

## LÄKEMEDELSBIVERKNINGAR HOS DJUR 2018, DEL 3

# Biverkningar rapporterade hos hund för antiparasitära medel och antibiotika

I en serie artiklar i Svensk Veterinärtidning redogörs för de biverkningar som har rapporterats till Läkemedelsverket under 2018 vid behandling av djur. I föreliggande artikel beskrivs de biverkningar som rapporterades hos hund för antiparasitära medel och antibiotika. I kommande artiklar beskrivs biverkningar hos hund som har rapporterats för vacciner och för läkemedel som verkar på olika organsystem.

## 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

## ANTIPARASITÄRA MEDEL Makrocycliska laktoner

Fem biverkningsrapporter rör hundar som fått preparat som innehåller makrocycliska laktoner, som är verksamma både mot rundmaskar (nematoder) och mot ektoparasiter (artropoder) och därför kallas endektocider. De aktuella substanserna är selamektin och milbemycin. En rapport rör en hund som behandlats med Interceptor vet tabletter (innehåller milbemycin), tre rapporter rör hundar som behandlats med Milbemax vet tabletter (innehåller milbemycin + prazikvantel) och en rapport rör en hund som behandlats med Stronghold spot-on (innehåller selamektin).

De makrocycliska laktonerna verkar som agonister till glutamatreglerade inhibitoriska kloridjonkanaler i nerver hos parasiterna. Hos däggdjur begränsar blod-hjärnbarriären upptaget av de

makrocycliska laktonerna i CNS. I de fall där hundar reagerar med neuronala 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. De makrocycliska laktonerna är substrat för transportproteinet P-glykoprotein, som finns uttryckt i olika vävnader, såsom t.ex. i tarmslemhinnan, i hepatocyternas gallkanaliculi, i proximala tubuli i njuren och i de kapillära cellerna i blod-hjärnbarriären. P-glykoprotein verkar på dessa ställen som en ut-transportör av substratmolekyler. Dessa kan då transporteras tillbaka från blodet över tarmväggen till tarmlumen, utsöndras via gallan och urinen samt transporteras från CNS över blod-hjärnbarriären tillbaka till cirkulationen. Uttrycket av P-glykoprotein regleras genetiskt av

den så kallade MDR1-genen. Av stort veterinärmedicinskt intresse är att vissa hundraser såsom Collie och besläktade raser såsom shetland sheepdog och australian shepherd kan ha en mutation i MDR1-genen, vilket innebär att de har ett defekt (icke-fungerande) P-glykoprotein. Även en del hundar av andra raser kan ha denna mutation. Sådana hundar har en ökad känslighet för läkemedel som är substrat för P-glykoprotein. För de makrocycliska laktonerna kan detta innebära att man får ett ökat upptag in i hjärnan över blod-hjärnbarriären och därmed en ökad känslighet för dessa substansers neurotoxiska effekter. Detta är väl beskrivet för ivermektin och gäller troligen även de andra makrocycliska laktonerna.

De biverkningar som erhålls för de olika makrocycliska laktonerna har ett liknande spektrum av symtom och inkluderar främst nedsatt

allmäntillstånd, ataxi och rörelse-svårigheter (Figur 1). I en del fall ses kramper. Kräkningar och diarré förekommer och det finns också rapporter om övergående blindhet.

En av de här aktuella biverkningsrapporterna rör en hund (kaukasisk ovtjarka) som dagen efter behandling med Milbemax vet tabletter (milbemycin + prazikvantel) reagerade med ataxi och svårigheter att röra sig, dreglande och upprepade kräkningar. Den återhämtade sig inom två dagar. Hos en hund (labrador retriever) som fick Milbemax vet tabletter sågs på eftermiddagen samma dag ataxi, trötthet, ljus- och ljudkänslighet och den fick också svårt att tugga och den kräktes. Hunden fick dropp och aktivt kol och var bättre dagen därpå. Hos en hund (labrador retriever) som fick Milbemax vet tabletter sågs diarré och kräkningar efter ett par timmar. Prazikvantel (som förutom milbemycin finns i Milbemax vet) ändrar kalciumpermeabiliteten över parasiternas tegment och har generellt en låg toxicitet hos däggdjur. En hund som fick Stronghold spot-on (selamektin) reagerade samma dag med ataxi, den ramlade omkull och den kräktes. Den var sedan trött resten av dagen.

En hund (west highland white terrier, 4 år) som fick en terapeutisk dos av milbemycin (Interceptor vet tabletter, cirka 0,7 mg/kg) såg sämre dagen efter behandlingen och tre dagar senare var hunden helt blind (Figur 2). Vid oftalmoskopi konstaterades en total näthinneavlossning i båda ögonen. Hunden fick prednisolon-tabletter, initialt i hög dos följt av långsam nedtrappning, varvid näthinnaorna långsamt fastnade igen och hunden delvis återfick synen. Den diagnos som ställdes var kortikosteroid-responsiv näthinneavlossning (steroid-responsive retinal detachment). Vid denna typ av näthinneavlossning erhålls ett vätskeläckage från blodkärlen i retina och/eller choroidea som gör att förbindelsen mellan neuroretina och det retinala pigmentepitelet bryts, vilket i sin tur leder till en subretinal vätskeansamling. Behandling med kortikosteroider såsom prednisolon bidrar till att näthinna kan sjunka tillbaka

och fästa igen. Avlossningen drabbade båda ögonen varför det kan antas att skadan framkallats via en systemeffekt och eftersom det finns en tidsmässig anknytning till milbemycin-behandlingen kan detta antas vara en etiologisk faktor. Det finns i litteraturen rapporter om retinopati och blindhet hos hundar som fått ivermektin. Det anges att man i dessa fall får ett retinalt ödem och en låg näthinneavlossning, det vill säga ett kort avstånd mellan neuroretina och det retinala pigmentepitelet. Ögonskadan brukar läka ut inom några dygn. GABA anges verka som en agonist i inhibitoriska kloridjonkanaler i retinala neuron (liksom i CNS) och anses vara den primära inhibitoriska neurotransmittorn i näthinna och GABA antas även ha en vasodilatorisk effekt på retinala artärer. Det har föreslagits att ivermektin passerar blod-retina-barriären och ger en vasodilatation med ödem och inflammation, som tillsammans med en inhibition av neurotransmissionen i retina ger retinopati och blindhet. Det är möjligt att milbemycin kan framkalla en ögonskada via en liknande mekanism. En så omfattande näthinneavlossning som sågs i det här aktuella fallet har dock inte beskrivits för ivermektin.

### Pyretroider

Det finns 17 rapporter för hundar som fått pyretroiderna deltametrin eller flumetrin som är verksamma mot artropoder. Elva av biverkningsrapporterna rör Scalibor vet halsband, som innehåller deltametrin, och sex av biverkningsrapporterna rör Seresto vet halsband, som innehåller flumetrin + imidakloprid.

**Figur 1. De biverkningar som ses för de makrocycliska laktonerna har ett liknande spektrum av symtom, som främst inkluderar nedsatt allmäntillstånd, ataxi och rörelsesvårigheter.**

Pyretroider är syntetiska analoger till pyretriner som är en grupp substanser som förekommer naturligt i vissa krysantemumarter och har effekt mot insekter, såsom löss, loppor och myggor (insekticida effekter) och mot akarider, såsom fästingar och skabbdjur (akaricida effekter). Pyretroiderna verkar genom att öppna spänningsberoende natriumjonkanaler i nerver hos artropoderna, vilket leder till neuronal membrandepolarisation. Man får en snabb "knock-down"-effekt och parasiterna paralyseras och dör. Pyretroiderna har som regel en stor terapeutisk bredd, det vill säga att det är ett stort intervall mellan effektiv och skadlig dos. De negativa reaktioner som kan ses hos hund är främst neurologiska biverkningar och hudbiverkningar. De neurologiska effekterna orsakas troligen via en liknande mekanism som den som påverkar nervfunktionen hos artropoderna. För att dessa biverkningar ska inträffa måste det ske en så stor hudabsorption av pyretroiderna att systemeffekter framkallas. För hudbiverkningarna är det troligen i de flesta fallen fråga om allergier. Det förekommer också att hundar reagerar med nedsatt



FOTO: ADOBE STOCK



**Figur 2. En west highland white terrier som fick milbemycin (Milbemycin vet tabletter) såg sämre dagen efter och tre dagar senare var den helt blind.**

allmäntillstånd och kräkningar. Imidaklopid, som finns tillsammans med flumetrin i Seresto vet halsband, binder till postsynaptiska acetylkolinerga nikotinreceptorer hos parasiterna och har en mycket god säkerhetsmarginal.

Av de här aktuella biverkningsrapporterna för Scalibor vet halsband finns sex rapporter där det anges att hundar reagerat med olika neurologiska symtom, såsom "hunden blev snabbt okontaktbar, fick ryckningar i benen och föll ihop", "hunden blev konstig och stressad", "hunden blev aggressiv och visade rädsla och osäkerhet", "hunden blev förlamad i bakbenen", "hunden fick krampanfall och ofrivilliga muskelryckningar" och "hunden fick ansiktsförlamning". En rapport rör en hund som på platsen för halsbandet fick klåda och alopeci, troligen till följd av en allergi. Hos en hund sågs trötthet och kräkningar. En hund blev trött och fick en tung andning. Hos en hund sågs kräkningar och diarré. Symtomen upphörde då halsbanden avlägsnades. En hund åt upp en del av ett halsband och reagerade då med kräkningar, klåda, skakningar i huvudet och rodnad i öron och vulva.

För Seresto vet halsband finns en rapport om en hund som fick svårt att gå ett dygn efter applikationen. Hos en hund rapporteras depression, matvägran och rinnande ögon. Hos en hund sågs en kraftig allergisk reaktion med svullnad i mun och hals, igensvullna ögon och små bulor i huden, främst på huvud hals och lår. Hunden fick kortison och halsbandet togs av och symtomen gick då över. En hund fick rodnad och sår på platsen för halsbandet, troligen som en följd av en allergi. En hund som diagnostiserades med lymfom hade cirka 2,5 år tidigare fått ett Seresto vet halsband. Det går inte att avgöra om det kan finnas ett samband i detta fall. En valp som åt upp en bit av ett halsband började skaka och fick kramper. Valpen sövdes två gånger varefter symtomen försvann.

### **Fluralaner (Bravecto)**

Det finns 41 biverkningsrapporter för hundar som behandlats med Bravecto tuggetabletter, 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. Undersökningar på hundar har visat att fluralaner efter oral tillförsel snabbt tas upp i olika vävnader, med de högsta halterna i fett, lever, njurar och muskulatur. Fluralaner återfinns även i hud och hår. Fluralaner binds hårt till plasmaproteiner och är kvantifierbart i plasma upp till tre månader efter en oral dos. Fluralaner utsöndras främst via faeces, huvudsakligen i icke-metaboliserad form.

De flesta biverkningsrapporterna som kommit in till Läkemedelsverket rör hundar som reagerat med symtom såsom inappetens, kräkningar och diarré. Symtomen kom oftast kort tid efter tillförseln av Bravecto (upp till ett dygn), men ibland även efter en längre tidsperiod och de varade som regel ett par dagar. Det finns också några rapporter där hundar har reagerat med hudbiverkningar, såsom klåda och utslag, samt även rapporter om neurologiska symtom såsom darrningar, hálta, kramper, stelhet och beteendeförändringar. Det finns fem rapporter där det anges att Bravecto inte haft den förväntade effekten mot fästingangrepp.

Det finns sex biverkningsrapporter där Bravecto getts till tikar som sedan fött missbildade eller döda valpar eller till tikar som konstaterats vara dräktiga men där valparna sedan absorberats under den fortsatta dräktigheten. I alla dessa fall (utom ett; se nedan) har tikarna behandlats med Bravecto en tid innan parningarna/dräktigheterna (från två veckor till fyra månader före parning). Vid granskningen av biverkningsrapporterna görs en kausalitetsbedömning, det vill säga man uppskattar om det finns ett möjligt samband med läkemedlet eller om den negativa reaktionen kan bero på annan orsak. Man använder följande kategorier: A – troligt samband, B – möjligt samband, O1 – osäkert samband, O – det går inte att avgöra om det finns ett samband, och N – inget troligt samband. Eftersom tikarna i de här fallen har fått Bravecto en tid före parningarna/dräktigheterna har kausalitetsbedömningarna blivit ett O, dvs det går inte att avgöra

om det finns något samband med Bravecto-behandlingarna.

En rapport rör en tik som fick Bravecto 17 dagar före den beräknade valpningen. Tiken födde sedan tre dödfödda och missbildade valpar. De övriga sex valparna var svaga och ville inte dia och samtliga dog inom tio dagar. Missbildningar av läkemedel eller andra främmande ämnen framkallas då foster exponeras tidigt i dräktigheten (den första tredjedelen). I det här fallet har tiken behandlats med Bravecto sent i dräktigheten, vilket talar emot att preparatet har orsakat missbildningarna. I den aktuella kenneln tycks det ha funnits en herpesproblematik och tiken hade vaccinerats mot herpes första gången en vecka efter parningen och andra gången en vecka före beräknad valpning. Vid vaccination överförs herpesantikroppar till de nyfödda valparna via råmjölken och för att immunitet ska erhållas krävs ett tillräckligt intag av råmjölk, vilket inte verkar ha skett i detta fall. På grund av problematiken med en möjlig herpesinfektion och den sena behandlingen med Bravecto är situationen oklar och kausalitetsbedömningen har därför blivit ett O.

Det anges i produktresumén för Bravecto att det kan förekomma milda och övergående gastrointestinala reaktioner såsom diarré, kräkning, aptitlöshet och dreglande samt letargi. Försäljningen av fluralaner är mycket stor och tillgänglig information indikerar att trots det avsevärda antalet biverkningsrapporter är biverkningsincidensen låg.

### Afoxalaner (NEXGARD)

Det finns 12 biverkningsrapporter för NEXGARD tuggtabletter där den aktiva substansen är afoxalaner, som liksom fluralaner, tillhör substansgruppen isoxazoliner. Hundarna har i dessa fall reagerat med klåda (två fall), diarré (två fall), kräkningar (två fall), kramper (två fall) och letargi och inappetenz (två fall). Två hundar rapporterades ha fästingar på sig trots NEXGARD-behandlingen. I produktresumén för NEXGARD anges att det i mycket sällsynta fall kan förekomma kräkningar, diarré, klåda, letargi och aptitlöshet.

### Sarolaner (Simparica)

Det finns sju biverkningsrapporter för Simparica tuggtabletter där den aktiva substansen är sarolaner, som liksom fluralaner, tillhör substansgruppen isoxazoliner. Hos en hund sågs kräkningar och diarré, en hund blev orolig/stirrig och en hund blev vinglig samt ljud- och ljuskänslig. Hos en hund sågs tre korta krampanfall. En hund verkade illamående, slickade sig överallt och kräktas en gång. En hund slutade äta och fick matas. En hund reagerade med diarré följt av intermittenta neurologiska symtom såsom ataxi, vaggande med huvudet och nystagmus. Det anges i produktresumén för Simparica att det i mycket sällsynta fall kan förekomma gastrointestinala biverkningar (till exempel kräkningar och diarré) och övergående neurologiska störningar (till exempel tremor, inkoordination/ataxi eller konvulsioner) och att dessa symtom vanligtvis försvinner utan behandling.

### Fipronil

För 2018 finns elva biverkningsrapporter för Frontline vet (spot-on eller kutan spray) där den aktiva substansen är fipronil och det finns elva rapporter för Frontline Comp spot-on som innehåller fipronil tillsammans med S-metopren. Fipronil tillhör substansgruppen fenylpyrazoler och verkar hos artropoder, liksom fluralaner, afoxalaner och sarolaner, som en antagonist till specifika GABA- och glutamatreglerade kloridjonkanaler i parasiternas neuron. S-metopren imiterar juvenilt hormon och är en så kallad insect growth regulator (indikationen är loppor). Hos fem av hundarna som behandlades med dessa preparat rapporterades neurologiska symtom såsom skakningar, excitation, svårigheter att gå, ändrat beteende och kramper. Hos fyra hundar finns rapporter om klåda och alopeci. Andra symtom som rapporterades hos några hundar var salivering, kräkningar och diarré. Det finns sedan tidigare många svenska rapporter om biverkningar, främst neurologiska symtom och hudaffektioner, hos hundar som behandlats med fipronil. S-metopren anses vara en säker substans ur biverknings synpunkt. Det anges i produktresuméerna

för Frontline vet och Frontline Comp vet att det i mycket sällsynta fall kan förekomma biverkningar såsom klåda, alopeci, kräkningar, hypersalivering och neurologiska symtom.

### Bensimidazoler

Det finns två biverkningsrapporter för hundar som avmaskats med fenbendazol (Axilur vet), som är en bensimidazol. Bensimidazoler, såsom fenbendazol, är svårslösliga och absorberas endast i begränsad utsträckning från mag-tarmkanalen. Bensimidazoler binder till  $\beta$ -tubulin i mikrotubuli hos parasiterna, vilket leder till upphörd transport av sekretoriska vesikler, minskat glukosupptag och ökad användning av lagrat glykogen. Det är ovanligt att man får biverkningar vid terapeutiska doser. I produktresumén för Axilur vet anges att det hos hund i sällsynta fall förekommer kräkningar.

En av rapporterna gäller en tik och nio valpar (Flatcoated retriever) som fick Axilur vet oral suspension. Tiken behandlades utan några problem dagligen med Axilur vet från 42:a dräktighetsdagen till och med 14 dagar efter valpningen. Vid tre veckors ålder fick valparna Axilur vet fem dagar i följd. En dag senare hade alla valparna övergående rörelserubbningar av varierande grad. Vid sex veckors ålder fick valparna åter Axilur vet tre dagar i följd och de reagerade då igen med rörelserubbningar. Efter avslutad behandling blev valparna successivt bättre, men de blev inte helt återställda och ännu sju veckor senare hade några valpar fortfarande svårt med kroppskontrollen. Obduktion, som gjordes av två valpar som avlivades vid cirka 15 veckors ålder och en valp som avlivades vid cirka 16 veckors ålder, visade omfattande förändringar i lillhjärnan. Lillhjärnans vikt i förhållande till den totala hjärnans vikt angavs till cirka 5 %, medan den i normalfallet borde ligga runt 10 %. Histopatologisk undersökning visade underutveckling av lillhjärnebarken både i vermis och i de laterala loberna. En del områden saknade nästan helt normal arkitektur, med otillräckliga granularcellslager och inga eller felplacerade purkinjeceller.

Den patologanatomiska diagnos som ställdes var "cerebellär hypoplasmi". Enligt litteraturen finns det två huvudsakliga former av lillhjärnehypoplasmi hos hund, nämligen "cerebellar hypoplasmi" och "cerebellar cortical abiotrofi" ("a-bio-trofi" = degeneration). De två tillstånden är distinkt skilda från varandra på så sätt att man vid cerebellar hypoplasmi har en atrofi av lillhjärnan som är icke-progressiv till sin natur och relaterad till en involution under fosterutvecklingen, medan man vid cerebellar cortical abiotrofi ser en progressiv degeneration postnalt. De histopatologiska bilderna är också olika vid de båda tillstånden. Således ses vid cerebellar hypoplasmi ett i huvudsak normalt antal purkinjeceller och en moderat reduktion av antalet granularceller, medan den histopatologiska bilden vid cerebellar cortical abiotrofi karakteriseras av en kraftig minskning av antalet purkinjeceller och ett markant reducerat antal celler i granularcellslagret. Den senare sektionens bilden överensstämmer med den som angavs i obduktionsrapporten och vi antar därför att valparna haft denna sjukdom. Då fenbendazol ges oralt till hund tas en liten mängd upp från mag-tarmkanalen till den systemiska cirkulationen. Det är möjligt att detta kan framkalla neurologiska effekter hos valpar som redan har en centralnervös dysfunktion. Hos en annan valpkull som samtidigt fick samma behandling med Axilur vet sågs inga biverkningar. Hos hundar med cerebellar cortical abiotrofi ses symtom på en cerebellär dysfunktion med balans- och koordinationssvårigheter, som hos en del raser (till exempel beagle, collie och dvärgpudel) debuterar vid tre till fyra veckors ålder, medan debuten hos andra raser (till exempel bordercollie, australian kelpie, labrador retriever och american staffordshire terrier) sker vid högre ålder (cirka sex månader till fyra år; "late onset cerebellar cortical abiotrofi"). Man har hos flera hundraser identifierat en autosomal recessiv mutation som orsak till sjukdomen. Både cerebellar cortical abiotrofi och cerebellar hypoplasmi förekommer hos olika djurslag, inklusive

hundar, katter och hästar.

Hos en hund (cavalier king charles spaniel, 9,5 år) som avmaskades med Axilur vet tabletter sågs svårigheter att kissa. Hos en hund som fick Welpa vet oral suspension, som innehåller febantel + pyrantel, sågs efter ett dygn en kraftigt uppsvullen buk och blod från rektum. Hunden dog en kort stund därefter. Febantel är probensimidazol, som in vivo snabbt metaboliseras till bensimidazolerna fenbendazol och oxfendazol. Pyrantel tillhör gruppen tetrahydropyrimidiner, som verkar som agonister på synaptiska nikotinreceptorer hos parasiterna. Det går i detta fall inte att avgöra huruvida avmaskningen med Welpa vet har med hundens insjuknade och död att göra. I produktresumén för Welpa vet anges att milda och övergående störningar i magtarmkanalen kan förekomma i mycket sällsynta fall.

#### Prazikvantel

Hos en hund som fick prazikvantel (Droncit vet tabletter) sågs efter cirka 30 timmar en svullnad i ansiktet. Hunden fick dexametason (Dexadreson vet) varvid reaktionen gick över. Det är i detta fall troligen en allergi.

#### Antibiotika

Det finns tre biverkningsrapporter för hundar som fått antibakteriell behandling med trimetoprim-sulfa mot prostatit. Den ena biverkningsrapporten rör en hund (Airedaleterrier; 8 år) som under 18 dagar fick Bactrim tabletter (trimetoprim + sulfametoxazol; humanpreparat). Hunden fick även under en vecka i början av behandlingsperioden Ypozane (osateronacetat; en steroid relaterad till progesteron med antiandrogen aktivitet; medel mot prostataförstoring) och den första behandlingsdagen även ett Suprelorin implantat (deslorelin). Under behandlingen försämrades hundens allmäntillstånd och Schirmer tear test, som gjordes efter en vecka och efter att behandlingen avslutats, visade en kraftigt minskad tårproduktion (keratokonjunktivitis sicca). Blodprov visade även förhöjda levervärden (ALAT/alaninaminotransferas/, ALP

/alkaliskt fosfatase/ och bilirubin).

Hunden behandlades med dropp och Denamarin kapslar (S-adenosylmetionin plus silymarin /Silybin/; skyddande levertillskott; "hepatoprotektant") och blev långsamt bättre. Den andra biverkningsrapporten rör en hund (Cavalier king charles spaniel; 11 år) med prostatit, där en initial undersökning även visade lindrigt förhöjda levervärden, endokardos, hematuri, och misstänkt pankreatit. Efter tre veckors behandling med Bactrim tabletter hade hunden kraftigt förhöjda levervärden (akut hepatit). Den fick Denamarin och annan leverunderstödjande behandling och blev långsamt bättre. Den tredje hunden (shar pei; 7 år) fick initialt en gång dagligen i två dagar Tribissen vet injektionsvätska (trimetoprim + sulfadiazin). Den fick sedan Bactrim tabletter under elva dagar och samtidigt under de fyra första dagarna Norocarp vet tabletter (karprofen). Hunden fick även vätska (Ringer acetat) och Ypozane tabletter samt Bupaq vet (buprenorfin) och Semfortan vet (metadon) (opioidanalgetika). Då behandlingen avslutats hade hunden polyuri och polydipsi samt som tecken på en njurskada förhöjda kreatinivärden i blodet.

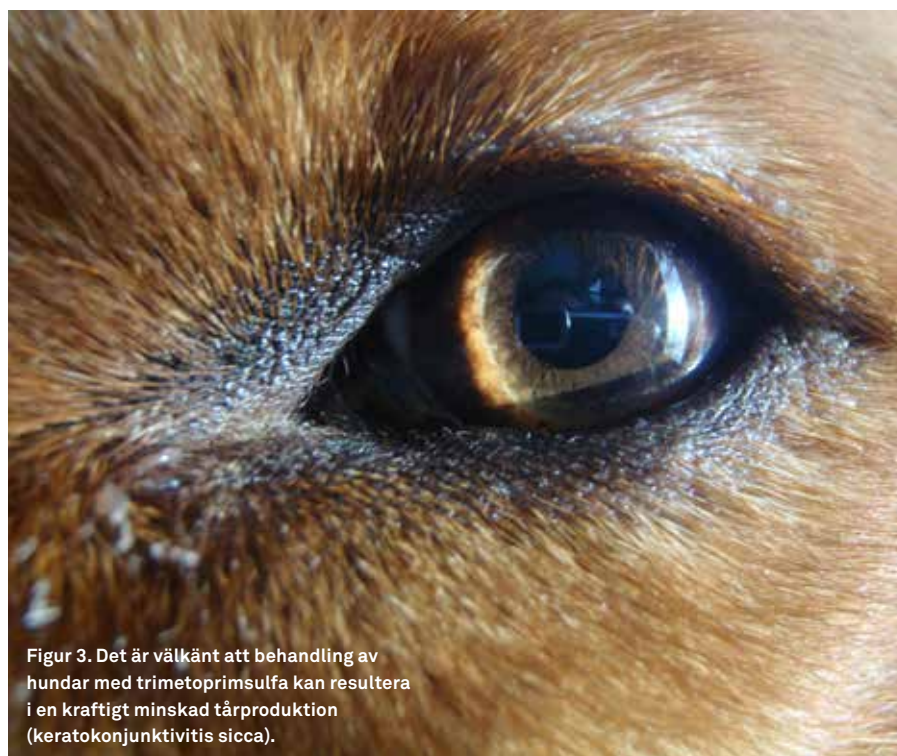
Det är välkänt att trimetoprim-sulfa kan ge keratokonjunktivitis sicca hos hund och det finns sedan tidigare ett flertal sådana biverkningsrapporter i Sverige (Figur 3). Hepatit är också en känd biverkan av trimetoprim-sulfa hos hund, som också finns i den tidigare i den svenska biverkningsrapporteringen. Andra biverkningar som kan ses hos hundar som behandlats med trimetoprim-sulfa, och som också rapporterats tidigare i Sverige, är artrit/polyartrit, trombocytopeni och dermatit. En möjlig orsak till njurskadan hos en av hundarna ovan kan vara att den fick karprofen, som liksom andra NSAID, i sällsynta fall kan ge negativa effekter på njurarna. Denna hund hade även polyuri och polydipsi, som kan vara en följd av behandlingen med Ypozane, som enligt produktresumén kan ge dessa effekter i sällsynta fall.

Det finns två biverkningsrapporter för hundar som behandlats med Clindabuc vet tabletter (klindamycin).

En hund som fick Clindabuc vet för behandling av en tonsillit sågs efter fyra dagar ett krampanfall som varade i cirka en halv minut. Hunden var där- efter desorienterad i cirka två timmar. Det är osäkert om reaktionen har med behandlingen att göra. En annan hund som fick Clindabuc vet under tio dagar efter en tandoperation blev i början av behandlingsperioden vinglig och tappade balansen. Den blev sedan bättre, den återhämtade sig inte helt. Orsaken till denna reaktion är oklar. Det är känt att klindamycin kan ge en neuromuskulärt blockerande effekt, troligen genom att blockera acetylkolins nikotinreceptorer vid muskeländplat- tarna i skelettmuskulaturen. Effekterna av andra muskelrelaxerande substanser som verkar på samma sätt (icke- depolariserande muskelrelaxantia), såsom kurare och likande preparat (till exempel rokuronium och atrakurium) kan härigenom förstärkas. Det anges i produktresumén för Clindabuc vet att möjligheten av en sådan interaktions- effekt måste beaktas. Vid terapi med enbart klindamycin, utan närvaro av andra muskelrelaxerande substanser, finns det dock ingen information om att sådana biverkningar skulle förekomma.

En hund (Schäfer; 8 år 7 mån) som opererats för pyometra fick ett par dagar efter operationen Vetrinormoxin vet tabletter (amoxicillin) och även Metacam tabletter (meloxicam). Efter fyra dagars behandling blev hunden vinglig och drack och kissade mycket. Allmän- tillståndet försämrades sedan och hunden dog en dag senare. Obduktion utfördes inte. Det går inte att avgöra huruvida medicineringen har haft med dödsfallet att göra. En hund (blandras yorkshire terrier/lhasa apso) med en akut purulent analsäcksinflammation och feber fick en dags behandling med Baytril vet tabletter (enrofloxacin) och en injektion av Metacam samt som sedering vid undersökningen Dorbene vet injektionsvätska (medetomidin) och som antidot Alzane vet injektionsvätska (atipamezol). Efter hemkomsten från kliniken under kvällen och natten kräk- tes hunden tre gånger. Den återhämtade sig sedan.

Det har under 2018 till Läkemedels-



Figur 3. Det är välkänt att behandling av hundar med trimetoprim-sulfa kan resultera i en kraftigt minskad tårproduktion (keratokonjunktivitis sicca).

verket kommit in sju biverkningsrap- porter för hundar som fått Vetrinormoxin vet injektionsvätska (amoxicillin) subkutant och då fått reaktioner på injektionsställena i form av bölder (hos fem hundar) och smärta och svullnad (hos två hundar). Det har även under 2019 kommit in två biverkningsrap- porter för hundar som fått Vetrinormoxin vet intramuskulärt och reagerat med feber samt svullnad och smärta i den muskel där injektionen gjordes. Bimoxyl vet är den enda injektionsberedning av amoxicillin som är godkänd för hund, men preparatet restnoterades i juni 2018 och därför fick hundarna i stället Vetrinormoxin vet, som är registrerad för svin och nöt (Figur 4). Enligt produkt- resumén ska Bimoxyl vet ges subkutant till hund och intramuskulärt till svin och nöt. Vetrinormoxin vet injektionsvätska skall enligt produktresumén ges intramuskulärt till svin och nöt.

I de två amoxicillin-preparaten finns olika excipienter (hjälpämnen) och det kan antas att det är någon av dessa som finns i Vetrinormoxin vet - men inte i Bimoxyl vet - som ger vävnadsreak- tionerna hos hund. En möjlig sådan excipient, som endast finns i Vetrinormoxin

vet, är propylenglykol-dikaprylokaprat, som är en di-ester mellan propylenglykol (1,2-propandiol) och kaprinsyra (= dekansyra, som är en mättad fettsyra med tio kolatomer). Propylenglykol-di- kaprylokaprat är lipofil och används för att fördröja absorptionen av injicerade substanser (depåinjektion). En möjlig förklaring till att Vetrinormoxin vet ger en kraftig lokal reaktion hos hund efter subkutan injektion kan vara att pre- paratet absorberas långsamt från den subkutana injektionsdepå i vävnaden och därför kan ge en ihållande retning. Rapporterna om att intramuskulära injektioner av Vetrinormoxin vet också ger kraftiga lokala reaktioner hos hund tyder på att hundar även är mer benägna att erhalla vävnadsskador än svin och nöt. I produktresumén för Vetrinormoxin vet anges att intramuskulär injektion till svin och nöt kan ge en lokal irritation på injektionsstället, vilket är en obetydligare reaktion än den som ses hos hund. Om man med säkerhet ska kunna klargöra varför Vetrinormoxin vet injektionsvätska ger allvarliga lokala skador hos hund krävs undersökningar som är särskilt inriktade på att utreda denna fråga.



Figur 4. Den enda injektionsberedningen av amoxicillin som är godkänd för hund (Bimoxyl vet) var under en period restnoterad. Då man i stället använde en injektionsberedning av amoxicillin som är godkänd för svin och nöt men inte för hund (Vetrimoxin vet) fick hundarna allvarliga reaktioner på injektionsställena.

**healthcare**  
AKTIV LIVSKVALITET



## MR-kamera säljes inklusive bur

Märke: Esaote, 025 Tesla.  
Med tillhörande spolar: Axel (ny), knä (ny), halsrygg,  
handled, ländrygg, och fot.

Kontinuerligt servad 3 gånger/år. Har under de senaste  
åren används vid ca 2 mottagningar/vecka.

Prisidé: 600 000 kr exkl moms  
Kontakt: Stenove Ringborg 070-848 88 93



**healthcare**  
Torkelbergsgatan 14 B • Linköping  
013-460 50 00 • [healthcare.lhc.eu](http://healthcare.lhc.eu)

### SUMMARY

#### Adverse reactions to veterinary drugs reported in Sweden during 2018, part 3

A series of articles in Svensk Veterinärtidning describe the adverse drug reactions in animals reported to the Swedish Medical Products Agency during 2018. Three of these articles concern adverse drug reactions reported in dogs. The present article deals with antiparasitic agents and antibiotics; the other articles deal with vaccines and drugs acting on different organ systems. For antiparasitic agents most reports concern fluralaner (Bravecto). In most instances the dogs showed diarrhoea and vomiting. Macroyclic lactones, pyrethroids, benzimidazoles and fipronil are other anti-parasitic agents for which several reports were received. For antibiotics there were reports about dogs treated with amoxicillin, trimethoprim-sulfa and clindamycin. For amoxicillin there were some reports of serious local reactions in dogs following subcutaneous or intramuscular injections of a preparation registered for swine and cattle. This preparation was used in dogs due to temporary lack of availability at the Swedish market of another preparation of amoxicillin, for which the registration, in addition to swine and cattle, also includes dogs. •

För denna artikel med  
referenser, se en version på  
[www.svenskveterinartidning.se](http://www.svenskveterinartidning.se)

### Biverkningar rapporterade hos hund för antiparasitära medel och antibiotika

- 1 Cerebellar abiotrophy. [https://en.wikipedia.org/wiki/Cerebellar\\_abiotrophy](https://en.wikipedia.org/wiki/Cerebellar_abiotrophy).
- 2 CVMP assessment report for Bravecto. European Medicines Agency (EMA), no 187482, 2014.
- 3 Fredsø Andersen N, Gredal H, Westrup U et al. Forekomst og kliniske karakteristika af cerebellar cortical abiotrofi hos American Staffordshire Terriers i Danmark. Dansk Veterinærtidsskrift, 2010, 93, no 6, 28-34.
- 4 Gassel M, Wolf C, Noack S et al. The novel isoxaline ectoparasiticide fluralaner: Selective inhibition of arthropod  $\gamma$ -aminobutyric acid- and L-glutamate-gated chloride channels and insecticidal/ acaricidal activity. Insect Biochem Mol Biol, 2014, 45, 111-124.
- 5 Gokbulut C, Bilgili A, Hanedan B et al. Comparative plasma disposition of fenbendazole, oxfendazole and albendazole in dogs. Vet Parasitol, 2007, 148, 279-287.
- 6 Kenny PJ, Vernau KM, Puschner B et al. Retinopathy associated with ivermectin toxicosis in two dogs. J Am Vet Med Assoc, 2008, 233, 279-284.
- 7 Mealey KL. Therapeutic implications of the MDR-1 gene. J vet Pharmacol Therap, 2004, 27, 257-264.
- 8 Schatzberg SJ, Haley NJ, Barr SC et al. Polymerase chain reaction (PCR) amplification of parvoviral DNA from the brains of dogs and cats with cerebellar hypoplasia. J vet Intern Med, 2003, 17, 538-544.
- 9 Tjälve H. Antiparasitära medel till hund och katt – farmakologi och biverkningar. Information från Läke-medelsverket, Supplement, 2014, 27-36.
- 10 Wolstenholme AJ. Glutamate-gated chloride channels. J Biol Chem, 2012, 287, 4032-4038.