och reagerade då båda gångerna med irritation, håravfall och rodnad i ansiktet och på öronlapparna. En katt med en bronkit började dregla kraftigt efter fyra dagars behandling med Prednicortone vet (prednisolon). En katt med kraftig juverhyperplasi fick en injektion av Alizin vet (aglepriston; en syntetisk steroid med antiprogesteron-effekt). Katten fick därefter ett kraftigt nedsatt allmäntillstånd och den avlivades efter tre dagar.

HOS EN KATT MED EN ATOPISK DERMATIT initierades en ”Heska Immucept allergen specific immunotherapy” (ASIT) enligt det angivna standardprogrammet. I samband med den 11:te injektionen (cirka tre månader efter den första dosen) reagerade katten med kräkningar, letargi, hastig andning, salivering, fradga ur munnen, svullna ögonlock och defekation (anafylaktisk chock). Katten fick ”chockterapi” med bl.a. vätska och antibiotika och återhämtade sig.
I en rapport meddelas att har man på en klinik i samband med operationer med öppen syrgasmask sett fluorescin-postiva korneasår då man använt Viscotears ögongel (karbomer) som ögonskydd. Man har inte sett detta med andra skyddande ögondroppar. Såren läkte ut med t.ex. sentrX ögongel.

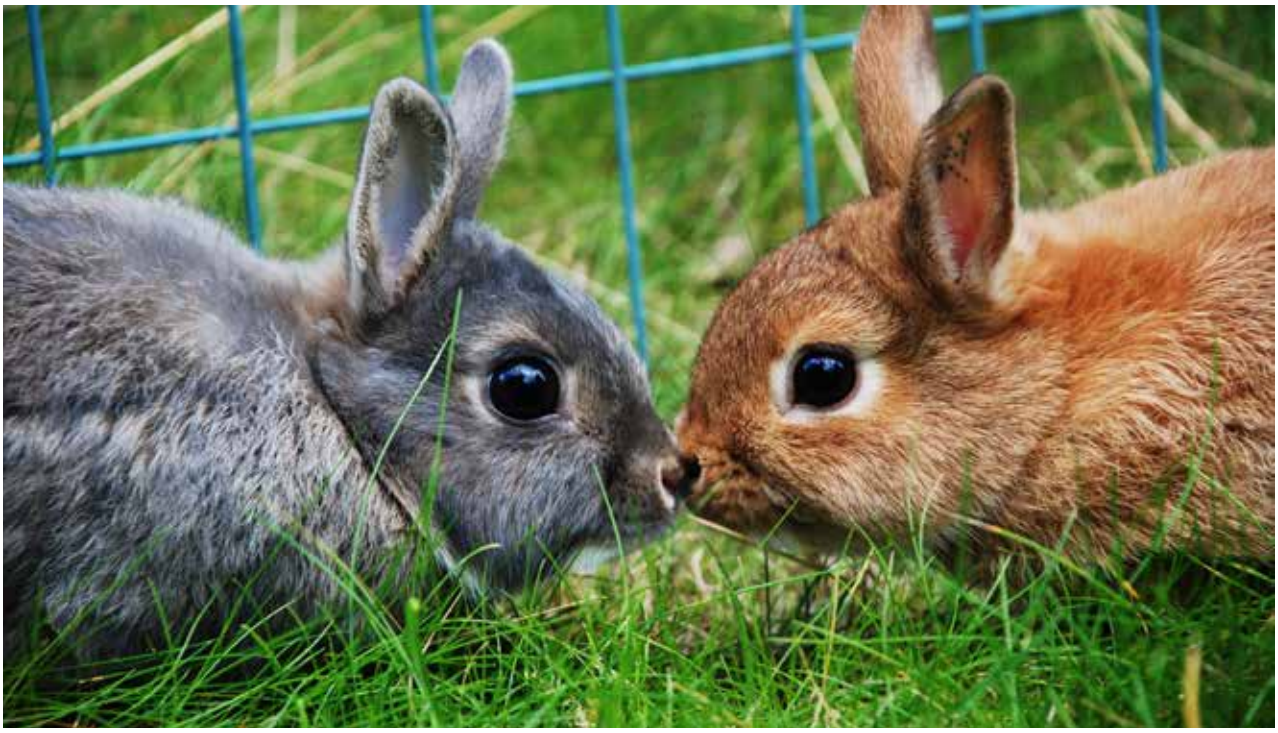
KANIN

Sju biverkningsrapporter rör kaniner som vaccinerats mot akut virushepatit (rabbit viral haemorrhagic disease, RHD; kaningulsot) eller mot akut virushepatit + myxomatos (kaninpest) (Figur 3). De vacciner som använts är Filavac RHD K C+V (där C står för klassisk stam och V står för variantstam), Cunipravac RHD, Cunipravac RHD Variant och Nobivac Myxo-RHD.

FÖR NOBIVAC MYXO-RHD FINNS fyra rapporter. En kanin reagerade med konjunktivit och purulent ögonsekret, rödaktig och ödematös hud på nosen och ödem kring anus. Hos en kanin sågs krustor på öronkanterna. Hos två kaniner sågs lokala reaktioner på injektionsställena i nacken (alopeci, svullnad, rodnad). Tio kaniner som vaccinerades med Cunipravac RHD Variant blev hängiga och ville inte äta. En kanin som vaccinerades med Nobivac Myxo-RHD + Cunipravac RHD blev först slö och hängig och efter cirka en vecka röd och svullen kring ögonen, öronen och anus. Två dagar därefter sågs flera små bölder på öronen, vid nosen, i nacken och på ena frambenet. Ett par dagar senare blev kaninen piggare och bölderna övergick till sår och sårskorpor. Hos en kanin som vaccinerades med Filavac RHD K C+V sågs efter någon dag rinnande nos och ögon. Symtomen kvarstod ännu efter en månad. Det anges i produktresumén för Nobivac Myxo-RHD att kaniner i mycket sällsynta fall kan få lindriga tecken på myxomatos. I symtombilden för kaniner med myxomatos ingår svullnad omkring ögon, öron, nos, könsdelar och anus, ett förtjockat ofta varigt tårflöde samt ett förtjockat flöde från nosen. Det kan nämnas att Cunipravac RHD och Cunipravac RHD Variant innehåller mineralolja som adjuvans, och att accidentell självinjektion därför kan ge en allvarlig lokal reaktion.

ÖVRIGT

En biverkningsrapport rör en tamråtta (341 g) med hudproblem som fick Metacam för hund oral suspension (meloxikam 1,5 mg/ml), 0,15 ml per dag under cirka två veckor



Figur 3. Sju rapporter rör biverkningar hos kaniner efter vaccinationer mot akut virushepatit och myxomatos

(Figur 4). I slutet av behandlingsperioden började råttan pipa när den andades. Efter avslutat behandling upphörde symtomen och i övrigt var råttan i god kondition. En biverkningsrapport rör en igelkott med loppor som behandlades med Frontline vet kutan spray (fipronil 2,5 mg/ml). Igelkotten dog efter någon dag. Det anges att Frontline vet kutan spray kan användas mot loppor och fästingar hos igelkott, förutsatt att man sprayar sparsamt och sörjer för god ventilation under och efter behandlingen (15). Det framgår inte av rapporten om dessa förhållanden har uppfyllts.

REAKTIONER HOS MÄNNISKA

Det finns åtta biverkningsrapporter för människor som kommit i kontakt med läkemedel till djur. En rapport rör en veterinär som fick ett stick i ett finger i samband med att en kanin vaccinerades med Nobivac Myxo-RHD. Detta resulterade i en lindrig smärtreaktion som gick över utan behandling. En rapport rör en person som stack sig i ett finger med en spruta som använts till ett grisvaccin (Ingelvac CircoFLEX). Detta resulterade i en lindrig övergående smärtreaktion. Fingret tvättades med alsollösning och sticket läkte utan problem. En djurägare stack sig i ett finger i samband med vaccinering av får med Miloxan (innehåller toxoider från flera olika klostridiearter). Detta resulterade i en infektion i fingret med rodnad, svullnad och smärta. Efter att antibiotikabehandling satts in läkte skadan ut.

EN DJURÄGARE SOM ANVÄNDE Scalibor vet halsband och Seresto vet halsband mot fästingar till sin hund reagerade vid flera tillfällen med rodnad, stickningar, klåda i huden. En djurägare som behandlade sin hund Advocate spot-on mot loppor reagerade med domningar samt irritation och stickningar i huden. I en rapport meddelas att dottern i familjen fick utslag på händerna när hon klappade sin hund som behandlades mot atopi (klåda) med Medrol tabletter (metylprednisolon). En djurägare fick andningssvårigheter då familjen katt fick ett Seresto vet halsband. Det är i dessa fall troligen fråga om allergier.

EN KVINNLIG HÄSTÄGARE INTOG av misstag en halv tablett (0,5 mg) Prascend (pergolid; avsedd för hästen) till morgonkaffet (tabletten är skär och liknar de Diklofenak-tabletter, som hon medicinerade sig med mot ryggsmärtor). Efter 15 minuter började hon må illa, känna sig svag och kräkas och hon insåg då att hon intagit sin hästs medicin. Hon tog sig till sjukhus och fick där bl.a. vätska intravenöst och hjärtfunktionen övervakades. Dagen därpå hade hon återhämtat sig. Pergolid är en agonist till dopaminreceptorer i hypofysen och används hos häst mot PPID (pituitary pars intermedia dysfunction; Cushings syndrom). Hos människa har pergolid tidigare använts vid Parkinsons sjukdom. Den dos man då gav anges till cirka 4,5 mg pergolid per dag.

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. Man ska därför vara särskilt observant på möjliga biverkningar

FORTSÄTTER PÅ NÄSTA SIDA ▸

av nya preparat under de första åren efter introduktionen. Vid biverkningsrapporteringen är det särskilt viktigt att dödsfall, livshotande reaktioner och andra allvarliga biverkningar rapporteras. Det gäller även biverkningar hos människor till följd av exponering för veterinärmedicinska läkemedel. Även rapporter om bristande effekter och rester av läkemedel i livsmedel från livsmedelsproducerande djur utöver angivna karenstider samt möjliga miljöproblem som kan relateras till läkemedelsanvänding bör rapporteras.

MAN GÖR VID GRANSKNINGEN AV biverkningsrapporterna en evaluering av biverkningens allvarlighetsgrad (allvarlig/icke allvarlig) samt en kausalitetsbedömning, d.v.s. 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 bero på annan orsak. Man tar härvid hänsyn till flera faktorer, såsom förekomst av kliniska och patologiska karakteristika (baserat på tidigare kunskap om preparatet), association i tid mellan behandling och negativa reaktioner samt uteslutning av andra orsaker än läkemedlet till de iakttagna symtomen (t.ex. 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§). Texten i 13§ lyder som följer: ”Veterinärer ska snarast rapportera till Läkemedelsverket samtliga allvarliga biverkningar hos djur, samtliga oförutsedda biverkningar hos djur, sådana biverkningar som synes öka i frekvens hos djur samt biverkningar hos människor. Rapporteringsskyldigheten gäller även misstänkta biverkningar samt biverkningar vid icke avsedd användning av veterinärmedicinskt läkemedel.

VETERINÄRER SKA RAPPORTERA motsvarande biverkningar som anges i första stycket avseende humanläkemedel i veterinärmedicinsk användning.”

Figur 4. En tamråtta med hudproblem som behandlades med Metacam oral suspension började i slutet av behandlingsperioden pipa när den andades.

VID BERÄKNINGAR AV HUR FREKVENT läkemedelsbiverkningar förekommer är en osäkerhetsfaktor att data från olika länder visar att det finns en avsevärd underrapportering. Det gäller troligen även Sverige, även om de sammanställningar som gjorts indikerar att svenska veterinärer är mycket duktiga på att rapportera biverkningar. Det kan här påpekas att i motsats till flera andra länder ska enligt regelverket (se ovan) veterinärer rapportera biverkningar direkt till den svenska myndigheten (dvs Läkemedelsverket) – inte till företagen. Detta är viktigt eftersom företagen ännu inte enligt gällande lagstiftning är skyldiga att till Läkemedelsverket i sin tur skicka vidare sådana biverkningar som man bedömer vara icke-allvarliga. Dessa biverkningar kommer inte med i statistiken förrän vid de säkerhetsuppdateringar som företagen gör till Läkemedelsverket, vilket oftast sker vart tredje år.

RAPPORTERINGEN AV läkemedelsbiverkningar innebär möjligheter att upptäcka nya biverkningar hos djur och att bevaka redan kända biverkningar. Rapporteringen av biverkningar utgör således ett viktigt instrument för att minimera riskerna för negativa läkemedelseffekter.

Avslutningsvis vill vi tacka alla veterinärer som har skickat in biverkningsrapporter.

SUMMARY

Adverse reactions to veterinary drugs reported in Sweden during 2017, part 5.
A series of articles in Svensk Veterinärtidning describe the adverse drug reactions in animals reported to the Swedish Medical Products Agency during 2017. The present article concerns adverse drug reactions reported in cats and rabbits and adverse reactions reported in humans exposed to drugs used in animals. There was also one report for a rat and one report for a hedgehog. In cats negative effects of vaccines were the most frequently reported adverse reactions. There were also several reports for antiparasitic drugs, NSAIDs and drugs acting on the nervous system. In rabbits the reports concern animals vaccinated against myxomatosis and rabbit viral haemorrhagic disease. The report in the rat concerns an animal treated with meloxicam and the report in the hedgehog an animal treated with fipronil. In humans there were reports of negative reactions (probably allergies) in animal owners following contacts with dogs or cats, which had been treated with antiparasitic agents (three reports) or methylprednisolone (one report). Three reports in humans concern accidental self-injections in fingers of a pig vaccine, a sheep-vaccine and a rabbit vaccine, respectively. One horse owner ingested by mistake a low dose of pergolide (half a tablet; 0,5 mg) intended for her horse. She felt sick and vomited but recovered entirely within a day.

För referenslista kontakta författaren