

Pharmakovigilanz bei kleinen Wiederkäuern und Neuweltkameliden

Zusammenfassung der Spontanmeldungen aus den Jahren 2007 bis 2016

Die laufende und gezielte Überwachung der Sicherheit von Arzneimitteln ab dem Zeitpunkt ihrer Marktzulassung (Pharmakovigilanz) gestaltet sich gerade in Bezug auf „Minor Species“ als Herausforderung. Meldungen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind in der Regel rar und ermöglichen nur sehr begrenzt Rückschlüsse auf tierartspezifische Besonderheiten bei der Sicherheit von Arzneimitteln.

Für die Beurteilung des Risikos bei der Anwendung eines Tierarzneimittels werden neben den bekannten pharmakologischen und toxikologischen Eigenschaften insbesondere die Meldungen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) einbezogen. Für kleine Wiederkäuer und Neuweltkameliden stellen sich der zuständigen Behörde, dem Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), besondere Herausforderungen.

In Deutschland werden Schafe und Ziegen sowohl zur Lebensmittel-erzeugung und Landschaftspflege, aber auch als Hobbytiere gehalten. Neuweltkameliden erfreuen sich zunehmender Beliebtheit und finden ebenfalls sowohl als Nutztiere als auch als Hobbytiere Verwendung. Obwohl zumindest Schafe und Ziegen eine nicht unbedeutende Rolle in der landwirtschaftlichen Nutztierhaltung und Hobbyhaltung einnehmen, bieten sie im Vergleich zu Rindern, Schweinen und Pferden, aber auch zu Hunden und Katzen jedoch keinen relevanten Absatzmarkt für Tierarzneimittel. Daher werden diese Tierarten in Bezug auf die Therapiemöglichkeiten als „Minor Species“ bezeichnet. Auch wenn die Anzahl der zugelassenen Tierarzneimittel für Schafe (450 Präparate) und Ziegen (336 Präparate) auf den ersten Blick vielleicht nicht sehr niedrig erscheint (Stand: November 2017), so stellt v. a. die Bandbreite der Therapieoptionen ein Problem dar: Beim Schaf erstrecken sich die durch die Präparate abgedeckten Indikationsgruppen hauptsächlich auf Antiparasitika, Antiinfektiva, Infusionslösungen sowie Vitamin- und Mineralstoffpräparate (ca. 85 Prozent). Bei den Ziegen nehmen zusätzlich die Dermatika einen nicht unerheblichen Anteil ein. Wie in **Tabelle 1** dargestellt, ist jedoch auch bei den zugelassenen Präparaten mit antimikrobiellen Wirkstoffen die Wirk-



© Susanne Platt

Lamas – hier ein Exemplar in den peruanischen Anden – erfreuen sich in Deutschland einer steigenden Beliebtheit.

stoffauswahl mit 24 (Schaf) bzw. 16 (Ziege) Hauptvertretern im Vergleich allen zugelassenen Tierarzneimitteln (über 70 Hauptvertreter) bei den „Minor Species“ sehr gering. Für Neuweltkameliden sind in Deutschland zurzeit **keine** Tierarzneimittel zugelassen (Stand November 2017).

Eine Besonderheit bei der Analyse von UAW-Meldungen bei „Minor Species“ liegt somit in dem Umstand, dass diese Tierarten häufig mit nicht für sie zugelassenen Präparaten behandelt werden und im Rahmen des Therapienotstands gemäß des Arzneimittelgesetzes § 56a vom Tierarzt umgewidmete Arzneimittel erhalten.

UAW-Meldungen

Im Vergleich zu den „Major Species“ sind zu kleinen Wiederkäuern und Neuweltkameliden nur wenige UAW-Meldungen in der nationalen Pharmakovigilanzdatenbank registriert (**Abb. 1**). Es ist darauf hinzuweisen, dass sich die hier gezeigten Angaben nur auf Tierarzneimittel (keine Impfstoffe) beziehen.

Laut Statistischem Bundesamt waren im November 2016 9700 landwirtschaftliche Betriebe mit rund 1 574 300 Schafen in Deutschland gemeldet [1]. Schätzungen des Statistischen Bundesamts Wiesbaden besagen, dass hierzulande im Jahr 2010 etwa 150 000 Ziegen in ca. 11 200 Betrieben gehalten wurden. Für Neuweltkameliden sind keine verlässlichen Zahlen bekannt. Unter der Annahme, dass die Tiere zumindest vorbeugend regelmäßig behandelt werden (z. B. mit Antiparasitika), erscheint die Anzahl der UAW-Meldungen zu kleinen Wiederkäuern verhältnismäßig niedrig. Die Anzahl der eingehenden UAW-Meldungen hängt von zahlreichen Faktoren ab: Neben der Anzahl behandelter Tiere sind die Empfindlichkeiten der jeweiligen Tierarten für verschiedene Wirkstoffe, aber auch die Haltungsform der Tiere und damit die Möglichkeit des Erkennens von Symptomen sowie das Meldeverhalten der Halter

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. Auch ein Vergleich zwischen bestimmten Wirkstoffen oder Präparaten in Bezug auf ihre Verträglichkeit, Sicherheit oder Wirksamkeit ist auf Basis dieser Meldungen nicht vertretbar. Es sei darauf hingewiesen, dass es bei einer häufigen Anwendung auch zu einer häufigeren Meldung von UAWs kommen kann.

Wirkstoffe	Schaf	Ziegen
Amoxicillin	✓	✓
Ampicillin	✓	✗
Benzylpenicillin	✓	✓
Chlortetracyclin	✓	✓
Cloxacillin	✓	✓
Colistin	✓	✓
Enrofloxacin	✓	✗
Erythromicin	✓	✓
Florfenicol	✓	✓
Formosulfathiazol	✓	✓
Gamithromycin	✓	✓
Kanamycin	✓	✓
Neomycin	✓	✓
Oxacillin	✓	✗
Oxytetracyclin	✓	✓
Sulfadiazin	✓	✗
Sulfadimidin	✓	✓
Sulfadoxin	✓	✗
Sulfamethoxyipyridazin	✓	✓
Thiamfenicol	✓	✗
Tilmicosin	✓	✓
Trimethoprim	✓	✗
Tulathromycin	✓	✓
Tylosin	✓	✗

Tab. 1: Zusammenstellung der Hauptvertreter antimikrobieller Wirkstoffe in für Schafe sowie für Ziegen zugelassenen Tierarzneimitteln (Stand: November 2017)

(unterschiedliche Motivationslagen) von Bedeutung. Letzte Faktoren implizieren, dass aufgetretene UAWs u. U. nicht gemeldet werden und ein „Underreporting“ (Untererfassung) vorliegt. Dies könnte bei den hier betrachteten „Minor Species“ zutreffen. Den Anwendern könnte nicht ausreichend bekannt sein, dass auch Informationen zu UAWs nach Umwidmung für die Behörden sehr wichtig sind, um das Risiko von Tierarzneimitteln abzuschätzen und gegebenenfalls regulatorische Maßnahmen einleiten zu können (z. B. Warnhinweise in die Fachinformationen der Produkte aufzunehmen).

In dem ausgewerteten Zeitraum blieb die Zahl der Meldungen zu kleinen Wiederkäuern und Neuweltkameliden relativ konstant, einzig im Jahr 2012 kam es zu einem Anstieg der UAW-Meldungen bei der Tierart Ziege (Abb. 1). 15 der 19 UAW-Meldungen gingen aus einer Studie im Rahmen einer Dissertation hervor [2]. Im Zuge von Untersuchungen in 132 Betrieben berichteten 23 Betriebsleiter von vermuteten UAWs nach der Entwurmung ihrer Tiere. Die Symptome umfassten Durchfälle innerhalb von 1 bis 2 Tagen nach den Behandlungen, veränderte Gangbilder, veränderte Körperhaltungen, Apathie, Hecheln sowie Schwellungen und/oder Juckreiz an der Injektionsstelle nach parenteralen Applikationen. In zwei Fällen wurde über Haarausfall nach einer Aufgussbehandlung berichtet. Ein Betriebsleiter berichtete, er habe beobachtet, dass seine Tiere nach kombinierter Behandlung mit Levamisol und Diclazuril häufig mit Krämpfen reagierten.

Im Jahr 2012 gingen die meisten UAW-Meldungen zu Ziegen demnach nicht aus Eigeninitiative ein, denn erst auf Nachfragen berichteten die Betriebsleiter von für sie typischen UAWs und Erfahrungen mit Tierarzneimitteln. Da alle in diese Ereignisse involvierten Arzneimittel nicht für die Tierart Ziege zugelassen waren, ist zu vermuten, dass den Betriebsleitern die Notwendigkeit der Meldung von aufgetretenen Symptomen nicht bewusst war. Auch war vielleicht nicht bekannt, dass beobachtete Wechselwirkungen ebenfalls gemeldet werden sollten, da diese wichtige Informationen zur Risikobewertung eines Tierarzneimittels liefern. Zudem offenbart die Analyse der UAW-Meldungen zu Ziegen aus dem Jahr 2012 ein weiteres Problem: Durch die geringe Anzahl von Meldungen bei „Minor Species“ fällt ein verändertes Meldeverhalten Einzelner viel stärker ins Gewicht. Die Aussagekraft bezüglich der Relevanz von Schwankungen in der Anzahl der UAW-Meldungen ist daher bei so geringen Fallzahlen stark eingeschränkt.

Im Gegensatz zu Meldungen bei Hobbytieren verbergen sich hinter den UAW-Meldungen von Nutztieren häufig größere Tierzahlen (Abb. 2), da die Ereignisse meist im Rahmen von Bestandsbehandlungen beobachtet werden. Von den hier vorgestellten Tierarten trifft dies insbesondere auf die Schafe zu, da diese in der Regel in größeren Herden gehalten werden. Die dem BVL vorliegenden UAW-Meldungen zu Ziegen beziehen sich meist auf nur sehr wenige oder einzelne Tiere, was darauf zurückzuführen ist, dass Ziegen eher als Hobbytiere in kleinen Gruppen gehalten werden. Hieraus wird deutlich, dass die UAW-Meldungen gerade im Nutztierbereich nicht eindeutig mit den Zahlen betroffener Tiere korrelieren. Die Anzahl eingegangener Meldungen gibt daher nur geringen Aufschluss über die Aussagekraft der UAW-Ereignisse und die Inzidenz einer UAW.

Seit 2007 gab es zu Neuweltkameliden (hier: Alpakas) lediglich zwei UAW-Meldungen. Im Jahre 2011 wurden drei Alpakas mit Imdocarb (Importprodukt) gegen Anaplasmose behandelt. Alle Tiere zeigten 5 Stunden nach der Behandlung schwere neurologische Symptome. Zwei Tiere erholten sich nach Behandlung innerhalb weniger Tage, ein Alpaka musste aufgrund des schlechten Allgemeinzustands euthanasiert werden. Die beobachteten neurologischen Symptome passen zum pharmakologisch/toxikologischen Profil des Wirkstoffs. Der zeitliche Verlauf und eine vermutete Überdosierung deuten auf eine wahrscheinliche Kausalität zwischen der Applikation des Arzneimittels und dem Auftreten der Symptome hin. Die zweite UAW-Meldung bezog sich auf acht Alpakas, die mit einem Doramectin-haltigen Aufgusspräparat für Rinder behandelt wurden. Zwei Tiere zeigten ca. 24 Stunden nach der Behandlung Ataxien der Vordergliedmaßen. Nach einer Kortisonbehandlung verbesserte sich der Zustand der Tiere. Die Informationen dieses Fallberichts reichten nicht aus, um eine Kausalitätsbewertung durchzuführen.

Die eingegangenen UAW-Meldungen zu den Neuweltkameliden verdeutlichen, dass bei Tierarten mit derart geringer Verbreitung in Deutschland, die Erfassung aussagekräftiger Daten bezüglich tierartspezifischer Risiken bei der Anwendung von Arzneimitteln kaum möglich ist.

UAWs nach Wirkstoffkategorien

Um die UAWs nach Wirkstoffkategorien aufzuschlüsseln, wurde der ATCvet-Code der Tierarzneimittel verwendet (Abb. 3). Die ATC-Klassifizierung teilt die pharmazeutischen Wirkstoffe gemäß der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in anatomische, therapeutische und chemische Gruppen ein.

Im Zeitraum von 2007 bis Ende 2016 sind Antiparasitika (74 Prozent) die mit Abstand am häufigsten involvierte Wirkstoffkategorie bei den UAW-Meldungen zu kleinen Wiederkäuern und Neuweltkameliden. Dies ist auch in der Gesamtstatistik aller Spontanmeldungen (alle Tierarten) der Fall, jedoch mit einem weit geringeren prozentualen Anteil (ca. 30–40 Prozent) als bei kleinen Wiederkäuern und Neuweltkameliden. Prinzipiell ist davon auszugehen, dass Antiparasitika bei allen Tierarten routinemäßig im großen Umfang eingesetzt werden. Da im Nutztierbereich meist ganze Bestände gleichzeitig behandelt werden, sind zudem

auftretende UAWs auffälliger und wirtschaftlich folgenschwerer. Für Schafe finden sich in dieser Wirkstoffkategorie zahlreiche zugelassene Tierarzneimittel (s. o.), sodass für deren Anwendung vermutlich häufig keine Umwidmung erforderlich ist. Dies könnte das Meldeverhalten zugunsten dieser Wirkstoffgruppe beeinflussen.

An zweiter Stelle stehen in dieser Statistik die systemischen Antiinfektiva (12 Prozent). Wie bereits dargelegt, sind auch für diese Wirkstoffgruppe einige Tierarzneimittel für Schafe und Ziegen zugelassen (s. o.). Des Weiteren ist zu vermuten, dass sie aufgrund ihrer mannigfaltigen Indikationen häufig eingesetzt werden.

Durch die geringen Fallzahlen ist es statistisch nur schwer möglich, Risiken bestimmter Wirkstoffgruppen zu identifizieren.

Fazit

UAWs zu den „Minor Species“ kleine Wiederkäuer und Neuweltkameliden sind in den vergangenen Jahren in nur sehr geringer Zahl gemeldet worden. Dies hat zur Konsequenz, dass die vorhandenen Daten sehr vulnerabel für Schwankungen unterschiedlicher Ursache sind und nur eingeschränkt Rückschlüsse auf die Sicherheit verwendeter (Tier-)Arzneimittel bei diesen Tierarten zulassen. Auch wenn die Haltungszahlen von Schafen und Ziegen in Deutschland deutlich geringer sind als die anderer Nutztierarten, erscheint die Anzahl der Meldungen auffallend gering. Ein möglicher Grund könnte in einem zurückhaltenden Meldeverhalten liegen, da für diese Tierarten viele Arzneimittel umgewidmet werden und somit häufig nicht für diese Tierarten zugelassene Präparate angewendet werden.

Um die Sicherheit zugelassener Tierarzneimittel zu erhöhen, sollten Tierärzte und Tierhalter auf die geschilderte Problematik bei den „Minor Species“ verstärkt hingewiesen werden. Auch beobachtete UAWs nach dem Einsatz umgewidmeter (Tier-)Arzneimittel beinhalten wichtige Informationen für die Behörden und sind damit für die Risikobewertung von Arzneimitteln unverzichtbar.

Dr. Katrin Kirsch,
Bundesamt für Verbraucherschutz und
Lebensmittelsicherheit

Literatur

- [1] Statistisches Bundesamt (2016): Land- und Forstwirtschaft, Fischerei, Viehbestand und tierische Erzeugung, www.destatis.de.
- [2] Düvel S (2015): Untersuchung zum Vorkommen von Endoparasiten und zur Verbreitung anthelminthika-resistenter Strongylidenpopulationen in deutschen Ziegenherden, Dissertation Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen.

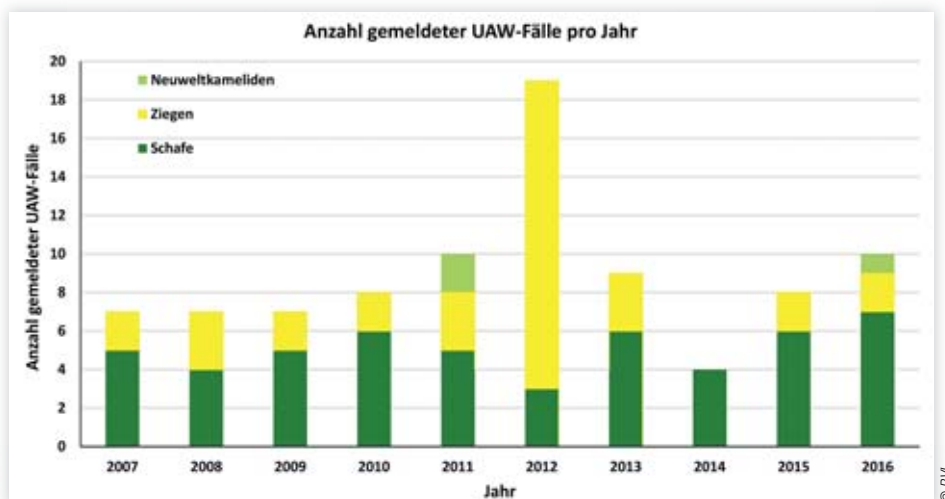


Abb. 1: Anzahl der zu kleinen Wiederkäuern und Neuweltkameliden in den Jahren 2007–2016 gemeldeten UAW-Fälle, aufgeschlüsselt nach Tierarten.

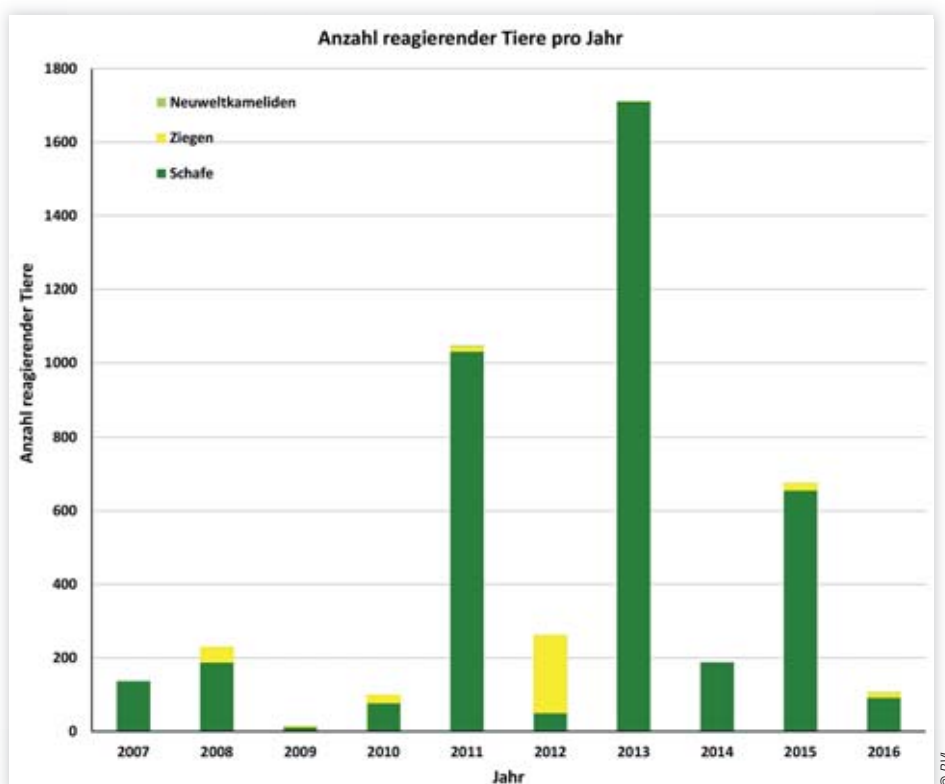


Abb. 2: Anzahl gemeldeter reagierender kleiner Wiederkäuer und Neuweltkameliden in den Jahren 2007–2016, aufgeschlüsselt nach Tierarten.

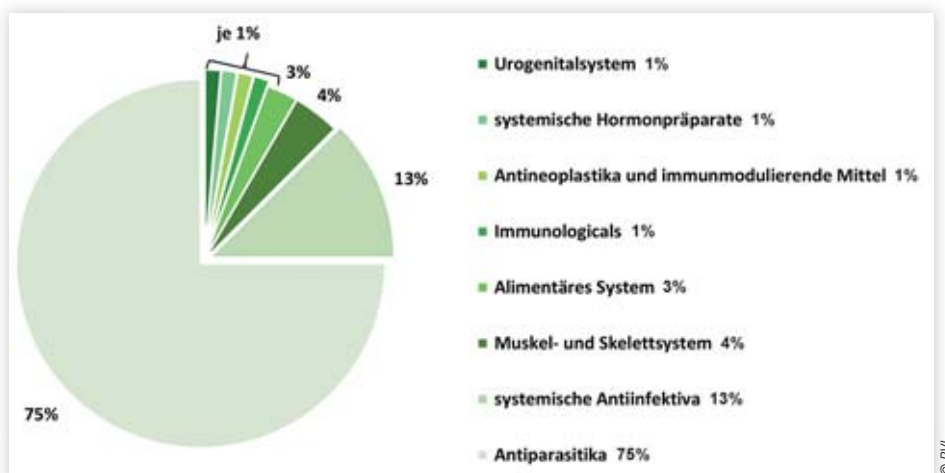


Abb. 3: Prozentuale Aufteilung der gemeldeten UAWs nach ATCvet-Code bei 79 Spontanmeldungen (kleine Wiederkäuer und Neuweltkameliden, 2007–2016).

Informationen in Kürze

Studie: Häufig schwere Nebenwirkungen durch Kombination von Toceranib und Lomustin bei der Behandlung von Mastzelltumoren

Die Kombination der Wirkstoffe Toceranib und Lomustin zur Therapie inoperabler Mastzelltumoren führte laut einer aktuellen Studie bei allen behandelten Hunden zu schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Beide Chemotherapeutika werden sonst als Monotherapie mit einer objektiven Ansprechrate von bis zu 42 Prozent bei der Behandlung von Mastzelltumoren eingesetzt. Ziel der prospektiven Studie war es, das progressionsfreie Überleben, das Toxizitätsprofil sowie die objektive Ansprechrate einer Kombinationstherapie aus Toceranib, Lomustin und Prednisolon zu ermitteln. Einbezogen wurden zehn Hunde mit inoperablen, rezidivierenden und/oder metastasenbildenden Grad-II/III-Mastzelltumoren. Aufgrund dosislimitierender Toxizitäten musste bei allen Tieren mindestens einmal die Dosis reduziert bzw. die Behandlung verschoben werden. Häufigster Grund war eine hochgradige Neutropenie (je ein- bis viermal bei neun Hunden). Zwei Hunde entwickelten Pyrexie, fünf Hunde schwere gastrointestinale Symptome mit Nausea, Emesis und Diarrhoe; ein Hund erlitt eine akute Pankreatitis. Der Tod von insgesamt drei Tieren wurde einer behandlungsbedingten Toxizität zugeschrieben. Die Ansprechrate lag mit kompletter Remission ($n = 3$) und partieller Remission ($n = 2$) bei 50 Prozent, das progressionsfreie Überleben betrug im Median 86 Tage.

Trotz der relativ guten Ansprechrate war die Kombinationstherapie mit einer signifikanten Toxizität verbunden, die bei 30 Prozent der behandelten Tiere zum Tod führte. Eine Anpassung des Behandlungsprotokolls zur Optimierung der Toleranz ist somit für den Einsatz dieser Kombinationstherapie noch notwendig.

Quelle: Bavcar S et al. (2017): Combination toceranib and lomustine shows frequent high grade toxicities when used for treatment of non-resectable or recurrent mast cell tumours in dogs: A European multicentre study, Veterinary Journal 224: 1–6.

Fallbericht: Reversibler Hypoadrenokortizismus nach Behandlung mit Delmadinonacetat

Die Behandlung von Rüden mit Delmadinonacetat (DA – Tardastrex®) kann zu einem klinisch manifesten Hypoadrenokortizismus führen, wie ein Fallbericht aus dem Schweizer Archiv für Tierheilkunde beschreibt. Ein 2 Jahre alter unkastrierter Rüde war wegen benigner Prostatahyperplasie einmalig subkutan mit einem DA-enthaltenden Depotpräparat behandelt worden. Nach 4 Tagen zeigte der Patient gastrointestinale Symptome wie Inappetenz, Erbrechen und Durchfall, die sich weder nach Therapie mit Butylscopolamin und Metamizol noch unter Eliminationsdiät signifikant verbesserten. Das Tier wurde 4 Wochen nach der DA-Behandlung mit einem Gewichtsverlust von 4 kg und einer ausgeprägten Mattigkeit und Leistungsintoleranz erneut einem Tierarzt vorgestellt. Bildgebende Untersuchungen, Hämatologie, klinische Chemie und eine Kotuntersuchung blieben ohne klinisch relevante Befunde. Die Durchführung eines ACTH-Stimulationstests ergab dann aufgrund niedriger Cortisolwerte und unter Berücksichtigung der Vorgeschichte die Diagnose iatrogenen sekundären Hypoadrenokortizismus.

DA ist ein synthetisches, langwirksames Progesteronderivat mit progestagener, antiandrogener und schwach glukokortikoider Wirkung. Letzte

tere kann zu einem negativen Feedback auf die Hypophyse führen. Eine Unterdrückung der ACTH-Sekretion und damit eine verminderte Glukokortikoidproduktion in den Nebennieren sind die Folge. Nach Erhalt des Ergebnisses wurde der Rüde 8 Wochen mit 0,15 mg/kg/d Prednisolon therapiert. Sein Zustand verbesserte sich umgehend. Über weitere 2 Wochen wurde die Medikation ausgeschlichen. Ein erneuter ACTH-Stimulationstest 5 Wochen nach Absetzen aller Medikamente zeigte eine komplette Rekonvaleszenz der Nebennierenfunktion. Um eine wiederholte Prostatahyperplasie zu vermeiden, entschlossen sich die Besitzer für eine zeitnahe chirurgische Kastration des Rüden.

Quelle: Kepker K, Güssow A, Neiger R (2016): Transienter, sekundärer Hypoadrenokortizismus nach Behandlung mit Delmadinonacetat (Tardastrex®) bei einem zwei Jahre alten Rüden. Schweizer Archiv für Tierheilkunde 158 (3): 193–7.

Hautreaktionen nach Imepitoin – ein Fallbericht

Das bei Hunden zur Behandlung von Epilepsie oft eingesetzte Imepitoin kann kutane unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) auslösen, wie Royaux et al. in einem Fallbericht schildern. Ein 4 Jahre alter Jack Russel Terrier wurde wegen idiopathischer Epilepsie mit Imepitoin behandelt. Initial wurde eine Dosis von 20 mg/kg BID* verabreicht. Wegen schlecht kontrollierter Anfälle wurde die Dosis nach 5 Monaten auf 30 mg/kg BID erhöht. Nach weiteren 10 Tagen wurde der Patient wegen seit einer Woche bestehender progressiver Hautveränderungen erneut einem Tierarzt vorgestellt. Bei der dermatologischen Untersuchung waren Erytheme und Exfoliationen an den mukokutanen Übergängen der Lippen und des Philtrums sowie an Ohren, Achseln und dem ventralen Abdomen auffällig. Ferner waren kleine Erosionen und Depigmentierungen an der oralen Mukosa und den Lefzen sichtbar. Trotz Therapie mit Meloxicam und Amoxicillin/Clavulansäure verschlimmerten sich die Symptome zusehends. Das histopathologische Erscheinungsbild eines Hautbiopsats ähnelte dem eines kutanen Lupus erythematoses und bekräftigte somit eine lupoide Medikamentenreaktion. Imepitoin wurde abgesetzt und durch Phenobarbital (2 mg/kg BID) ersetzt. Zusätzlich wurde Prednisolon in einer Dosierung von 0,75 mg/kg SID verabreicht. In den darauffolgenden Wochen verbesserten sich die Hautsymptome. Prednisolon konnte nach 4 Wochen komplett abgesetzt werden. Neurologisch blieb der Hund unauffällig.

Auch für Antiepileptika mit den Wirkstoffen Phenobarbital, Primidon und Kaliumbromid sind UAWs der Haut beschrieben. Das makroskopische Erscheinungsbild von kutanen UAWs kann einer Vielzahl von Hauterkrankungen, v. a. aber Autoimmunerkrankungen und immunmedierten Erkrankungen ähneln. Die Dauer der vorausgehenden Anwendung kann von einmaliger bis hin zu jahrelanger Anwendung variieren. Bessern sich die Symptome, wie im vorliegenden Fall, rasch nach Absetzen des Medikaments und bleibt ein Rezidiv auch nach Ende der Prednisolonthherapie aus, ist eine Kausalität wahrscheinlich. Auf eine Reprovokation durch erneute Medikamentengabe wird aus ethischen Gründen meist verzichtet.

+ bis in die = zweimal täglich

Quelle: Royaux E et al. (2016): Cutaneous adverse drug reaction in a dog associated with imepitoin. Veterinary Dermatology 27: 118–22, doi:10.1111/vde.12289.