LÄKEMEDELSBIVERKNINGAR HOS DJUR 2018, DEL 2

Biverkningar rapporterade hos nöt, får, gris, mink och kanin

I en serie artiklar beskrivs de biverkningar av läkemedel till djur som har rapporterats till Läkemedelsverket under 2018. I föreliggande artikel redogörs för biverkningarna hos nöt, får, gris, mink och kanin. I en tidigare artikel har biverkningarna hos häst beskrivits. I kommande artiklar redovisas biverkningarna hos hund och katt samt negativa reaktioner hos människor i samband med behandling av djur.

FÖRFATTARE:

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*

NÖT

Vaccinering mot ringorm

Det finns nio rapporter om biverkningar hos kalvar som vaccinerats mot ringorm med vacciner som innehåller försvagade mikrokonidier av *Trichophytum varrucosum* (tre rapporter för Trichoben vet; sex rapporter för Bovilis Ringvac vet). De tre apporterna för Trichoben vet rör kalvar som har fått bölder på platserna för vaccinationerna. Kalvarna vaccinerades vid cirka 1–2 månaders ålder. I en besättning fick fyra kalvar bölder, i en andra besättning fick sex kalvar bölder och i en tredje besättning fick nio kalvar bölder (i den besättningen vaccinerades totalt 72 kalvar). Det finns tidigare i Sverige ett flertal rapporter om kalvar som fått bölder efter vaccinationer med Trichoben vet. Bölderna uppkommer cirka 1–3 veckor efter vaccinationerna och har rapporterats ha storlekar från cirka golfboll till cirka 20 cm i diameter. Orsaken till bölderna är oklar. Bioveta A.S., som är innehavare av marknadsföringstillståndet för Trichoben vet, uppger att man inte har kunnat finna några felaktigheter i vaccinet. Det beskrivs i produktresumén för Trichoben vet att ”Förekomst av bölder upp till 20 cm i diameter har rapporterats i sällsynta fall”.

Det finns fyra rapporter där kalvar reagerat med akuta anafylaktiska reaktioner efter vaccinationer mot ringorm med Bovilis Ringvac vet. I en besättning vaccinerades sju kalvar, som alla cirka en timme därefter fick ett allvarligt sänkt allmäntillstånd och tung andning. En del kalvar låg på sidan utan att röra sig. Kalvarna fick Ringer Acetat intravenöst och dexametason intramuskulärt och återhämtade sig därefter. Sex av kalvarna hade två veckor tidigare vaccinerats utan problem. Det beskrivs i rapporten att den vaccinationslösning som bereddes vid de första vaccinationerna även hade använts vid revaccinationerna. En rapport rör en besättning där en grupp om 15 kalvar reagerade med dyspné, kraftig salivation och diarré cirka 30 minuter efter vaccinationerna. En kalv dog efter cirka 1 timme och ytterligare två kalvar dog efter cirka 2 timmar, medan de övriga tolv kalvarna återhämtade sig. Huvudfynden vid den obduktion som gjordes av de döda kalvarna var fibrinös pneumoni, ödem och subendokardiella blödningar. Diagnosen blev att kalvarna drabbats av en anafylaktisk chock. Kalvarna hade två veckor tidigare vaccinerats med Bovilis Ringvac vet utan problem. I en rapport meddelas att en av fem vaccinerade kalvar (en vecka gammal) hittades död 10 minuter efter vaccinationen. En annan rapport rör en tre månader gammal kalv som dog i nära anslutning till vaccinationen

Figur 1. En ko med klövspaltsinflammation fick efter behandling med bensylpenicillinprokain (Ultrapen vet) kraftig klåda och urtikaria över hela kroppen, troligen som en följd av en allergisk reaktion.

med Bovilis Ringvac vet. Det finns sedan tidigare flera svenska rapporter om akuta reaktioner och dödsfall hos kalvar som vaccinerats mot ringorm. I några fall hittades kalvarna döda utan några synliga yttre sjukdomstecken, men i de flesta fallen sågs skum/fradga ur mun och mule. Det är sannolikt att kalvarna drabbats av en anafylaktisk chock. Huvudorganet för anafylaktiska reaktioner hos nötkreatur är lungan (1) och det är troligt att kalvarna får ett så kraftigt lungödem att de inte kan andas. Det är oklart varför en del kalvar reagerar med en så allvarlig anafylaktisk reaktion. Det anges i produktresumén för Bovilis Ringvac vet att den vaccinationslösning som bereds ska användas inom 6 timmar. Det finns en misstanke om att ett överskridande av detta intervall innebär en ökad risk för anafylaxi. Vaccin mot ringorm hos nöt har funnits tillgängligt i många år och under hela denna period har det förekommit sällsynta fall av anafylaktiska reaktioner och dödsfall.

I en besättning där 85 stycken 4 – 5 månaders gamla kalvar vaccinerades med Bovilis Ringvac vet sågs efter två månader höggradiga ringormsangrepp på huvud och bål hos 11 av kalvarna. Enstaka kalvar hade klinisk ringorm vid vaccinationstillfället. Det anges i produktresumén för Bovilis Ringvac vet att när man vaccinerar en ringormsinfekterad besättning kan en del djur befinna sig i inkubationsstadiet av sjukdomen och få klinisk ringorm p.g.a. den naturliga infektionen.

Hos en kalv (en vecka gammal; 50 kg) som vaccinerades mot ringorm med Bovilis Ringvac vet sågs efter tre dagar småsår med lite blodflöde i huden på öron, skuldror och rygg. Kalven fick Dexadreson vet (dexametason) varvid såren läkte ut.

Övrigt

En rapport rör 12 kalvar som vaccinerades mot lunginflammation med Bovalto, som innehåller inaktiverat bovint parainfluensa-3-virus (BPIV-3), inaktiverat bovint respiratoriskt syncytialt virus (BRSV) och inaktiverat *Mannheimia haemolytica* stam A1. Vaccinationerna gjordes vid två tillfällen och ett par dagar efter den andra vaccinationen drabbades kalvarna av lunginflammation. Det är oklart vad som orsakat den bristande skyddseffekten. Det är möjligt att andra virus än BPIV-3 och BRSV kan ha medverkat till lunginflammationerna i detta fall. Lunginflammation hos kalvar är ett multifaktoriellt syndrom som ofta involvera en primär viral infektion, vilket bidrar till att en sekundär bakteriell infektion kan etableras. De vanligaste bakterierna vid lunginflammation hos kalv är – vid sidan av *Mannheimia*

FORTSÄTTER PÅ NÄSTA SIDA ▸

haemolytica - Pasteurella multocida och *Histophilus somni*. Det är möjligt att även dessa bakterier kan ha bidragit till den ofullständiga skyddseffekten i detta fall. Generellt kan sägas att vacciner kan bidra till att mildra luftvägsinfektioner hos kalvar men ofta erhålls inte ett fullständigt skydd.

Antibiotika

En rapport rör tre kalvar med lunginflammation som fick behandling med Zactran (gamitromycin). Zactran ges subkutant och samma flaska användes för alla kalvarna. Gamitromycin är ett makrolidantibiotikum som ges till kalvar med indikationen bakteriella luftvägsinfektioner som involverar bakterier såsom *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* och *Histophilus somni* (se ovan). Den första kalven, som hostade men i övrigt var i god kondition, blev efter en injektion av Zactran snabbt sämre och dog inom 24 timmar. Den andra kalven som hade ett sämre allmäntillstånd, blev även den snabbt sjukare efter en injektion och dog inom 12 timmar. Den tredje kalven tillfrisknade snabbt efter injektionen.

Hos kalvarna som dog är det troligt att lunginflammationerna har förvärrats. Det är uppenbart att den enda dosen av Zactran som dessa kalvar fick har varit otillräcklig för att ge effekt. Det fanns inga tecken på att kalvarna kan ha drabbats av anafylaktiska reaktioner.

Det finns två rapporter där nötkreatur reagerat akut efter intramuskulära injektioner av bensylpenicillinprokain (Ethacillin vet i det ena fallet; Penovet vet i det andra fallet). Den ena rapporten rör en förstagångskalvare med mastit i de båda främre juverdelarna som fick Ethacillin vet intramuskulärt. Då kanylen drogs ut föll kon ihop med svaga kramper och darrningar. Kon fick Dexaject (dexametason) intramuskulärt men dog inom 5 minuter. Den andra rapporten rör en fem månader gammal kalv (i en grupp om sex behandlade kalvar), som en liten stund efter en intramuskulär injektion av Penovet vet föll ihop, krampade och dog. Dödsfallen kan ha orsakats av en anafylaktisk chock till följd av en IgE-medierad allergisk reaktion (typ I-allergi) orsakad av bensylpenicillinet eller av prokainet i preparatet. Bensylpenicillin kan, liksom ett par metaboliter, bilda komplex med proteiner som ger en immunisering. Prokain kan ge en immunisering, som troligen främst orsakas av metaboliten para-aminobensoesyra (PABA). Prokain kan även, om det snabbt frisätts från bensylpenicillinprokainet, framkalla allvarliga neurologiska reaktioner som i sällsynta fall kan ge andningsdepression och död (”penicillinchock”).

En rapport gäller en ko med klövspaltsinflammation som efter behandling med Ultrapen vet (bensylpenicillinprokain) utvecklade kraftig klåda med såriga utslag över hela kroppen, kraftigast i ansiktet (Figur 1). Det är troligen i detta fall fråga om en allergisk reaktion.

Antiparasitära medel

Det finns tre rapporter för kor som behandlats med Blaze vet pour-on (deltametrin). Deltametrin är en pyretroid, som verkar genom att öppna spänningsberoende natriumjonkanaler i nerver hos artropoder, d.v.s. insekter (löss, loppor, myggor) och akarider (fästingar, skabbdjur). En rapport rör kor som någon dag efter att de behandlats med Blaze vet pour-on blev mycket oroliga, sparkade, kastade med huvudet, och pälsen stod rakt upp på ryggen (”såg ut som igelkottar”). Korna fick bindas upp med grimma för att kunna mjölkas (”dock med fara för husses liv”). Två rapporter rör kvigor, som efter behandling med Blaze vet pour-on under en period om cirka två månader, magrade av och blev svaga. Det är oklart huruvida detta har med behandlingarna med Blaze vet att göra.

Övrigt

En kalv fick en injektion av Selevitan vet som förebyggande behandling mot selen- och E-vitaminbrist. Den reagerade då efter 2–3 timmar med svullnad kring ögonen. Detta är troligen en allergisk reaktion. En rapport gäller 20 kalvar (en–två månader gamla) som i samband med avhorning bedövades med Lidokel-Adrenalin vet, som injicerades i Nervus cornualis (5 ml per nerv på ömse sidor av huvudet). Hos tio av kalvarna sågs svullnader kring ögonen och tårflöde samt feber.

FÅR

Det finns en rapport för får som vaccinerades med Heptavac P Plus, som är ett kombinerat klostridie- och pasteurellavaccin (licenspreparat). Av de 17 tackor som vaccinerades fick 14 djur efter cirka en månad bulor/bölder på vaccinationsställena. Det anges i produktresumén för Heptavac P Plus att vaccinationen kan resultera i små övergående reaktioner på injektionsplatsen, som vanligtvis karakteriseras av ansvällningar, och kan kvarstå upp till tre - fyra månader efter vaccinationen. En rapport rör lamm som vaccinerades med Covexin 8A, som är ett polyvalent klostridievaccin (licensvaccin). I rapporten beskrivs att tre av tio vaccinerade lamm (en – två veckor gamla) cirka 10 – 15 minuter efter vaccinationen blev påfallande hängiga och ruggiga. Ett lamm blev liggande och kunde inte resa sig förrän efter ett dygn.

Det finns två rapporter rörande baggar (en bagge i respektive rapport) som efter behandling med Blaze vet pour-on fick klåda och magrade av. Baggarnas kondition försämrades långsamt och de avlivades efter ett par månader. Det är oklart huruvida detta har med behandlingarna med Blaze vet att göra.

GRIS

Vaccinationer

En rapport rör 400 grisar (tre månader gamla; cirka 30 kg) som vaccinerades med Hyobac App 2 Vet mot *Actinobacillus pleuropneumoniae*, som orsakar elakartad lungsjuka hos gris. En av de vaccinerade grisarna dog efter ett par timmar och ytterligare en gris några timmar senare.

Det finns två rapporter för grisar i en besättning som vaccinerades med Enterisol Ileitis vet, vilket är ett vaccin mot *Lawsonia intracellularis*, som orsakar proliferativ enteropati hos gris. Man har i besättningen tidigare haft problem med *Lawsonia* och genom vaccinationer med Enterisol Ileitis vet har man fått bukt med problemet. Man har därför fortsatt med vaccinationerna.

Figur 2. I en besättning där grisar vaccinerades mot Lawsonia intracellularis, som orsakar proliferativ enteropati, gav inte vaccinationerna den förväntade skyddseffekten (lack of expected efficacy).

I en av rapporterna beskrivs att tre gyltor drabbades av blodig diarré och avlivades. Vid obduktion kunde *Lawsonia* diagnostiseras. I den andra rapporten meddelas att man var sjunde vecka vaccinerar cirka 350 grisar (tre veckor gamla) med Enterisol Ileitis vet. Trots detta har man börjat få problem med försämrad tillväxt, diarré (ses hos cirka 25 % av djuren) och förhöjd mortalitet (cirka 2-3 % av grisarna dör). Detta tyder på att vaccinationerna inte längre har den förväntade skyddseffekten (lack of expected efficacy) (Figur 2).

En rapport rör suggor som vaccinerades med Porcilis Porcoli Diluvac Forte, som är ett vaccin mot colidiarré hos smågrisar. Spädgrisar efter vaccinerade suggor får en passiv immunitet via kolostrum. I rapporten meddelas att bland tolv vaccinerade suggor slutade tre suggor att äta. Efter partus hade två av suggorna en svag laktation och en av suggorna ingen laktation alls. Det anges i produktresumén för Porcilis Porcoli Diluvac Forte att nedsatt foderlust och slöhet kan iakttas hos ungefär 10 % av djuren på vaccinationsdagen, men att detta normaliseras inom ett till tre dygn.

Övrigt

En rapport rör cirka 200 spädgrisar (tre dagar gamla) som fick Metacam vet i samband med kastration. Sju av grisarna, som tillhörde samma kull, blev bleka och kalla och dog inom några minuter efter behandlingen.

MINK

En rapport rör en besättning om cirka om cirka 12 000 minkvalpar som vid 6-8 veckors ålder vaccinerades med Febrivac 3 Plus vet, som är ett vaccin mot virusenterit, smittsam lunginflammation och botulism. De aktiva komponenterna är inaktiverat minkparvovirus (mot virusenterit), inaktiverat *Pseudomonas aerigunosa* (mot smittsam lunginflammation) och *Clostridium botulinum typ C*-toxoid (mot botulism). Vaccinationerna gjordes subkutant med automatspruta (Socorex Automatic Vaccinator) i axillerna. Vaccinationsnålarna byttes ut efter 50 vaccinationer.

Omkring två veckor efter vaccinationerna upptäcktes små och större sår på injektionsställena i axillerna hos cirka 100 valpar. De små såren läkte ut ganska snabbt, medan de större såren inte läkte ut förrän efter ett par månader. Under 2017 anmäldes till Läkemedelsverket liknande biverkningar hos cirka 2400 valpar i fem besättningar efter att djuren vaccinerats med Febrivac 3 Plus vet.

Orsakerna till reaktionerna är oklara, men det är troligt att hanteringen av vaccinet och hur vaccinationerna utförs är av betydelse. Det kan nämnas att Nordvac Läkemedel, som är innehavare av marknadsföringstillståndet för Febrivac 3 Plus vet, i en vaccinationsguide anger ett antal punkter för hur vaccinet ska hanteras och hur vaccinationerna bör ske. Vid massvaccineringar är det noga att hanteringsråden följs.

FORTSÄTTER PÅ NÄSTA SIDA ▸

Figur 3. Det finns åtta biverkningsrapporter för kaniner som vaccinerades mot akut virushepatit (kaningulsot) eller mot akut virushepatit och myxomatos (kaninpest).

KANIN

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

Hos en kanin som vaccinerades med Nobivac Myxo-RHD sågs svullnad i ansiktet och sårskorpor på kroppen. Det tog 3-4 veckor innan kaninen var symtomfri. Hos en annan kanin som vaccinerades med Nobivac Myxo-RHD sågs små kliande röda och knottriga prickar på öronen och i nacken. Symtomen försvann efter några veckor. Hos en tredje kanin som vaccinerades med Nobivac Myxo-RHD sågs klåda runt ögonen dagen efter vaccinationen. Kaninen fick Ficortril ögonsalva och Metacam och var helt bra efter cirka två veckor. Hos en kanin som vaccinerades med Nobivac Myxo-RHD och Filavac VHD K C+V sågs på kvällen efter vaccinationen svullnad kring ögonen. Nästa dag var kaninen symtomfri. Hos en kanin som vaccinerades med Nobivac Myxo-RHD och Filavac VHD K C+V sågs röda, svullna och såriga öron, sårskorpor på ryggen, sår kring analområdet samt svullnad kring vänster öga och varigt tårflöde från detta öga. En kanin som vaccinerades med Nobivac Myxo-RHD och Filavac VHD K C+V hittades död efter en vecka. Den visade dessförinnan inga sjukdomstecken. En kanin som vaccinerades med Filavac VHD K C+V hittades död i buren nästa dag. En annan kanin som vaccinerades med Filavac VHD K C+V dog fem dagar efter vaccinationen. Dagarna innan kaninen dog blev allmäntillståndet successivt allt sämre.

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.

SUMMARY

Adverse reactions to veterinary drugs reported in Sweden during 2018, part 2.

The present article describes the adverse reactions in cattle, sheep, swine, mink and rabbit reported to the Swedish Medical Products Agency during 2018. A few examples of the reported adverse reactions are given below. In cattle there were three reports of local abscesses at the sites of the injections in calves vaccinated against ringworm (Trichophyton verrucosum). Four reports concern calves which showed anaphylactic reactions (including deaths) after vaccination against ringworm. One report concerns lack of expected efficacy in calves vaccinated against lung infections. There were two reports of anaphylactic reactions and deaths in calves treated with procaine bensylpenicillin. The reports in sheep concern two reports of adverse reactions to vaccines and two reports of adverse reactions to an antiparasitic agent. All six reports in swine concern adverse reactions to vaccines. In mink there was one report of local reactions in pups vaccinated with a vaccine against viral enteritis, lung inflammation and botulism. In rabbit there were eight reports of adverse reactions in animals vaccinated against rabbit viral haemorrhagic disease and myxomatosis. •

För denna artikel med referenser, se en version på
www.svenskveterinartidning.se