

PharmakoVigilanz

für Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Tierarzneimitteln

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), Abteilung Tierarzneimittel, Mauerstraße 39-42, 10117 Berlin, Tel. (0 30) 18 44 43 04-44, Fax (0 30) 18 44 43 04-09, www.bvl.bund.de

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Dr. Klaus Cußler, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen, Tel. (0 61 03) 77-18 00, Fax (0 61 03) 77-12 79, www.pei.de

Fokus Antiparasitika

Orale Mittel gegen Flöhe und Zecken bei Hund und Katze

von Dr. Gwenda Pirk

Äußerlich anwendbare Mittel wie Sprays, Halsbänder oder Spot-on-Präparate gegen Flöhe und/oder Zecken bei Hund und Katze gehören seit Langem zum Standard in der tierärztlichen Praxis. Neu auf dem Markt sind die oral anwendbaren Ektoparasitika, deren unerwünschte Arzneimittelwirkungen noch nicht so bekannt sind und daher hier kurz zusammengefasst werden sollen.

In den letzten Jahren lag der Fokus bei Antiparasitika auf Spot-on-Präparaten, die einen einfachen Weg der Applikation darstellen. Nachteile dieser Tierarzneimittel sind u. a. die Angst der Besitzer vor eventueller Humantoxizität bei Kontakt mit dem Tier und die Beeinflussung der Wirksamkeit durch andere äußerlich angewendete Präparate. Gerade das regelmäßige Shampooieren, was zunehmende Bedeutung in der dermatologischen Therapie findet, kann die Dauer der Wirksamkeit



Gegen Flöhe und Zecken werden immer häufiger oral anwendbare Ektoparasitika verwendet.

Foto: fotolia.de/Antonio Diaz

deutlich verkürzen, da dieses den Wirkstoff zum Teil mit abwäscht [1]. Außerdem gibt es immer wieder hautempfindliche Tiere, die mit Hautirritationen und Ähnlichem auf äußerlich applizierte Antiparasitika reagieren [2].

Die neue Generation der Ektoparasitika besteht aus oral anwendbaren Präparaten, die durch andere äußerlich anzuwendende Therapien nicht mehr beeinflusst werden, Parasiten sehr schnell abtöten und über einen längeren Zeitraum wirksam sind. Nachfolgend gibt es einen kurzen Überblick zu verschiedenen oralen Ektoparasitika und den bisher dazu in Deutschland eingegangenen Meldungen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs), die das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) als zuständige Behörde für die Überwachung der Tierarzneimittel nach der Zulassung sammelt und auswertet.

Einige orale Ektoparasitika gibt es bereits seit Mitte der 1990er Jahre, deren mögliche Nebenwirkungen sind gut bekannt. Die neueren Präparate sind zum Teil erst seit wenigen Jahren bzw. Monaten auf dem Markt. Verschiedene Studien mit einer begrenzten Anzahl an Tieren

haben die Unbedenklichkeit dieser neuen Arzneimittel bei der Anwendung nachgewiesen [3,4]. Langzeiterfahrungen fehlen hier aber noch.

Orale Mittel gegen Flöhe

Die seit Jahrzehnten auf dem Markt befindlichen oralen Ektoparasitika für Hund und Katze wie Program®, Program Plus® und Capstar® sind Tierarzneimittel, die ausschließlich gegen Flöhe, nicht aber gegen Zecken wirken.

Program beinhaltet den Wirkstoff Lufenuron, Program Plus Lufenuron in Kombination mit Milbemycinoxim. Sie sind für die Flohprophylaxe sowie Program Plus zusätzlich für die Prophylaxe und Beseitigung von Herzwürmern und andere Wurmartarten zugelassen. Lufenuron gehört zu den Benzoyl-Harnstoffen und ist ein Insektenwachstumsregulator, indem es den Entwicklungszyklus der Flöhe durch Interferieren mit der Chitinsynthese unterbricht [5]. Lufenuron hat damit keine Wirkung gegen adulte Flöhe.

Zu Program und Program Plus liegen dem BVL nur eine sehr geringe Zahl an Meldungen über den Zeitraum seit Markteinführung (1995)

Hinweis

Die in dieser Rubrik aufgeführten Informationen basieren auf Spontanmeldungen von Verdachtsfällen, welche die in der veterinärmedizinischen Praxis tatsächlich auftretenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) nur zum Teil erfassen.

UAWs werden nur dann erwähnt, wenn mindestens drei unabhängige Meldungen zu einer Substanzklasse erfolgt sind. Die Auflistung hat deskriptiven Charakter und kann nur als Orientierung dienen. Rückschlüsse auf Inzidenzen (Verhältnis der UAWs zur Zahl der Behandlungen) sind, basierend auf dem Spontanmeldesystem, nicht möglich.

Es sei darauf hingewiesen, dass es bei einer häufigen Anwendung auch zu einer häufigeren Meldung von UAWs kommen kann.

vor. Für Program sind insgesamt 13 auswertbare Meldungen (zwei schwerwiegende und elf nicht schwerwiegende) eingegangen, für Program Plus drei UAW-Meldungen (zwei schwerwiegende und eine nicht schwerwiegende). Bei allen Meldungen überwiegen die gastrointestinalen Symptome, zwei Meldungen gaben eine ungenügende Wirksamkeit gegenüber Flöhen an.

Capstar enthält Nitenpyram, einen Wirkstoff aus der Gruppe der Neonicotinoide, der an insektenspezifische nikotinerge Acetylcholinrezeptoren bindet und diese blockiert. Der Wirkstoff tötet laut Studien 100 Prozent aller erwachsenen Flöhe innerhalb seiner Wirkdauer von 24 Stunden ab [6]. Zu Capstar hat das BVL seit Markteinführung 2002 zehn UAW-Meldungen bekommen, wovon drei als schwerwiegend und sieben als nicht schwerwiegend eingestuft wurden. Die Meldungen betrafen sehr gemischte klinische Symptome wie Vomitus, Lethargie, Anämie und neurologische Anzeichen, wobei aber keines gehäuft auftrat.

Comfortis® und Trifexis® sind neue, seit 2011 bzw. 2013 zugelassene orale Präparate gegen Flöhe mit dem Wirkstoff Spinosad bzw. mit der Wirkstoffkombination Spinosad/Milbemycinoxim. Der Wirkstoff Spinosad aus diesen Produkten besteht aus Spinosyn A und Spinosyn D und wird aus dem Aktinomyzeten *Saccharopolyspora spinosa* gewonnen. Spinosyne zählen zu den tetrazyklischen Makroliden. Die insektizide Wirkung wird v. a. durch die Aktivierung des nikotineren Acetylcholinrezeptors (nAChR) hervorgerufen und stellt damit einen anderen Wirkmechanismus als bei bereits bekannten Insektiziden dar [7]. Spinosad tötet adulte Flöhe beim Hund innerhalb von 4 Stunden, bei der Katze innerhalb von 24 Stunden ab und wirkt bis zu 4 Wochen. Spinosad hat keinen Repellens-Effekt, da es die Parasiten erst nach

Beginn der Nahrungsaufnahme am Wirt abtötet. Im Präparat Trifexis wird der Wirkstoff noch mit dem bereits bekannten Endoparasitikum Milbemycinoxim kombiniert und wirkt damit auch gegen Herzwürmer und verschiedene andere Wurmart.

Seit Markteinführung von Trifexis Ende 2013 liegen dem BVL noch keine deutschen Meldungen von UAWs vor. Für Comfortis sind in Deutschland seit 2011 insgesamt 29 Meldungen eingegangen, davon 23 schwerwiegende und sechs nicht schwerwiegende UAW-Meldungen. Andere europäische Mitgliedsstaaten und Drittländer, darunter v. a. USA, berichten bei beiden Präparaten dagegen von deutlich mehr UAW-Fällen. Sowohl bei den deutschen als auch bei den internationalen Meldungen handelte es sich vorwiegend um neurologische oder gastrointestinale Nebenwirkungen, welche bereits in der Gebrauchsinformation als häufig (gastrointestinal) bzw. gelegentlich oder selten (neurologisch) beschrieben sind. Bei vier der deutschen Fälle mit neurologischen Symptomen bis hin zu Blindheit wurde zusätzlich zu Spinosad noch Ivermectin eingesetzt. Zu dieser Kombination gibt es bereits einen Warnhinweis in der Gebrauchsinformation. Beide Wirkstoffe binden an das Transporterprotein P-Glycoprotein, welches eine wichtige Rolle bei der Überwindung der Blut-Hirn-Schranke spielt. Die Interaktion zwischen diesen beiden Wirkstoffen ist zurzeit Gegenstand der Forschung [8,9]. In der Gebrauchsinformation von Trifexis und Comfortis wird entsprechend zur Vorsicht bei der Anwendung bei Tieren mit bekannter Epilepsie geraten.

Orale Mittel gegen Flöhe und Zecken

Seit Anfang des Jahres 2014 sind für den Hund mit NexGard® und Bravecto® zwei Präparate der neuen Wirkstoffgruppe Isoxazoline auf

dem Markt. Diese wirken laut Gebrauchsinformation zwischen 4 Wochen (NexGard) und 12 Wochen (Bravecto) gegen adulte Flöhe und Zecken. Die Präparate der Wirkstoffgruppe Isoxazoline haben insektizide und akarizide Wirkung. Diese beruht auf der Blockierung von GABA- und L-Glutamat-gesteuerten Chloridionenkanälen, was zum Tod der Insekten oder Spinnentiere führt [10]. Sie haben wie alle oralen Ektoparasitika keine Repellenswirkung. Innerhalb von 24 Stunden nach Eingabe des Medikaments sollen bis zu 100 Prozent aller Zecken abgetötet sein, 89,6 Prozent davon bereits nach 4 Stunden (Gebrauchsinformation).

Beim BVL sind bisher 34 UAW-Meldungen zu Bravecto eingegangen sowie drei Meldungen zu NexGard. Davon waren insgesamt 30 Meldungen (29 Bravecto/eine NexGard) als schwerwiegend und insgesamt sieben (fünf Bravecto/zwei NexGard) als nicht schwerwiegend eingestuft worden. Diese Meldungen betreffen zum Teil bereits in der Gebrauchsinformation von Bravecto aufgeführte Symptome wie Durchfall und Erbrechen. Vereinzelt wurden noch nicht beschriebene unerwünschte Wirkungen wie Pruritus, dermatologische Symptome und neurologische Erscheinungen, dabei v. a. epileptiforme Anfälle, gemeldet. Die Anfälle sind überwiegend bei Hunden mit Epilepsie in der Anamnese aufgetreten. Europaweit sowie aus Drittländern sind über die UAW-Datenbank der European Medicine Agency (Eudravigilance) ähnliche Meldungen zu neurologischen Symptomen zu finden.

In der deutschen Gebrauchsinformation von NexGard ist im Abschnitt „Nebenwirkungen“ seit der Zulassung der Text „Keine bekannt“ angegeben, in den USA ist im gleichen Abschnitt dagegen der Hinweis „use with caution in dogs with history of seizures“ eingefügt („Vorsicht

bei der Anwendung bei Tieren mit Epilepsie in der Vorgeschichte“).

Fazit

Die neuen oralen Ektoparasitika haben für den Tierhalter Vorteile, da es nach erfolgreicher Eingabe keine Beeinflussung durch andere, äußerlich anwendbare Präparate mehr gibt und ein Kontakt mit dem Insektizid für den Besitzer auch bei engerem Umgang mit dem behandelten Tier nicht mehr möglich ist. Die lange Wirkdauer z. B. bei Bravecto kann die Mitwirkung des Tierbesitzers (Compliance) bei der regelmäßige Floh- und Zeckenbehandlung verbessern, da die Behandlungshäufigkeit stark gesenkt werden kann.

Während die seit Jahren zugelassenen Tierarzneimittel in der Langzeitanwendung aufgrund der Pharmakovigilanzdaten als relativ sicher einzustufen sind, ist mit den bislang vorliegenden Daten für die neueren Tierarzneimittel (Comfortis, Trifexis, NexGard, Bravecto) noch keine Aussage zu machen. Zu fast allen Mitteln gab es in Deutschland häufiger UAW-Meldungen mit neurologischen Symptomen, ein Trend, der durch Meldungen aus europäischen Mitgliedsstaaten und anderen Drittländern bestätigt wird.

Neurologische Symptome nach Anwendung von Ektoparasitika werden auch bei anderen Anwendungsformen wie Spot-on-Formulierungen und Halsbändern gemeldet und sind mit der pharmakologischen Wirkung der Antiparasitika zu erklären. Nahezu alle Präparate, mit Ausnahme des Lufenurons, nehmen Einfluss auf Neurotransmitter und damit auf die Signalweiterleitung im Bereich der Neuronen

bei Parasiten. Das kann in Einzelfällen auch bei sehr sensiblen Wirtstieren zu Reaktionen führen [11].

Ob sich die Beobachtungen bei den neuen oralen Tierarzneimitteln zur Prophylaxe und Therapie von Ektoparasiten in der Langzeitanwendung bestätigen, wird die weitere Überwachung dieser Präparate zeigen. Bei der Einschätzung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses der einzelnen Präparate muss auch beachtet werden, dass unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei neu zugelassenen Medikamenten deutlich häufiger gemeldet werden als bei alt bekannten Präparaten. Für eine umfassende Bewertung ist daher die Meldung aller unerwünschten Arzneimittelwirkungen – auch von seit Langem zugelassenen Tierarzneimitteln sowie von bereits bekannten und in der Gebrauchsinformation erwähnten Nebenwirkungen – an das BVL durch die Tierärzte unerlässlich.

Anschrift der Autorin: Dr. Gwenda Pirk, Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), Abteilung Tierarzneimittel, Ref. 304/ Postmarketing, Mauerstr. 39–42, 10117 Berlin, Referat304@bvl.bund.de

Literatur:

- [1] Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, Jackson HA, Mueller RS, Nuttall T, Prélard P (2010): Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. *Vet Dermatol* 21(3): 233–48.
- [2] Seixas G, Taboada P (2012): Morphea-like lesion following topical endectocide application in a cat. *Vet Dermatol* 23(3): 244–e50.

- [3] Drag M, Saik J, Harriman J, Larsen D (2014): Safety evaluation of orally administered afoxolaner in 8-week-old dogs. *Vet Parasitol* 201(3–4): 198–203.
- [4] Walther FM, Paul AJ, Allan MJ, Roepke RK, Nuernberger MC (2014): Safety of fluralaner, a novel systemic antiparasitic drug, in MDR1(–/–) Collies after oral administration. *Parasit Vectors* 7: 86.
- [5] Dean SR, Meola RW, Meola SM, Sittertz-Bhatkar H, Schenker R (1998): Mode of action of lufenuron on larval cat fleas (Siphonaptera: Pulicidae). *J Med Entomol* 35(5): 720–4.
- [6] Rust MK, Waggoner MM, Hinkle NC, Stansfield D, Barnett S (2003): Efficacy and longevity of nitenpyram against adult cat fleas (Siphonaptera: Pulicidae). *J Med Entomol* 40(5): 678–81.
- [7] Wolken S, Franc M, Bouhsira E, Wiseman S, Hayes B, Schmitzler B, Jacobs DE (2012): Evaluation of spinosad for the oral treatment and control of flea infestations on dogs in Europe. *Vet Rec* 170(4): 99.
- [8] Schrick JA (2014) Spinosad is a potent inhibitor of canine P-glycoprotein. *Vet J* 200(1): 195–6.
- [9] Dunn ST, Hedges L, Sampson KE, Lai Y, Mahabir S, Balogh L, Locusion CW (2011): Pharmacokinetic interaction of the antiparasitic agents ivermectin and spinosad in dogs. *Drug Metab Dispos* 39(5): 789–95.
- [10] Shoop WL, Hartline EJ, Gould BR, Waddell ME, McDowell RG, Kinney JB, Lahm GP, Long JK, Xu M, Wagerle T, Jones GS, Dietrich RF, Cordova D, Schroeder ME, Rhoades DF, Benner EA, Confalone PN (2014): Discovery and mode of action of afoxolaner, a new isoxazoline parasiticide for dogs. *Vet Parasitol* 201(3–4): 179–89.
- [11] Freeborn DL, McDaniel KL, Moser VC, Herr DW (2015): Use of electroencephalography (EEG) to assess CNS changes produced by pesticides with different modes of action: Effects of permethrin, deltamethrin, fipronil, imidacloprid, carbaryl, and triadimefon. *Toxicol Appl Pharmacol* 282(2): 184–94.