



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och
husdjursvetenskap

Institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsvetenskap

Fluralaner – en säker substans med hög effektivitet?

Sanna Nilsson

*Uppsala
2018*

*Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen
Delnummer i serien: 2018:63*

Fluralaner – en säker substans med hög effektivitet?

Fluralaner – a safe substance with high efficacy?

Sanna Nilsson

Handledare: *Eva Tydén, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap*

Examinator: *Maria Löfgren, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap*

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: Grundnivå, G2E

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program/utbildning: Veterinärprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2018

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serien: 2018:63

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

Nyckelord: Isoxazoliner, fluralaner, Bravecto, Exzolt, säkerhet

Key words: Isoxazolines, fluralaner, Bravecto, Exzolt, safety

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning.....	1
Summary	2
Inledning.....	3
Material och metoder.....	3
Litteraturoversikt	3
Isoxazoliner.....	3
Fluralaner	3
Verkningsmekanism	4
Antiparasitär effekt.....	5
Farmakokinetik.....	6
Säkerhet	8
Diskussion	9
Litteraturförteckning.....	12

SAMMANFATTNING

Fluralaner är en ny ektoparasitoid som tillhör substansgruppen isoxazoliner och introducerades på marknaden 2014 av MSD Animal Health. För närvarande finns det bara två veterinärmedicinska läkemedel på marknaden som innehåller fluralaner, vilka är Bravecto™ och Exzolt™. Säkerheten kring Bravecto har ifrågasatts i olika sociala medier, där djurägare hävdar att deras djur uppvisat biverkningar efter behandling.

Bravecto finns i dagsläget tillgängligt som profylaktisk behandling mot fästing och loppangrepp för hund och katt, medan Exzolt är avsett att profylaktiskt behandla kvalsterangrepp hos fjäderfä. Fluralaner distribueras systemiskt i värdjuret och avdödar ektoparasiterna när de exponeras av den aktiva substansen då de börjat suga blod. Substansen är en icke-kompetitiv antagonist till gammaaminosmörtsyra (GABA)- och glutamatreglerade kloridjonkanaler, vilken verkar inhiberande på ektoparasitens nervsystem. För ektoparasiterna innebär det att de paralyseras och dör.

Den antiparasitära effekten för fluralaner har observerats i ett antal studier. Huvudsakligen är det den avdödande effekten på fästingar hos hundar efter oral administrering som studerats. Studierna visar ett varierande resultat, beroende på vilken fästingart som använts i studien och hur långt in i behandlingsperioden effektiviteten mätts.

Säkerheten kring fluralaner är studerad ur flera infallsvinklar, såsom värdjurens säkerhet, reproduktionssäkerhet och miljösäkerhet. Alla studier som tagits med i den här litteraturstudien tyder på att säkerheten kring fluralaner är hög. Däremot är fluralaners eventuella effekter på miljön inte lika väl studerad. Fluralaner utsöndras i oförändrad form via feces, vilket kan innebära att en helt ny situation uppstår om läkemedel med fluralaner för exempelvis betesdjur skulle utvecklas. Naturvårdsverket har i en rapport sammanställt resultat från studier som visar att spillningslevande skalbaggar ochflugor i miljön påverkas negativt av den antiparasitära substansen ivermektin. Resultatet från de studierna utesluter inte att fluralaner skulle kunna ha en liknande inverkan på de insekterna. Av den anledningen krävs fler studier med fokus på substansens eventuella miljöpåverkan innan läkemedelsföretaget väljer att utveckla läkemedel innehållandes fluralaner för andra djurslag.

SUMMARY

Fluralaner is a novel ectoparasiticide that belongs to the isoxazoline compound class and was introduced to the market in 2014 by MSD Animal Health. At the present time there are only two veterinary drugs at the market that contains fluralaner, which are Bravecto™ and Exzolt™. The Safety of Bravecto have been questioned in different social medias, where pet owners claims that side effects have been shown in their pets after treatment.

Bravecto is currently available as a prophylactic treatment against tick and flea infestations in dogs and cats, while Exzolt is meant to act as a prophylactic treatment against mite infestations in poultry. Fluralaner is distributed systemically in the host animal and kills the ectoparasites when they are exposed to the active substance through blood feed. The substance is a non-competitive antagonist of gamma-aminobutyric acid- (GABA) and glutamate-gated chloride channels, which has an inhibitory effect on the ectoparasites nervous system. The mode of action results in paralysis and death of the ectoparasites.

The killing effect of fluralaner have been observed in several studies. The efficacy has mainly been studied on ticks in dogs after oral administration. The results of the studies range, depending on the tick species that was used in the study and the time after treatment that the efficacy was measured.

Different aspects of the Safety of fluralaner have been studied, such as the host animals safety, the reproduction safety and the environmental safety. All studies in this essay implies that the safety of fluralaner is high. However, the eventual environmental effects of fluralaner isn't as well studied. Fluralaner is excreted unchanged through feaces, which can cause a new situation, if new drugs containing fluralaner would be developed for grazing animals. Swedish Environmental Protection Agency compiled results from studies in a public report which showed that dung beetles and flies in the environment are negatively affected of the antiparasitic substance ivermectin. The results from the studies doesn't exclude that fluralaner could have a similar impact on these insects. For that reason, more studies with focus on the eventual environmental effect of fluralaner is necessary before the drug company develops new drugs for other species.

INLEDNING

Infektion av ectoparasiter, såsom fästingar, loppor och kvalster är ett vanligt förekommande kliniskt problem bland våra husdjur. Fästing-, lopp- och kvalsterangrepp kan i sig ge upphov till inflammation och klåda, men fästingangreppen ökar dessutom risken för överföring av fästingburna smittämnen (Läkemedelsverket, 2014). Det finns ett antal olika ectoparasitära läkemedel att tillgå på marknaden som kan användas profylaktiskt för att minimera de problem som ectoparasiterna kan medföra.

Isoxazoliner är en ny substansgrupp mot ectoparasiter, där bland annat den aktiva substansen fluralaner ingår. Fluralaner är den aktiva substansen i det populära ectoparasitära läkemedlet Bravecto™. MSD Animal Health introducerade Bravecto på marknaden 2014 och marknadsförde läkemedlet som den enda isoxazolin för hund och katt som avdödar fästingar och loppor i 12 veckors tid (MERCK Animal Health, 2018a).

Läkemedlet har fått stor uppmärksamhet i media där djurägare menar att Bravecto är farligt och lett till dödsfall. I facebookgruppen ”Does Bravecto Kill Dogs?”, med 43 000 medlemmar (2018) kan man läsa historier från medlemmar som berättar att deras djur uppvisat neurologiska symptom, haft blodblandade diarréer och till och med dött. Medlemmarna menar att sjukdomstillståndet eller dödsfallen uppkommit efter de medicinerat sina djur med Bravecto.

Syftet med den här litteraturstudien är att göra en fördjupning av fluralaner och dess säkerhet, för att se om det finns vetenskapliga belägg som stödjer det som skrivits i media.

MATERIAL OCH METODER

I den här litteraturstudien har artiklar från följande vetenskapliga databaser använts: Pubmed, Web of Science, Scopus, Google Scholar. Sökord som använts är ”fluralaner”, ”Bravecto” och ”Exzolt”. Sökorden kompletterades med ytterligare ord som exempelvis ”safety”, ”efficacy” eller ”pharmacokinetics” för att förfinas sökresultatet ytterligare när så behövdes. Artiklarnas referenslistor har också utnyttjats för att hitta relevanta artiklar.

Information har även hämtats från FASS djurläkemedel, läkemedelsverket och EMA.

LITTERATURÖVERSIKT

Isoxazoliner

Isoxazoliner är en ny kemisk substansgrupp av parasitocider som introducerades på marknaden under 2010-talet. Isoxazoliner verkar systemiskt och avdödar ectoparasiter genom att påverka det centrala nervsystemet hos målparasiten. Läkemedelsgruppen består för närvarande av fyra substanser, vilka är afoxolaner, fluralaner, lotilaner och sarolaner (EMA, 2014; FASS, 2018).

Fluralaner

Fluralaner är en ectoparasitär substans inom gruppen isoxazoliner som introducerades på marknaden 2014 (Merck Animal Health, 2018b). Substansen har visat sig vara effektiv mot loppor (*Ctenocephalides spp.*), fästingar (*Amblyomma americanum*, *Dermacentor variabilis*, *Dermacentor reticulatus*, *Ixodes ricinus*, *Ixodes scapularis*, *Rhipicephalus sanguineus*), röda hönskvalster (*Dermanyssus gallinae*) och ett annat hönskvalster som för tillfället saknar svenskt

namn (*Ornithonyssus sylviarum*) (EMA, 2014; FASS, 2017a; Mullens *et al.*, 2017; Merck Animal Health, 2018a).

Ctenocephalides spp., *I. ricinus* (vanlig fästing), *D. gallinae* (röda hönskvalster) förekommer i Sverige. *D. reticulatus* (brokig hundfästing), *R. sanguineus* (kennelfästing), *D. variabilis* (amerikansk hundfästing) är inte vanliga i Sverige men har påträffats (SVA, 2017a), vilket är ett resultat av klimatförändringarna och den ökade rörligheten mellan gränserna av människor som reser med sina djur (Beugnet & Chalvet-Monfray, 2013). *O. sylviarum* är ett hönskvalster som har påvisats i hobbyhönsbesättningar i Sverige de senaste åren (SVA, 2017b).

Hittills finns två godkända läkemedel innehållandes fluralaner på marknaden; Bravecto för hund och katt samt Exzolt för fjäderfä (FASS, 2018). Det enda läkemedelsföretaget som tillhandahåller fluralaner är MSD Animal Health, vilka också har patent på substansen (Gustafsson, A., Intervet AB, pers. medd., 2018).

Verkningsmekanism

Fluralaner som administrerats oralt eller genom spot-on tas upp i blodet och distribueras i hela kroppen på det behandlade djuret. Loppor, fästingar och kvalster måste alltså fästa på djuret och börja suga blod för att exponeras av den aktiva substansen (EMA, 2016). Fluralaner har således en systemisk effekt på målparasiten (FASS, 2017b).

Gammaaminosmörtsyra (GABA) och glutamat är två transmittorsubstanser som kemiskt förmedlar nervsignaler från en nervcell till en annan (neurotransmission) (Sand *et al.*, 2004). Hos artropoder verkar de här signalsubstanserna hämmande, dvs minskar neuronal aktivitet (Gassel *et al.*, 2014). När GABA eller glutamat binder in till respektive receptor sker ett inflöde av kloridjoner i nervcellen, vilket utlöser en inhiberande signal (MERCK Animal Health, 2018a). Om kloridjonkanalerna i nerv- och muskelceller blockas uppstår en okontrollerad aktivitet av nervsystemet (EMA, 2016). Vid framtagandet av fluralaner utnyttjades samma metod. Fluralaner verkar som en icke-kompetitiv antagonist till GABA- och glutamatreglerade kloridjonkanaler, vilket betyder att det inte sker något inflöde av kloridjoner i nervcellen där molekylen binder in. Inhibering av inflöde av kloridjoner leder till att nerven blir överstimulerad (hyperexcitation), vilket i sin tur leder till blockering av nervsignalen. För ektoparasiterna kommer det innebära att de förlamas och dör (EMA, 2016; MERCK Animal Health, 2018a). Fluralaner har visat sig ha en högre affinitet på GABA-receptorer på artropoder än däggdjur (Ozoe *et al.*, 2009).

Bravecto™

Bravecto innehållandes fluralaner är det enda läkemedlet inom gruppen isoxazoliner som ger skydd mot loppor och fästingar på hund och katt i upp till 12 veckor (MERCK Animal Health, 2018a), med undantag mot kennelfästing, där skydd istället ges i upp till 8 veckor (FASS, 2017b). Bravecto finns för närvarande som tuggtablett för hund, spot-on för hund (tillhandahålls ej i Sverige för tillfället) och spot-on för katt. Alla är receptbelagda och finns i olika styrkor baserat på djurens kroppsvikt (FASS, 2018). Bravecto kan användas för att förhindra lopp- och fästingangrepp samt minska risken för överföring av fästingburna smittämnen (Läkemedelsverket, 2014a).

Exzolt™

Exzolt är ett receptbelagt läkemedel innehållande fluralaner som togs fram av MSD Animal Health 2017, samma läkemedelsföretag som lanserade Bravecto några år tidigare. Läkemedlet används på fjäderfä och kommer i en lösning som ges i dricksvattnet, två doser med 0,5 mg fluralaner/kg

kroppsvikt ges med en veckas mellanrum (FASS, 2017a). Exzolt används främst vid behandling av röda hönskvalster men har också visat effekt mot *O. sylviarum*, vilka båda utgör problem i hönsbesättningar globalt (Mullens *et al.*, 2017). I Sverige är det främst röd hönskvalster i värphönsbesättningar som leder till produktionsbortfall. Båda arterna livnär sig på blod, vilket kan orsaka blodbrist och sänkt äggproduktion (SVA, 2017b, 2017c).

Antiparasitär effekt

Effektivitet syftar här på fluralaners avdödande effekt på målparasiten. Nedan ges en sammanfattning om effektiviteten för Bravecto och Exzolt, följt av en studie där Bravectos effektivitet mot *Ixodes ricinus* mäts i tid. Även två jämförande studier tas upp där Bravectos effektivitet jämförts med andra ektoparasitära läkemedel.

Efter oral eller topikal administrering av Bravecto uppnås avdödande effekt mot loppor inom 8 timmar och inom 12 timmar för fästingar hos hundar. Hos katter avdödar Bravecto effektivt loppor inom 12 timmar och fästingar inom 48 timmar efter topikal administrering. Bravecto dödar loppor innan de kan lägga ägg och minskar på så sätt spridningen i hundens eller kattens omgivning (EMA, 2016). Exzolt som administreras via dricksvattnet till fåglar har antiparasitär effekt inom 4 timmar från det att *D. gallinae* börjat suga blod (FASS, 2017a).

Wengenmayer *et al.* publicerade en studie 2014 där syftet var att undersöka hur snabbt *I. ricinus* dör på hundar som behandlats med Bravecto tuggtablett. Totalt ingick 48 hundar i studien, vilka delades upp i en behandlingsgrupp och en kontrollgrupp. Behandlingsgruppen och kontrollgruppen delades i sin tur upp i vars 4 grupper. Alla hundarna i behandlingsgruppen fick en oral dos på minst 25 mg fluralaner/kg kroppsvikt (rekommenderad dos). Exponering av laboratorieuppfödda fästingar skedde dag -2, 28 (4 veckor), 56 (8 veckor) och 84 (12 veckor) på samtliga hundar. Varje hund i respektive grupp sederades och infekterades med 50 vuxna honliga fästingar och ytterligare 10 hanliga fästingar. Tanken med de hanliga fästingarna var att ge honorna bra förutsättningar att fästa. Den antiparasitära effekten av Bravecto observerades var fjärde vecka (vecka 0, 4, 8 och 12) efter behandling, vid 4 tillfällen (4 h, 8 h, 12 h och 24 h) efter att hundarna infekterats. Varje hund undersöktes för fästingar som räknades samt klassades som levande/döda och fästa/ofästa. Resultatet visade att Bravectos avdödande effekt efter 8 h varierade under behandlingsperioden. Första veckan var effektiviteten 97,9 % efter 8 h medan effektiviteten under sista veckan var 45,8 % efter 8 h. Bravecto uppnådde en avdödande effekt mot fästingar på minst 98,1 % efter 12 h under hela 12-veckorsperioden. Under de första 4 veckorna dog fler fästingar inom 12 h från infektering än under resterande 8 veckor under behandlingsperioden (Wengenmayer *et al.*, 2014).

En studie från 2015 av Beugnet *et al.* jämförde två isoxazoliner, NexGard innehållandes afoxolaner och Bravecto innehållandes fluralaner. Båda läkemedlen administrerades oralt, men med en skillnad i intervall, NexGard var 4e vecka och Bravecto var 12e vecka. Studien undersökte effektiviteten av Bravecto och NexGard mot två fästingarter, nämligen *Rhipicephalus sanguineus* och *Dermacentor reticulatus*. Varje hund exponerades för 50 fästingar av respektive fästingart och mätte därefter hur många som hade dött efter 24 h. Hundarna infekterades dag 28, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77 och 84 räknat från när första dosen läkemedel gavs. Resultatet visade att NexGard gav ett bättre skydd mot fästingarna under 12 veckors tid jämfört med Bravecto. Den avdödande effekten var ungefär densamma för Bravecto och NexGard mot båda fästingarterna under de första mätningarna (dag 29, 36, 43 och 50). Bravectos effektivitet började därefter avta. Effektiviteten mot *R. sanguineus* vid dag 78 var signifikant lägre vid behandling med Bravecto (65,7 %) i jämförelse med NexGard (93,7%). Dag 71, 78 och 85 sågs en signifikant högre effektivitet mot *D.*

reticulatus vid behandling av NexGard (96 %, 94,4 %, 85,2 %) i jämförelse med Bravecto (75,4 %, 64,7 %, 63,4 %) (Beugnet *et al.*, 2015).

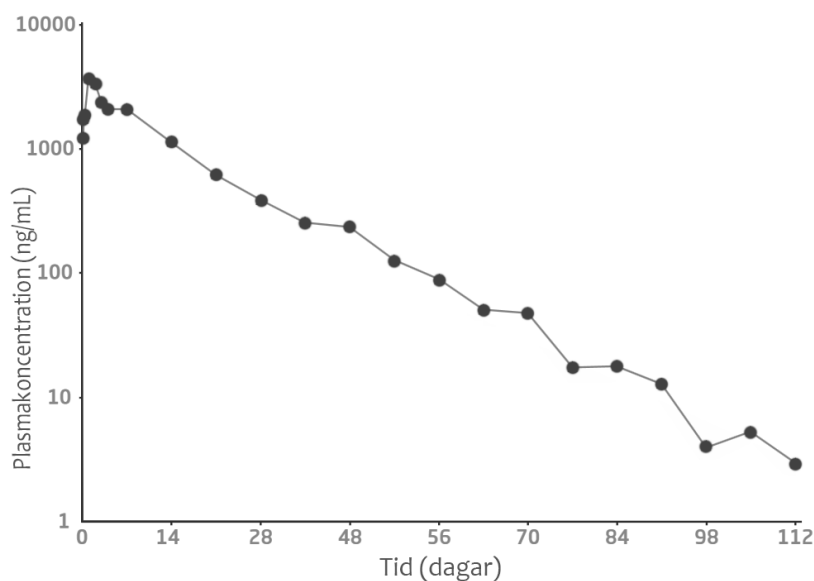
En fältstudie från 2014 av Rohdich *et al.* jämförde effektiviteten mot fästingar och loppor mellan Bravecto tuggtablett och Frontline spot-on lösning. Frontline innehåller den aktiva substansen fipronil, vilken förekommer i ett antal registrerade läkemedel mot ektoparasiter för utvärtes bruk (FASS, 2018). Privatägda hundar med fästing- och/eller loppangrepp behandlades med en dos av Bravecto tuggtablett eller tre doser Frontline som administrerats topikalt var fjärde vecka. Vecka 2, 4, 8 och 12 efter behandling undersöktes hundarna för fästingar och loppor. Antal procent av hushållen som var fria från fästingar och loppor räknades därefter ut. Resultatet av studien visade att Bravecto hade en likvärdig effekt mot fästingar som Frontline när antalet hushåll som var fria från fästingar jämfördes. Antalet hushåll som var fria från loppor var högre för Bravecto under hela 12-veckorsperioden. Antal hushåll som var fria från loppor varierade mellan 89,6–97,4 % under 12 veckors tid för de hundar som fått sin hund behandlad med Bravecto, medan antal procent av hushållen som var fria från loppor och hade fått sin hund behandlad med Frontline varierade mellan 62,3–82,0 % samma period. Det här resultatet visar att Bravecto har en signifikant högre effektivitet mot loppor än Frontline (Rohdich *et al.*, 2014).

Farmakokinetik

Farmakokinetiken för fluralaner är olika beroende på administreringsätt och djurslag. Nedan följer en allmän beskrivning av läkemedlets farmakokinetik för oral administrering för hund och fjäderfä samt topikal administrering för katt. Fokuset kommer därefter ligga på oral administrering för hund. Den här begränsningen har gjorts för att ge läsaren en djupare förståelse om läkemedlets farmakokinetik, dessutom finns det fler farmakokinetikstudier tillgängliga på fluralaner vid oral administrering för hund.

Vid oral administrering av fluralaner uppnås maximala plasmakoncentrationer inom en dag på hund (Kilp *et al.*, 2014). För fjäderfä uppnås maximala plasmakoncentrationer efter 36 timmar efter första dosen och efter 12 timmar efter den andra dosen (FASS, 2017a). Efter topikal administrering på katt når fluralaner sin maximala plasmakoncentration mellan 3-21 dagar (FASS, 2016). Fluralaner distribueras systemiskt och uppnår höga koncentrationer i fett, lever, njure och muskel enligt studier gjorda på hund, råttor och värphöns (EMA, 2017a). För hund och katt är halveringstiden ($t_{1/2}$) för fluralaner 12 dagar, medan halveringstiden för fjäderfä är cirka 5 dagar. Eftersom fluralaner saknar extensiv metabolism, så kommer djuren ha mätbara plasmakoncentrationer under hela behandlingsintervallet (FASS, 2016, 2017a, 2017b). Exkretionen av fluralaner sker huvudsakligen via feces, i oförändrad form (EMA, 2014).

Farmakokinetiken för fluralaner har jämförts på hundar som administrerats oralt och intravenöst (Klip *et al.*, 2014). Studien visade att $t_{1/2}$ och MRT vara samma vid både oral administrering med olika dos och intravenös administrering, vilket tyder på att elimineringen är oberoende av dos och administrationssätt. I studien togs det fram en farmakokinetisk kurva för fluralaner vid oral administrering (se figur 1). De farmakokinetiska egenskaperna (se tabell 1) som illustreras i figuren hjälper till att förklara den långvariga effekten av fluralaner.



Figur 1. Farmakokinetisk kurva som beskriver plasmakoncentrationen efter tid vid oral administrering av en dos fluralaner på hund (25 mg/kg kroppsvikt)

Parametrar

C_{\max} (ng/mL) 3948 ± 1734

t_{\max} (dagar) 1

$t_{1/2}$ (dagar) 12 ± 3

Tabell 1. Farmakokinetiska parametrar för 25 mg/kg oralt administrerade fluralaner (hund)

En studie undersökte hur farmakokinetiken förändrades för fluralaner vid oral administrering i samband med födointag. Eftersom mat påverkar den gastrointetiala fysiologin så menar Walther et al att det lika väl kan interagera med fluralaner, vilket i sin tur kan förändra absorptionen, distributionen, metabolismen eller exkretionen av ämnet i kroppen. Studien gjordes på 12 hundar som delades upp i en fastande grupp och en som fick föda i samband med läkemedelsgivan. Resultatet av studien visade att biotillgängligheten ökade vid administration av fluralaner tillsammans med mat. På grund av resultatet i studien rekommenderas det att ge Bravecto i samband med utfodring (Walther *et al.*, 2014a).

En interaktionsstudie undersökte om farmakokinetiken förändrades mellan substanserna fluralaner och ivermektin vid samtidig behandling. Ivermektin tillhör substansgruppen makrocycliska laktoner och är en endoektocid, dvs är effektiv mot både endo- och ectoparasiter (FASS, 2018). Studien genomfördes genom att dela in 30 hundar i tre grupper och ge samtliga en engångsdos av

fluralaner eller ivermektin oralt. Den tredje gruppen fick båda läkemedlen administrerade tillsammans. Blodprover togs på samtliga hundar och användes för att kunna räkna ut C_{max} , t_{max} , AUC_{∞} och $t_{1/2}$ som sedan jämfördes mellan grupperna. När resultaten jämfördes med varandra sågs inga statistiskt signifikanta skillnader. Inga interaktioner kunde alltså hittas mellan fluralaner och ivermektin som förändrar farmakokinetiken för någon av substanserna (Walther *et al.*, 2015).

Säkerhet

I det här avsnittet behandlas säkerheten kring fluralaner. Säkerhet som begrepp är här avgränsat att handla om värddjurens säkerhet, reproduktionssäkerhet och miljösäkerhet. De syftar till hur säkert ett läkemedel är att bruka för värddjuret och om det ger fullgott skydd, hur säkert det är för avkomman att exponeras för ett läkemedel som moderdjuret intagit samt hur miljön påverkas av läkemedlet i fråga.

Den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) valde att göra en granskning av Bravecto för hund och katt efter att ha fått in rapporter om allvarliga biverkningar. Senare samma år publicerade läkemedelsverket en nyhet på sin hemsida som klargjorde att EMA ej kunde finna något samband mellan Bravecto och biverkningsrapporterna. Det enda som påvisats var att hundar med tidigare kramper hade förhöjd risk att drabbas av krampstillstånd (Läkemedelsverket, 2017). Läkemedelsverket hade fram till och med 2016 fått in 151 biverkningsrapporter för Bravecto tuggtablett för hund sedan lanseringen 2014 (Bengtsson, A., Läkemedelsverket, pers. medd., 2018). Antalet sålda läkemedel samma period var drygt 493 000 (E-hälsomyndigheten, 2017 se Palm, 2017). Läkemedelsverket uppger att de inte fått in en enda biverkningsrapport för Exzolt (Bengtsson, A., Läkemedelsverket, pers. medd., 2018).

Walther *et al.* (2014b) har publicerat en studie där säkerheten för Bravecto tuggtablett för hund undersöktes. Studien inkluderade 32 hundar som randomiserat delades in i fyra grupper. Den ena gruppen fick placebo, medan de tre andra fick fluralaner i olika dos, 1, 3, 5 gånger den högsta rekommenderade dosen. Hundarna fick tre doser med ett doseringsintervall på 8 veckor, istället för var 12:e vecka som det står i behandlingsrekommendationen. Blod- och urinprover från hundarna togs både före och efter den första givna dosen på samtliga hundar. Undersökningar utfördes blindat av veterinärer där hundarna observerades kliniskt före och efter första läkemedelsgivan. All data samlades under en 24 veckors period innan hundarna avlivades. Ytterligare undersökningar utfördes postmortem av en blindad patolog. Utvalda organ plockades ut, vägdes och undersöktes även histopatologiskt. När all data sedan jämfördes mellan grupperna kunde inte några kliniska fynd kopplade till behandling med fluralaner ses, oavsett dos. Rektaltemperaturen skilde sig åt mellan grupperna och var signifikant lägre hos hundarna som behandlats med fluralaner. Skillnaden bedömdes inte vara av klinisk relevans eftersom ytterligare fynd som skulle tyda på sjukdom hittades (Walther *et al.*, 2014b).

En annan studie undersökte huruvida det var säkert att behandla hundar med anthelmintika tillsammans med fluralaner. I studien valdes en kombination av milbemycinoxim och prazikvantel som tillsammans ger skydd mot nematoder, cestoder och trematoder. Två grupper, med tio hundar i vardera grupp behandlades med milbemycinoxim och prazikvantel. Hundarna i den ena gruppen fick även fluralaner. Hundarna observerades och undersöktes av veterinär under en fyra veckors tid efter behandling. Veterinären undersökte bland annat beteendeförändringar, rörelseförmåga, andningsfrekvens, hjärtfrekvens, rektaltemperatur, päls och hud hos hundarna. Resultatet visade inga skillnader mellan behandlingsgrupperna, vilket tyder på att Bravecto verkar vara säkert att

kombinera med anthelmintika som innehåller milbemycinoxim och prazikvantel (Walther *et al.*, 2014c).

Teanzler *et al.* (2015) undersökte om Bravecto tuggetablett för hund förhindrade överföringen av *Babesia canis*. Babesios är sjukdomen som den här fästingburna protozoen orsakar. *B. canis* förekommer ej i Sverige, men finns i andra europeiska länder (SVA, 2017d). I studien användes laboratorieuppfödda *Dermacentor reticulatus* som var infekterade med *B. canis*. Hundarna som användes delades in i två lika stora grupper, där den ena behandlades med fluralaner och den andra agerade kontrollgrupp. Under 12 veckor gjordes 5 försök per hund, där applicerades cirka 50 fästingar åt gången. Inte ett enda prov från hundar som hade behandlats med fluralaner testade positivt för *B. canis* under hela 12-veckors tiden. Alla hundar i kontrollgruppen (plus ersättningshundar) blev infekterade. Studien visar alltså att Bravecto avdödar *D. reticularis* innan överföring av *B. canis* kan ske (Teanzler *et al.*, 2015).

Läkemedelsverket skriver i sin behandlingsrekommendation (2014) att risk för överföring av smittämnen inte kan uteslutas vid behandling av fluralaner (Läkemedelsverket, 2014). Studier utförda på hund har visat att den fästingburna bakterien *Ehrlichia canis* kan överföras inom 3–6 h från den stund som fästingen har fäst (Fourie *et al.*, 2013). En annan studie gjord på mus visar att *Anaplasma phagocytophilum*, som också är en fästingburn bakterie kan överföras inom 24 h från infästning (des Vignes *et al.*, 2001). I praktiken innebär det att överföring av fästingburna bakterier vid behandling av Bravecto ej kan uteslutas. Effektiviteten för Bravecto är nästan 100-procentig efter 12 h från infästning under hela behandlingstiden. Däremot är effektiviteten efter 8 h från infästning varierande. Vecka 12 var effektiviteten till exempel 45,8 % efter 8 h. Studien där siffrorna är tagna ifrån mätte den avdödande effekten på *Ixodes ricinus* (Wengenmayer *et al.*, 2014).

Huyge *et al.* (2017) publicerade en studie där det undersöktes hur reproduktionsförmågan hos kycklingar som behandlats med fluralaner förändrades. De som utförde studien valde att behandla kycklingarna med en dos som var tre gånger så hög som den rekommenderade, dessutom gavs fyra doser istället för två. Kycklingarna delades upp i två lika stora grupper, en behandlingsgrupp och en kontrollgrupp. Följande data samlades in från respektive grupp; antalet värpta ägg per dag, individuell äggvikt, fertilitet, kläkningsförmåga, kycklingarnas livkvalité (nykläckta och vid två veckors ålder) och kroppsvikt (nykläckta och vid två veckors ålder). När resultaten jämfördes kunde inga signifikanta skillnader mellan grupperna ses. Fluralaner antas därför vara säkert att använda i kycklinguppfödning utan att ge någon negativ påverkan på reproduktionen.

En studie från 2017 undersökte den akuta toxiciteten, biokoncentrationen, eliminationen och antioxidant effekt av fluralaner på zebrafisk (*Danio rerio*). Studien gjordes för att det ännu var okänt hur andra organismer i miljön, som till exempel fisk reagerar på fluralaner. Resultatet visade att toxiciteten för fluralaner är låg hos zebrafisk. Ackumulering av substansen hos zebrafiskarna skedde strax efter exponering men det visade sig också att fiskarna sedan kunde eliminera substansen när de lades över i rent vatten (Jia *et al.*, 2017).

DISKUSSION

Fluralaners säkerhet har ifrågasatts på många håll, men framförallt är det läkemedlet Bravecto för hund som har varit omskrivet i media. Det har till och med cirkulerat inlägg på bland annat Facebook som skulle tyda på att läkemedlet är farligt för värddjuren. Trots alla skrivelser kunde ingen av de allvarliga biverkningarna som rapporterats kopplas till Bravecto (Läkemedelsverket,

2017). Mellan 2014–2016 såldes drygt 493 000 doser av Bravecto och läkemedelsverket fick under samma period in 151 biverkningsrapporter om läkemedlet (E-hälsomyndigheten, 2017 se Palm, 2017; Bengtsson, A., Läkemedelsverket, pers. medd., 2018). Siffrorna ovan ger en biverkningsfrekvens på 0,0003 %, vilket betyder att Bravecto har få biverkningsrapporter i jämförelsen med antalet sålda läkemedel i Sverige.

Säkerhet är i det här fallet ett brett begrepp som inte bara innefattar djurens säkerhet, utan även miljösäkerheten. Alla studier som tagits med i litteraturöversikten tyder på att fluralaner är säkert att använda. Frågan är om det finns tillräckliga belägg för att kunna säga att fluralaner är ett säkert läkemedel, utifrån alla aspekter. Det har till exempel bara gjorts en toxicitetsstudie där substansens toxicitet studerats på annat än däggdjur. Studien undersökte hur toxiskt fluralaner är för zebrafisk och hur mycket av ämnet som ackumuleras samt elimineras (Jia *et al.*, 2017). Resultatet i studien tyder på att toxiciteten för fluralaner är låg hos fiskarna. Det visade sig även att fiskarna ackumulerade ämnet direkt efter exponering. I framtida studier kan det därför vara aktuellt att undersöka om fluralaner utövar någon långsiktig effekt på andra arter som inte är däggdjur.

I dagsläget förekommer fluralaner endast i läkemedel för hund, katt och fjäderfä. I framtiden skulle det kunna bli aktuellt för läkemedelsföretaget MSD Animal Health att framställa läkemedel innehållandes fluralaner för andra djur. Det här är endast en hypotetisk spekulation, alltså inget som MSD Animal Health planerar att göra. Om nya preparat med den aktiva substansen fluralaner utvecklas till betesdjuren, exempelvis nötkreatur och häst kommer det innebära en helt ny situation som kan komma till att påverka miljösäkerheten (under förutsättningen att farmakokinetiken är liknande oavsett däggdjur). Fluralaner utsöndras i oförändrad form via feces (EMA, 2014). Om betesdjuren behandlas med fluralaner finns det risk för att miljön exponeras för substansen i högre utsträckning än tidigare. På betesmarker finns det många olika arter av insekter, vars respons på fluralaner ännu är okänd. I en rapport från naturvårdsverket sammanställdes resultat från studier som visar att spillningslevande skalbaggar ochflugor i miljön påverkas negativt av den antiparasitära substansen ivermektin (Naturvårdsverket, 2006). Resultatet från de studierna utesluter inte att fluralaner skulle kunna ha en liknande inverkan på de insekterna. Därför är det av betydelse att utföra fler studier där fluralaners eventuella inverkan på miljön undersöks. Särskilt viktigt är det att studera om MSD Animal Health planerar att utveckla nya läkemedel innehållandes fluralaner för något av betesdjuren.

Många av författarna bakom studierna som gjorts på fluralaner är anställda av MSD Animal Health. Walther, Roepke, Allan, Nuernberger är alla anställda av företaget och är författare i några av studierna (Kilp *et al.*, 2014; Rohdich *et al.*, 2014; Walther *et al.*, 2014a, 2014b, 2014c, 2015; Wengenmayer *et al.*, 2014; Teanzler *et al.*, 2015). Eftersom MSD Animal Health har läkemedelspatent på fluralaner faller det sig naturligt att det största intresset för att undersöka substansen finns just där. Det innebär dock att studierna inte är oberoende samt att författarna kan vara partiska och utesluta detaljer som inte är till läkemedelsföretagets fördel. Studiekvaliteten håller för det mesta en hög nivå, baserat på att studiegrupperna var randomiserade, det fanns kontrollgrupper och även blindad personal där det behövdes. I studien som undersökte om det var säkert att behandla hundar med Bravecto tillsammans med milbemycinnoxim och prazikvantel

framgår det ej om studien var blindad (Walther *et al.*, 2014c). Om veterinären som undersökte hundarna kände till deras behandlingsstatus kan det medföra bias, vilket bidrar till minskad tillförlitlighet av resultatet på studien.

Två studier har visat att Bravectos effektivitet avtar med tiden. Beugnet *et al.* (2015) jämförde effektiviteten mellan Bravecto och NexGard. Antal fästingar som hade dött efter 24 timmar observerades på hundar som infekterats med kennelfästing och brokig hundfästing. Bravectos effektivitet mot fästingarna vecka 11 var 65,7 % respektive 64,7 %. På grund av resultatet i den här studien bör läkemedelsföretaget inte marknadsföra Bravecto som ett läkemedel som ger skydd mot kennelfästing eller broking hundfästing i 12 veckor, eftersom det inte stämmer. I EMA:s produktresumé står det att Bravecto effektivt avdödar brokig hundfästing under 12 veckor, men att det avdödande effekten för kennelfästing är 8 veckor (EMA, 2017b). På den amerikanska hemsidan för Bravecto står det att Bravecto skyddar mot kennelfästing i 12 veckor (MERCK Animal Health, 2018). Tills motsatsen bevisats bör både EMA och MSD Animal Health ändra texterna, för att inte vilseleda djurägarna. Trots att studien visat att Bravecto har lägre effektivitet mot kennelfästing och brokig hundfästing, kommer det inte förändra läget för djurägarna i Sverige, eftersom ingen av fästingarna normalt förekommer här (SVA, 2017a). Enda gången då det kan vara av betydelse är om djurägaren ska åka utomlands med sitt eller sina djur.

Wengenmayer *et al.* (2014) visade att den avdödande effekten mot *Ixodes ricinus* avtar med tiden. Under de fyra första veckorna dog fästingarna snabbare än vad de gjorde under resten av behandlingsperioden. Resultatet i studien visade även att Bravecto uppnådde en avdödande effekt på minst 98,1 % efter 12 timmar från exponering under hela 12 veckor (Wengenmayer *et al.*, 2014). Författarna hävdar att tidigare studier har visat att fästingburna patogener, såsom *Borrelia burgdorferi* och *Babesia canis* inte överförs inom 24 timmar från det att fästingen fäst. Wengenmayer *et al.* jämförde den tiden med hur snabbt Bravecto avdödar fästingar i sin studie. Slutsatsen som de kom fram till var att fluralaner dödar fästingarna innan det hinner ske någon överföring av patogenerna. *Ehrlichia canis* och *Anaplasma phagocytophilum* är däremot två fästingburna bakterier som studier visat kan överföras inom 3-6 timmar respektive inom 24 timmar (des Vignes *et al.*, 2001; Fourie *et al.*, 2013). Det innebär att det inte finns garantier för att överföring av någon av de två fästingburna bakterierna ej sker vid behandling med Bravecto. *A. phagocytophilum* förekommer i Sverige medan *E. canis* inte gör det. Granulocytär anaplasmos orsakas av *A. phagocytophilum*, men ger oftast inga symptom hos varken hund eller katt (SVA, 2017e, 2017f, 2017g). I Sverige bör det alltså kännas tryggt att behandla sina djur med Bravecto, trots att det inte finns garantier för att läkemedlet kan förhindra överföring av varenda fästingburna patogen.

Det finns hittills inga vetenskapliga belägg som kan styrka det som skrivits i media. Trots att studierna som tagits upp i den här litteraturstudien talar för värddjurens säkerhet behövs det dock mer forskning kring hur andra djur i miljön kan påverkas av fluralaner, för att kunna säga att substansen är säker. Djurägare bör dessutom vara medvetna om att behandling med fluralaner aldrig kan garantera fullständigt skydd mot fästingburna smittämnen, även om risken minimeras avsevärt.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Beugnet, F. & Chalvet-Monfray, K. (2013). Impact of climate change in the epidemiology of vector-borne diseases in domestic carnivores. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 36: 559-566
- Beugnet, F., Liebenberg, J. & Halos, L. (2015). Comparative efficacy of two oral treatments for dogs containing either afoxolaner or fluralaner against *Rhipicephalus sanguineus sensu lato* and *Dermacentor reticulatus*. *Veterinary Parasitology*, 209: 142-145.
- des Vignes, F., Piesman, J., Heffernan, R., Schulze, T.L., Stafford, K.C. & Fish, D. (2001). Effect of tick removal on transmission of *Borrelia burgdorferi* and *Ehrlichia phagocytophila* by *Ixodes scapularis* nymphs. *The Journal of Infectious Disease*, 183: 773-778.
- European Medicines Agency (EMA) (2014). *Bravecto : EPAR - Public assessment report*. (EMA/V/C/002526/0000)
- European Medicines Agency (EMA) (2016). *Bravecto : EPAR – Sammanfattning för allmänheten*. (EMA/V/C/002526)
- European Medicines Agency (EMA) (2017a). *Exzolt : EPAR - Public assessment report*. (EMA/V/C/004344/0000)
- European Medicines Agency (EMA) (2017b). *Bravecto : EPAR – Product Information*. (EMA/V/C/002526 -IB/0022)
- FASS Djurläkemedel (2016-05-17). *Bravecto för katter*.
<https://www.fass.se/LIF/product?userType=1&nplId=20150324000041> [2018-03-14]
- FASS Djurläkemedel (2017a-08-18). *Exzolt*.
<https://www.fass.se/LIF/product?userType=1&nplId=20160818000020> [2018-03-14]
- FASS Djurläkemedel (2017b-10-06). *Bravecto för hundar*.
<https://www.fass.se/LIF/product?userType=1&nplId=20130105000033> [2018-03-14]
- FASS Djurläkemedel. *Veterinärt ATC-register* <https://www.fass.se/LIF/atcregister?8&userType=1> [2018-03-14]
- Fouriea, J.J., Stanneck, D., Luus H.G., Beugnet, F., Wijnveld, M. & Jongejan, F. (2013). Transmission of *Ehrlichia canis* by *Rhipicephalus sanguineus* ticks feeding on dogs and on artificial membranes. *Veterinary Parasitology*, 197: 595– 603.
- Gassel, M., Wolf, C., Noack, S., Williams, H. & Ilg, T. (2014). The novel isoxazoline ectoparasiticide fluralaner: Selective inhibition of arthropod γ -aminobutyric acid- and l-glutamate-gated chloride channels and insecticidal/acaricidal activity. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 45: 111-124
- Huyghe, B., Le Traon, G. & Flochlay-Sigognault, A. (2017). Safety of fluralaner oral solution, a novel systemic poultry red mite treatment, for chicken breeders' reproductive performances. *Parasites & Vectors*. doi: 10.1186/s13071-017-2480-2. 2018-03-13
- Jia, Z., Liu, D., Sheng, C., Casida, J.E., Wang, C., Song, P., Chen, Y., Han, Z. & Zhao, C. (2017). Acute toxicity, bioconcentration, elimination and antioxidant effects of fluralaner in zebrafish, *Danio rerio*. *Environmental Pollution* 232: 183-190.
- Kilp, S., Ramirez, D., Allan, M.J., Roepke, R.K. & Nuernberger M.C. (2014). Pharmacokinetics of fluralaner in dogs following a single oral or intravenous administration. *Parasites & Vectors*. doi: 10.1186/1756-3305-7-85. 2018-03-13
- Läkemedelsverket (2013). *Ekto- och endoparasiter hos hund och katt – behandlingsrekommendation*. Information från läkemedelsverket 2014;25(supplement)

- Läkemedelsverket (2017-07-27). *EMA finner inget samband mellan Bravecto och allvarliga biverkningar för hund och katt*. <https://lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/NYHETER-2017/EMA-finner-inget-samband-mellan-Bravecto-och-allvarliga-biverkningar-for-hund-och-katt/> [2018-03-14]
- MERCK Animal Health. *Bravecto*. <https://us.bravecto.com/> [2018a-03-14]
- MERCK Animal Health. *History*. <http://www.merck-animal-health.com/company/history.aspx> [2018b-03-14]
- Mullens, B.A., Murillo, A.C., Zoller, H., Heckerroth, A.R., Jirjis, F. & Flochlay-Sigognault, A. (2017). Comparative in vitro evaluation of contact activity of fluralaner, spinosad, phoxim, propoxur, permethrin and deltamethrin against the northern fowl mite, *Ornithonyssus sylviarum*. *Parasites & Vectors*. doi: 10.1186/s13071-017-2289-z. 2018-03-14
- Naturvårdsverket (2006). *Spillningslevande bladhorningar*. Stockholm: Naturvårdsverket (Rapport 5650)
- Ozoe, Y., Asahi, M., Ozoe, F., Nakahira, K. & Mita, T. (2010). The antiparasitic isoxazoline A1443 is a potent blocker of insect ligand-gated chloride channels. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 391: 744–749.
- Palm, B. (2017-04-25). *Fästingmedlen som ger mest biverkningar*. Lantbrukets Affärstidning <http://www.atl.nu/lantbruk/fastingmedlen-som-ger-mest-biverkningar/> [2018-03-14]
- Rohdich, N., Roepke, R.K. & Zscheische E. (2014). A randomized, blinded, controlled and multi-centered field study comparing the efficacy and safety of Bravecto™ (fluralaner) against Frontline™ (fipronil) in flea- and tick-infested dogs. *Parasites & Vectors*. doi: 10.1186/1756-3305-7-83. 2018-03-14
- Sand, O., Sjaastad, Ø.V. & Haug, E. (2004). *Människans fysiologi*. Stockholm: Liber
- Statens veterinärmedicinska anstalt (SVA) (2017a-09-27). *Nu har fästingarna fått svenska namn*. <http://www.sva.se/om-sva/pressrum/nyheter-fran-sva/nu-har-fastingarna-fatt-svenska-namn> [2018-03-14]
- Statens veterinärmedicinska anstalt (SVA) (2017b-03-01). *Ornithonyssus sylviarum hos fjäderfä*. <http://www.sva.se/djurhalsa/fjaderfa/parasitsjukdomar-hos-fjaderfa/o.-sylviarum-fjaderfa> [2018-03-14]
- Statens veterinärmedicinska anstalt (SVA) (2017c-03-02). *Röda hönskvalster hos fjäderfä*. <http://www.sva.se/djurhalsa/fjaderfa/parasitsjukdomar-hos-fjaderfa/roda-honskvalster-fjaderfa> [2018-03-14]
- Statens veterinärmedicinska anstalt (SVA) (2017d-05-30). *Babesios hos hund*. <http://www.sva.se/djurhalsa/hund/infektionssjukdomar-hund/babesios-hund> [2018-03-14]
- Statens veterinärmedicinska anstalt (SVA) (2017e-05-30). *Monocytär ehrlichios hos hund*. <http://www.sva.se/djurhalsa/hund/infektionssjukdomar-hund/monocytar-ehrlichios-hund> [2018-03-14]
- Statens veterinärmedicinska anstalt (SVA) (2017f-03-20). *Granulocytär anaplasmos hos hund*. <http://www.sva.se/djurhalsa/hund/infektionssjukdomar-hund/granulocytar-anaplasmos-hund> [2018-03-14]
- Statens veterinärmedicinska anstalt (SVA) (2017g-03-20). *Granulocytär anaplasmos hos katt*. <http://www.sva.se/djurhalsa/katt/infektionssjukdomar-katt/granulocytar-anaplasmos-katt> [2018-03-14]
- Taenzler, J., Liebenberg, J., Roepke, R.K.A. & Heckerroth, A.R. (2015) Prevention of transmission of *Babesia canis* by *Dermacentor reticulatus* ticks to dogs treated orally with fluralaner chewable tablets (Bravecto™). *Parasites & Vectors*. doi: 10.1186/s13071-015-0923-1

- Walther, F.M., Allan, M.J. & Roepke, R.K. & Nuernberger, M.C. (2014a). The effect of food on the pharmacokinetics of oral fluralaner in dogs. *Parasites & Vectors*. doi: 10.1186/1756-3305-7-84. 2018-03-14
- Walther, F.M., Allan, M.J. & Roepke, R.K. & Nuernberger M.C. (2014b). Safety of fluralaner chewable tablets (Bravecto™), a novel systemic antiparasitic drug, in dogs after oral administration. *Parasites & Vectors*. doi: 10.1186/1756-3305-7-87. 2018-03-13
- Walther, F.M., Fisara, P., Allan, M.J. & Roepke, R.K. & Nuernberger, M.C. (2014c). Safety of concurrent treatment of dogs with fluralaner (Bravecto™) and milbemycin oxime – praziquantel. *Parasites & Vectors*. doi: 10.1186/s13071-014-0481-y. 2018-03-14
- Walther, F.M., Allan, M.J. & Roepke, R.K. (2015). Plasma pharmacokinetic profile of fluralaner (Bravecto™) and ivermectin following concurrent administration to dogs. *Parasites & Vectors*. doi: 10.1186/s13071-015-1123-8. 2018-03-13
- Wengenmayer, C., Williams, H., Zschiesche, E., Moritz, A., Langenstein, J., Roepke, R.K. & Heckerroth, A.R. (2014). The speed of kill of fluralaner (Bravecto™) against *Ixodes ricinus* ticks on dogs. *Parasites & Vectors*. doi: 10.1186/s13071-014-0525-3. 2018-03-13

Icke publicerat material

Agneta Gustafsson, Intervet AB, pers. medd., 2018-02-19

Anna-Karin Bengtsson, Biverkningshandläggare, Läkemedelsverket, pers. medd., 2018-03-07

Facebook (2018). Does Bravecto Kill Dogs? [Socialt medium] Tillgänglig:
<https://www.facebook.com/groups/411371212394679/> [2018-03-14]