

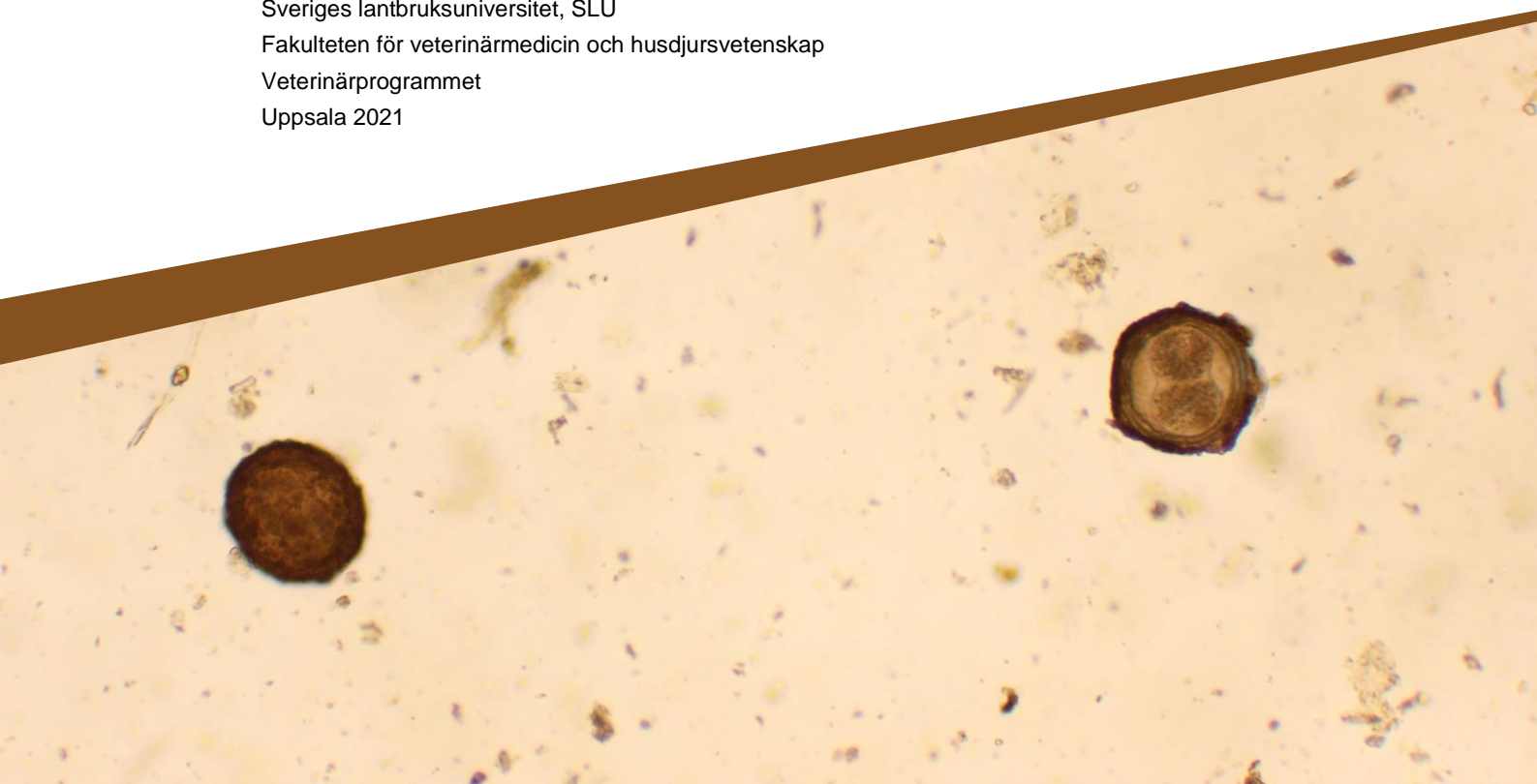


Klinisk effekt av fenbendazol hos förl med naturlig *Parascaris* *univalens*-infektion

The clinical effect of fenbendazole in foals with Parascaris univalens infection

Julia Strandberg

Självständigt arbete • 30 hp
Sveriges lantbruksuniversitet, SLU
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Veterinärprogrammet
Uppsala 2021



Klinisk effekt av fenbendazol hos föl med naturlig *Parascaris univalens*-infektion

The clinical effect of fenbendazole in foals with Parascaris univalens infection

Julia Strandberg

Handledare: Eva Tydén, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap
Bitr. handledare: Frida Martin, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap
Examinator: Behdad Tarbiat, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 30 hp
Nivå och fördjupning: A2E
Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin
Kurskod: EX0869
Program/utbildning: Veterinärprogrammet
Kursansvarig inst.: Institutionen för kliniska vetenskaper

Utgivningsort: Uppsala
Utgivningsår: 2021
Omslagsbild: Julia Strandberg

Nyckelord: Häst, spolmask, *Parascaris* spp., *Parascaris univalens*, avmaskning, anthelmintika, resistens, bensimidazoler, fenbendazol

Sveriges lantbruksuniversitet

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Publicering och arkivering

Godkända självständiga arbeten (examensarbeten) vid SLU publiceras elektroniskt. Som student äger du upphovsrätten till ditt arbete och behöver godkänna publiceringen. Om du kryssar i **JA**, så kommer fulltexten (pdf-filen) och metadata bli synliga och sökbara på internet. Om du kryssar i **NEJ**, kommer endast metadata och sammanfattning bli synliga och sökbara. Fulltexten kommer dock i samband med att dokumentet laddas upp arkiveras digitalt.

Om ni är fler än en person som skrivit arbetet så gäller krysset för alla författare, ni behöver alltså vara överens. Läs om SLU:s publiceringsavtal här:

<https://www.slu.se/site/bibliotek/publicera-och-analysera/registrera-och-publicera/avtal-for-publicering/>.

JA, jag/vi ger härmed min/vår tillåtelse till att föreliggande arbete publiceras enligt SLU:s avtal om överlåtelse av rätt att publicera verk.

NEJ, jag/vi ger inte min/vår tillåtelse att publicera fulltexten av föreliggande arbete. Arbetet laddas dock upp för arkivering och metadata och sammanfattning blir synliga och sökbara.

Sammanfattning

Hästens spolmask, *Parascaris* spp., är vanligt förekommande hos föl och unga hästar. En individ som infekteras kan få sjukdomstecken från luftvägarna, men även nedsatt tillväxt och bukighet kan ibland ses. Ytterligare sjukdomstecken vid kraftig infektion är mekanisk obstruktion och perforation av tunntarmen, vilket kan leda till död hos den drabbade individen. Det finns två arter av hästens spolmask och traditionellt sett har man främst talat om arten *Parascaris equorum*; studier genomförda på senare tid pekar däremot på att den andra arten, *Parascaris univalens*, verkar vara den vanligast förekommande arten.

Historiskt sett har behandling mot spolmask möjliggjorts genom användning av anthelmintika ur någon av tre grupper: makrocycliska laktoner, bensimidazoler och tetrahydropyrimidiner. Under de senaste åren har dock en resistensproblematik noterats i på flera håll i världen; främst är det makrocycliska laktoner som omfattas av resistensproblematiken, men även gällande tetrahydropyrimider har studier rapporterat om en försämrad behandlingseffekt; därför är bensimidazoler ett förstahandsval vid behandling av spolmaskinfektion.

På ett svenskt stuteri har man på senare tid upplevt en försämrad behandlingseffekt av fenbendazol, en bensimidazol. Syftet med den här studien var att sammanställa historisk behandlingseffekt, undersöka den kliniska effekten av fenbendazol, samt undersöka om det föreligger ett samband mellan spolmaskinfektion och nedsatt tillväxt hos föl på detta stuteri. Det medverkande stuteriet tar rutinmässiga individuella träckprover var fjärde vecka, och föl som urskiljer ≥ 100 EPG spolmask avmaskas med fenbendazol. Stuteriet är uppdelat på två gårdar, gård A och gård B, vilka båda deltagit i studien. Den historiska analysen utfördes på stuteriets data över träckprovresultat och behandlingar (år 2016-2020). Stuteriet delade även med sig av viktdata från de i studien medverkande fölen, vilket möjliggjorde analys av samband mellan infektion och vikt.

Analys av historiska data visade att antal behandlingar per individ har ökat från 2016 till 2020, liksom den procentuella andelen av administrerade behandlingar som ej haft fullgod effekt (det vill säga inte minskat äggurskiljningen hos den behandlade individen till 0 EPG vid uppföljande träckprov ett par veckor senare). Prevalensen av spolmaskinfektion har samtliga år (2016-2020) varit >90 %, och det genomsnittliga smittrycket har under nämnda år varit jämnt. Under år 2020 analyserades den kliniska effekten av fenbendazol med ett faecal egg count reduction test. Resultatet visade resistens mot fenbendazol på gård A, men endast misstänkt resistens mot läkemedlet på gård B. En del föl hade vid behandlingstillfället även en blodmaskinfektion och behandlades därför också med ivermektin. Behandling med fenbendazol i kombination med ivermektin hade bättre effekt mot spolmask än behandling med enbart fenbendazol på gård A. Analysen av viktdata visade en trend för lägre procentuell viktuppgång för föl med högt medel-EPG, men den var inte signifikant.

Den här studien är den första i Europa att visa resistens mot fenbendazol hos hästens spolmask. Resultatet är mycket oroväckande, då det redan finns konstaterad resistens mot makrocycliska laktoner och tetrahydropyrimidiner. Det hade varit av intresse att undersöka den kliniska effekten av fenbendazol vid fler stuterier i Sverige för att ytterligare kartlägga resistensläget.

Nyckelord: häst, spolmask, *Parascaris* spp., *Parascaris univalens*, avmaskning, anthelmintika, resistens, bensimidazoler, fenbendazol

Abstract

Equine ascarids, *Parascaris* spp. are common parasites in young horses. Infection can provoke symptoms from the airways, as well as poor growth and pot-bellied appearance. Heavy infection can also cause obstruction and subsequent perforation of the small intestines, which increases the mortality. Two equine ascarid species exist, of which *Parascaris equorum* is the one that has been referred to as the most common species; however, latest studies have showed that in fact the other species, *Parascaris univalens*, is probably more commonly occurring.

Conventionally, deworming with macrocyclic lactones, benzimidazoles and tetrahydropyrimidines has been able to eliminate the parasite from the affected horse. However, during the last couple of years, problems regarding resistance have arisen. The resistance has been observed mainly against the macrocyclic lactones and tetrahydropyrimidines.

At a horse stud in Sweden, the personnel have noted a lacking deworming effect using fenbendazole (a benzimidazole). The aim of this study was to analyze and systematically review historical deworming data collected from this farm (2016-2020), to provide assessment of the clinical effect of fenbendazole during 2020, and to find whether there is a correlation between ascarid infection and the growth of the foals. This study was performed at only one farm with two subgroups, stud A and stud B.

Investigating the deworming routine revealed that individual faecal samples were analyzed routinely approximately every fourth week and foals exceeding 100 EPG (parasite eggs per gram faeces) of *Parascaris* spp. eggs were treated with fenbendazole. The deworming data collected between 2016-2020 showed that the number of treatments per foal and the proportion of non-effective anthelmintic treatments (treatments that had failed to reduce the amount of shed ascarid eggs in faeces to 0 EPG by the time for the follow up faecal sample a few weeks later) had increased. The prevalence of ascarid infection had been >90% during all years (2016-2020), and the average infection pressure had been steady. The clinical effect of fenbendazole evaluated with a faecal egg count reduction test in 2020 indicated resistance to fenbendazole on stud A and emerging resistance on stud B. Foals with co-infection of both cyathostomins and *Parascaris* spp. received treatment with both fenbendazole and ivermectin (a macrocyclic lactone). This combination of drugs showed a better effect against *Parascaris* spp. on stud A, rather than a single treatment with only fenbendazole. Analyzing the potential correlation between ascarid infection and body weight indicated a lower weight gain in foals with higher EPG of *Parascaris* spp., though not significant.

This is the first study in Europe to indicate an apparent resistance to fenbendazole in the equine ascarid. This is alarming as resistance to both macrocyclic lactones and tetrahydropyrimidines already exist. It is therefore important to further investigate the effect of fenbendazole against the equine ascarid on several farms in Sweden.

Keywords: equine, ascarid, *Parascaris* spp., *Parascaris univalens*, deworming, anthelmintics, resistance, benzimidazoles, fenbendazole

Förord

Detta arbete och tillhörande studie är ett examensarbete inom veterinärmedicin, utfört på veterinärprogrammet på Sveriges lantbruksuniversitet (SLU) i Uppsala. Arbetet är genomfört vid institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap på SLU. Examensarbetet omfattar 30 högskolepoäng och är utfört under höstterminen 2020. Författaren till arbetet är Julia Strandberg.

Innehållsförteckning

Tabellförteckning	11
Figurförteckning.....	12
Förkortningar.....	13
1. Inledning.....	15
2. Litteraturöversikt	16
2.1. Hästens spolmask, <i>Parascaris</i> spp.	16
2.1.1. Livscykel	17
2.1.2. Patogenes och kliniska sjukdomstecken vid spolmaskinfektion.....	18
2.1.3. Parasitdiagnostik.....	21
2.2. Avmaskning mot spolmask.....	22
2.2.1. Verkningsmekanismer hos de aktiva substanserna	22
2.2.2. Rekommendationer för avmaskning mot spolmask i Sverige	24
2.3. Resistensproblematik	24
2.3.1. Resistens mot anthelmintika hos <i>Parascaris</i> spp.	24
2.3.2. Diagnostik av resistens	26
3. Material och metoder	27
3.1. Det medverkande stuteriet	27
3.1.1. Stuteriets avmaskningsstrategi.....	28
3.2. Analys av historiska behandlingsdata	28
3.3. Klinisk effekt av fenbendazol	29
3.3.1. Insamling av träckprover.....	29
3.3.2. Analys med modifierad McMaster-metod	30
3.3.3. Avmaskning mot spolmask.....	31
3.3.4. Utvärdering av effekt av använt avmaskningsmedel.....	32
3.4. Genomgång av viktdata.....	32
4. Resultat.....	34
4.1. Analys av historiska behandlingsdata	34
4.2. Klinisk effekt av fenbendazol.....	38
4.2.1. EPG-data och medelålder vid behandling	38
4.2.2. Klinisk effekt av fenbendazol	42

4.2.3.	Klinisk effekt av fenbendazol i kombination med ivermektin	43
4.3.	Genomgång av viktdata.....	44
5.	Diskussion.....	46
5.1.	Analys av historiska behandlingsdata	46
5.2.	Klinisk effekt av fenbendazol	47
5.3.	Genomgång av viktdata.....	50
5.4.	Konklusion	51
	Referenser.....	52
	Tack	56
	Populärvetenskaplig sammanfattning	57

Tabellförteckning

Tabell 1. Uppdelningen av föl i olika grupper på gårdarna.	30
Tabell 2. Översikt resultat historiska behandlingsdata från gård A. I tabellen presenteras antal medräknade föl respektive år, procentuell prevalens av infektion med spolmask, genomsnittligt smittryck i gruppen sett under hela perioden, genomsnittligt antal behandlingar med anthelmintika, samt andel av totalantalet behandlingar med anthelmintika som ej haft fullgod effekt respektive år.	35
Tabell 3. Översikt över gård A. I tabellen är de olika grupperna inkluderade, antalet individer (stycken) i respektive grupp redovisas, liksom ett genomsnitt av individernas ålder (månader/individ) vid behandling. I tabellen redovisas även genomsnittligt EPG för individerna i gruppen före och efter behandling (EPG/föl), samt EPG-värde för den enskilda individ som urskilde lägst respektive högst EPG före och efter behandling.	39
Tabell 4. Översikt över gård B. I tabellen är de olika grupperna inkluderade, antalet individer (stycken) i respektive grupp redovisas, liksom ett genomsnitt av individernas ålder (månader/individ) vid behandling. I tabellen redovisas även genomsnittligt EPG för individerna i gruppen före och efter behandling (EPG/föl), samt EPG-värde för den enskilda individ som urskilde lägst respektive högst EPG före och efter behandling.	40
Tabell 5. Översikt över smittrycket i de olika grupperna på gård A sett under hela perioden. I tabellen presenteras hela gruppens medel-EPG per mätning. I tabellen presenteras även medel-EPG för individen med lägst respektive högst sett under hela perioden.	41
Tabell 6. Översikt över smittrycket i de olika grupperna på gård B sett under hela perioden. I tabellen presenteras gruppens medel-EPG per mätning. I tabellen presenteras även medel-EPG för individen med lägst respektive högst sett under hela perioden.	42
Tabell 7. Resultat av FECRT på gård A. Resultaten presenteras både gårdsvis och gruppvis. Även genomsnittligt antal dagar mellan behandling och uppföljande prov är presenterade.	43
Tabell 8. Resultat av FECRT på gård B. Resultaten presenteras både gårdsvis och gruppvis. Även genomsnittligt antal dagar mellan behandling och uppföljande prov är presenterade.	44

Figurförteckning

- Figur 1. Spolmaskägg sett i mikroskop (20 gånger förstoring), foto Julia Strandberg 2020.....31
- Figur 2. Andel av behandlingarna som haft fullgod effekt respektive ej haft fullgod effekt åren 2016-2020 på gård A. Behandlingar som ej haft fullgod effekt definieras som behandlingar med anthelmintika som inte minskat den behandlade individens äggurskiljning till 0 EPG vid uppföljande provtagning. Beräknat utifrån den tidsperiod data finns från perioden.36
- Figur 3. Antal behandlingar per föl åren 2016-2020 på gård A. Presenteras som andel av det totala antalet behandlingar respektive år. Beräknat utifrån den tidsperiod data finns från perioden.37
- Figur 4. EPG-viktuppgång. Y-axeln anger procentuell viktuppgång mellan 3 och 6 månaders ålder. X-axeln anger individernas medel-EPG beräknat under hela studieperioden. Den raka linjen är en linjär regression.....45

Förkortningar

EPG	Eggs per gram (of faeces), ägg per gram (träck)
FBZ	Föl i studien som behandlats med enbart fenbendazol
FBZ+IVM	Föl i studien som behandlats med fenbendazol i kombination med ivermektin
FECR	Faecal egg count reduction
FECRT	Faecal egg count reduction test

1. Inledning

Hästens spolmask, *Parascaris* spp., är en vanligt förekommande rundmask som främst orsakar problem hos den unga hästen (Jacobs *et al.* 2016). Infektionen kan fortlöpa asymptomatisk, men kan även orsaka sjukdomstecken som hosta, näsflöde, nedsatt tillväxt, (Jacobs *et al.* 2016), bukighet och raggig hårrem (Nielsen 2015). Då spolmasken kan bli stor, upp till 50 centimeter lång, kan kraftig infektion orsaka mekanisk obstruktion och även perforation av tunntarmen, med allvarliga konsekvenser eller död som följd (Jacobs *et al.* 2016).

Behandling mot spolmask har traditionellt sett varit avmaskning med anthelmintika ur någon av de tre grupperna makrocycliska laktoner, bensimidazoler eller tetrahydropyrimidiner (Peregrine *et al.* 2014). På senare tid har dock en resistensproblematik noterats (Peregrine *et al.* 2014). Resistensutvecklingen hos *Parascaris* spp. har övervakats och man har noterat att det finns en utbredd och omfattande resistens mot makrocycliska laktoner (Boersema *et al.* 2002; Lindgren *et al.* 2008; Cooper *et al.* 2010; Armstrong *et al.* 2014; Peregrine *et al.* 2014). Studier har oroväckande nog även rapporterat om behandlingssvikt mot tetrahydropyrimidiner (Armstrong *et al.* 2014; Peregrine *et al.* 2014; Martin *et al.* 2018; Hautala *et al.* 2019) och bensimidazoler (Armstrong *et al.* 2014).

Det har således redan rapporterats om resistens mot makrocycliska laktoner (Lindgren *et al.* 2008) samt tetrahydropyrimidiner (Martin *et al.* 2019) i Sverige, och på senare tid har ett större stuteri i Mellansverige upplevt försämrad effekt av Axilur (fenbendazol, en bensimidazol), som idag är förstahandsvalet vid spolmaskinfektion. Det här arbetet har utförts med prover och data från detta stuteri, och arbetet har tre syften; i) att sammanställa historisk behandling samt effekt av avmaskning år 2016-2020 vid det medverkande stuteriet, ii) att undersöka den kliniska effekten av anthelmintikasubstansen fenbendazol hos hästens spolmask, och iii) att undersöka om det föreligger ett samband mellan naturlig spolmaskinfektion och tillväxt hos föl. Arbetets frågeställningar är som följer: Har effekten av fenbendazol försämrats på det medverkande stuteriet under de senaste åren? Föreligger någon resistens mot fenbendazol hos *Parascaris univalens*? Föreligger något samband mellan naturlig spolmaskinfektion och tillväxt hos föl?

2. Litteraturöversikt

2.1. Hästens spolmask, *Parascaris* spp.

Hästens spolmask, *Parascaris* spp., är en icke-bursogen nematod (rundmask) som tillhör familjen Ascaridoidea (Jacobs *et al.* 2016). Utseendemässigt är adulta spolmaskar vitaktiga till färgen (Jacobs *et al.* 2016) och blir mellan tio och 50 centimeter långa (Cribb *et al.* 2006). Honorna kan lägga flera hundratusen ägg om dagen (Jacobs *et al.* 2016). Spolmaskäggen är runda och har ett skyddande skal (Jacobs *et al.* 2016), vilket är klabbigt och möjliggör för äggen att fästa till olika ytor och så spridas (Fairbairn 1957 se Nielsen & Reinemeyer 2014).

Historiskt sett, när man talat om hästens spolmask, har man främst refererat till arten *Parascaris equorum*, men i litteraturen har även en annan art omnämnts: *Parascaris univalens* (Nielsen *et al.* 2014), som för första gången beskrevs för över 130 år sedan (Mehlhorn 2016). De två arterna av hästens spolmask är morfologiskt identiska (Nielsen 2016), men skillnader mellan de två arterna är att *P. univalens* endast har ett kromosompar, medan *P. equorum* har två kromosompar (Mehlhorn 2016), samt att heterokromatinet i kromosomerna hos de två arterna är fördelat på olika ställen (Goday & Pimpinelli 1984). En tillgänglig metod för att skilja arterna åt är karyotypning (Nielsen 2016).

I olika delar av världen har studier utförts där man visat att *P. univalens* verkar vara den vanligast förekommande av de två spolmaskarterna, något som Nielsen *et al.* (2014) föreslår i sin text. I en studie av Martin *et al.* (2018) utförd i Sverige karyotypades spolmaskägg och resultatet visade att samtliga ägg representerade *P. univalens*. I en studie av Gao *et al.* (2019) jämfördes mitokondriegenomet hos *P. equorum* (isolat från Kina och Japan) med det hos *P. univalens* (isolat från Schweiz och USA). Studiens resultat indikerar att de två spolmaskarterna är mycket nära besläktade, och man menar att de till och med skulle kunna representera samma art (Gao *et al.* 2019).

2.1.1. Livscykel

Spolmasken har en direkt livscykel (Clayton 1986). En infekterad häst sprider omogna ägg i avföringen som därefter blir infektiösa. Det infektiösa stadiet är en larv som utvecklats men fortfarande är innesluten i ägget. Detta kan ske inom tio dagar under gynnsamma förhållanden där optimal temperatur är mellan 25°C och 35°C. Tack vare det skyddande skalet kan dock ägget kvarstå många år i miljön om de yttre förhållandena är mindre gynnsamma för dess utveckling. Det infektiösa stadiet av spolmasken är aldrig under sin livscykel frilevande utanför värdjuret, och är således inte rörligt av sig självt. Denna orörlighet kompenseras däremot av den vuxna maskens fruktbarhet, det faktum att äggen kan kvarstå i miljön under lång tid, samt äggens förmåga att klistra fast i omgivningen (Clayton 1986). De infektiösa äggens överlevnad i miljön möjliggör för dem att infektera nästkommande generationer av föl (Nielsen & Reinemeyer 2014), och spridningen av *Parascaris* spp. sker därför främst genom att föl från tidigare år kontaminerar betesmarken (Jacobs *et al.* 2016). Föl på stall kan infekteras när de slickar på och undersöker sin omgivning, till exempel väggar och golv (Clayton 1986).

Ett passande värdjur, till exempel ett betande föl, får i sig ägg innehållande en infektiös larv (Jacobs *et al.* 2016) varpå äggen kläcks i tunntarmen (Nielsen & Reinemeyer 2014) och penetrerar tarmslemhinnan (Jacobs *et al.* 2016). Larverna, som fortfarande är omogna, migrerar genom värdjurets lever och vidare till lungorna (Clayton 1986), där de vandrar genom luftvägarna, alternativt hostas upp, till svalget, varpå de sväljs (Nielsen & Reinemeyer 2014) och åter hamnar i tunntarmen där utvecklingen fullbordas (Clayton 1986). Den här vandringen genom värdjurets kropp kallas "hepatotrakeal migration" (Jacobs *et al.* 2016). I tunntarmen fullbordas larvernas utveckling (Clayton 1986) och adulta maskar lever därefter i tunntarmens lumen (Jacobs *et al.* 2016). Vid kraftig infektion kan spolmaskar återfinnas i hela tunntarmen, även om duodenum och proximala jejunum verkar vara de tarmavsnitt där spolmaskarna föredrar att växa till och utvecklas (Clayton 1986).

I experimentellt infekterade hästar har forskare observerat att larverna når levern inom 24 timmar efter infektion (Clayton 1986). Larverna vandrar sedan genom vävnaden i ungefär en veckas tid innan de migrerar vidare till värdjurets lungor. Larver kan påträffas i lungparenkymet och i luftvägarna under den andra, tredje och fjärde veckan efter infektion. Larver kan återfinnas i duodenum tidigast två veckor efter infektion (Clayton 1986).

Föl infekteras generellt under den första levnadsmånaden men ägg kan inte ses i träcken förrän ungefär 10-12 veckor efter infektion (Jacobs *et al.* 2016). Det är denna tid som är spolmaskens prepatensperiod (Jacobs *et al.* 2016).

Föl utvecklar en immunitet mot spolmaskinfektion, något som visades i en studie av Clayton & Duncan (1979). Studien visade att immuniteten har utvecklats vid sex månaders ålder. I studien infekterades hästarna experimentellt med spolmaskäg, och det visades att immunitet hade utvecklats hos hästarna i åldern sex till tolv månader vare sig de tidigare hade växt upp i en maskfri- eller i en naturlig miljö. Således utvecklas immunitet oavsett om hästen tidigare exponerats för parasiten eller ej (Clayton & Duncan 1979). Det föreslås att den immunologiska responsen sker i levern och lungorna hos de åldrande individerna; något som baseras på att man sett ökade antal skador i levern och lungorna hos äldre infekterade djur, men fåtal till inga larver återvänder till tunntarmen för att fullborda utvecklingen till vuxna maskar hos dessa individer (Clayton 1986). Tack vare den förvärvade immuniteten mot spolmaskinfektion är det ovanligt att se infektion hos vuxna hästar (Nielsen & Reinemeyer 2014). Om vuxna hästar infekteras är ofta äggurskiljningen låg, och de drabbas sällan av stora mängder spolmaskar såvida immunförsvaret fungerar normalt och inte är påverkat av någon annan sjukdom (Clayton 1986). De allra flesta individer upphör att urskilja ägg vid ett års ålder, även utan tidigare avmaskning (Clayton 1986).

2.1.2. Patogenes och kliniska sjukdomstecken vid spolmaskinfektion

Det är främst de adulta maskarna i tunntarmen som orsakar allvarliga sjukdomstecken hos den drabbade individen, medan larverna under den migratoriska fasen oftast orsakar mildare sjukdomstecken (Clayton 1986). Lättare parasitangrepp kan vara asymptomatiska, medan svårare parasitangrepp kan ge kliniska sjukdomstecken såsom lungskada, hosta, näsflöde, nedsatt tillväxt och viktnedgång (Jacobs *et al.* 2016), även bukighet och raggig hårrem kan ses hos de infekterade fölen (Nielsen 2015).

Kraftig spolmaskinfektion kan orsaka mekanisk obstruktion av tunntarmen, vilket kan ge upphov till kolik och magsäcksöverfyllnad innehållande maskar (Nielsen & Reinemeyer 2014). I värsta fall kan även obstruktionen leda till tarmruptur (Nielsen & Reinemeyer 2014). I en studie av Cribb *et al.* (2006) observerades att en stor del (72%) av studiens deltagande individer med tunntarmsobstruktion till följd av spolmaskinfektion, hade behandlats med avmaskningsmedel inom 24 timmar före insättande av kolik, vilket tyder på att avmaskning kan ha ett samband med tillståndet. Ytterligare ett sjukdomstecken hos föl med mekanisk obstruktion är chock sekundär till toxiska- eller hypersensitivitetsreaktioner mot parasitens antigen (Nielsen & Reinemeyer 2014). I övrigt kan i tunntarmen endast minimala patologiska förändringar observeras, såsom lokala rodnader i slemhinnan och eosinofil infiltration i tarmväggen (Clayton 1986). I tunntarmen kommer spolmasken även tävla mot värdjuret om tillgänglig näring, framför allt aminosyror (Nielsen & Reinemeyer

2014), vilket kan resultera i vikt förlust, raggig hårrem och bukighet hos den drabbade individen (Nielsen 2015).

I en studie av Clayton & Duncan (1977) undersöktes bland annat storleken på maskarna i tunntarmen hos experimentellt infekterade individer. Totalt sex stycken parasitfria föl i åldern två-fyra månader infekterades med spolmaskäggs; två föl erhöll en enda liten dos (160 ägg), två föl infekterades med en enda stor dos (8000 ägg), och två föl fick upprepade små doser (160 ägg x 10 gånger). När 40 dagar passerat noterades att hos ett av fölen som erhållit en enda liten dos spolmaskägg var maskarna i tunntarmen långa (8-14 centimeter) men få (140 maskar), medan hos ett föl i vardera av de två andra grupperna var maskarna kortare (maximalt 3 centimeter långa) men fler i antal (fölet som fått en enda stor dos hade 6350 maskar, fölet som fått upprepade små doser hade 810 maskar). De kvarstående fölen (ett i varje grupp) undersöktes efter 95 och 100 dagar, åter igen noterades att hos det föl som infekterats med en enda liten dos var maskarna (102 stycken) i tunntarmen längst (11,5-28,5 centimeter), medan fölen från de andra grupperna fortfarande hade kortare maskar i tunntarmen (föl som fått en enda stor dos 7,5-13,5 centimeter långa, föl som fått upprepade små doser 6,5-12 centimeter långa). Antalet maskar i tunntarmen hos de två sistnämnda grupperna var vid denna tidsperiod mindre än för det föl som fått en enda liten dos (fölet som fått en enda stor dos hade 46 maskar, fölet som fått upprepade små doser hade 58 maskar i tunntarmen) (Clayton & Duncan 1977).

Larvens passage genom levern orsakar inte några kliniska sjukdomstecken (Nielsen & Reinemeyer 2014), men ger upphov till subkapsulära blödningar samt oregelbundna gångar i vävnaden som infiltreras av eosinofiler (Clayton 1986). När blödningarna har läkt uppstår vita lesioner (Clayton 1986). Histologiskt ses fibros och cellulär infiltration av framför allt eosinofiler och lymfocyter (Brown & Clayton 1979). De histologiska förändringarna är främst lokaliserade till portatriaderna (Brown & Clayton 1979).

När larverna kommer till lungorna kan kliniska sjukdomstecken såsom hosta och grå-vitt, purulent näsflöde observeras hos den drabbade individen (Nielsen & Reinemeyer 2014). Den larvala migrationen genom lungorna orsakar blödningar genom hela vävnaden och mikroskopiskt ses en eosinofil infiltration (Nicholls *et al.* 1978). Eosinofilerna ersätts senare av lymfocyter. Ytterligare skador som kan ses i lungorna är kollaps av- och blödningar i alveoler, inflammation i alveoler och bronkioler, samt bronkit. Senare i infektionen ses lymfocytära noduli över lungornas ytor (Nicholls *et al.* 1978). Flest antal noduli ses från fjärde till sjätte veckan efter infektion, men ett litet antal noduli kvarstår under flera månaders tid (Clayton 1986). De noduli som ses mäter upp till en centimeter i diameter och består av lymfocyter omslutna av en fibrös kapsel (Nicholls *et al.* 1978). Även enstaka eosin-

nofiler kan finnas i noduli. De kan innehålla rester av larver (Nicholls *et al.* 1978), och noduli tros således bildas runt larver som har dött (Clayton 1986). I studier på nötkreatur har man sett liknande noduli vid infektion av *Dictyocaulus viviparus* (Jarrett & Sharp 1963 se Nicholls *et al.* 1978) och hos dessa individer ökar noduli i antal efter återinfektion, vilket indikerar att responsen kan vara en immunologisk reaktion (Breeze *et al.* 1975 se Nicholls *et al.* 1978). I *lobus cranialis* och *lobus accessorius* kan röda, kollapsade områden med inflammation i bronker och bronkioler ses (Nicholls *et al.* 1978). Larvmigrationen orsakar även en förstoring av de mediastinala lymfknutorna (Nicholls *et al.* 1978). Larver i lungorna kan inducera immunologiska responser med efterföljande sjukdomstecken från luftvägarna, och skada på lungorna kan förvärra redan existerande bakteriella- eller virala infektioner, eller predisponera för sekundärinfektioner (Jacobs *et al.* 2016).

Hematologiska förändringar som kan ses vid spolmaskinfektion är eosinofili (Clayton 1986). Denna eosinofili beror på larvmigrationen genom värdjurets kropp och kan ses hos infekterade hästar i alla åldrar (Clayton 1986). En studie av Clayton & Duncan (1977) noterade liknande resultat, då mängden eosinofiler i blodet ökade hos hästar som infekterats med spolmask i en stor dos eller flertalet små doser, jämfört med kontrollhästarna som ej infekterades med spolmaskägg i studien. De hästar i studien som infekterats med spolmask i en enda liten dos hade enbart något högre antal eosinofiler i blodet än kontrollhästarna (Clayton & Duncan 1977).

Clayton & Duncan (1978) utförde en annan studie där kliniska sjukdomstecken associerade med spolmaskinfektion undersöktes. I studien ingick totalt tolv stycken parasitfria individer; tio av dessa var två-fyra veckor gamla föl, och resterande två var åtta-tio månader gamla åringar (födda föregående år). Totalt åtta av fölen och båda åringarna infekterades med spolmaskägg, medan två av fölen var kontrollhästar som ej infekterades. I studien observerades viktnedgång hos tre av de infekterade fölen och hos båda åringarna. I försöket noterades att fölen, både de infekterade och kontrollerna, minskade sin viktuppgång efter avvänjning; men medan kontrollindividerna återgick till den viktuppgång (0,5 kg/dag) som de haft innan avvänjningen, gjorde de infekterade fölen aldrig det, trots god aptit. Hos två av de tre infekterade fölen med upplevd viktförlust minskade viktuppgången till 0,17 kg/dag. Hos dessa individer sågs även avmagring. De två åringarna som infekterades i försöket hade avvants ett par månader senare än fölen i försöket, och de hade en viktuppgång på 0,22 kg/dag under hela studieperioden. Jämfört med kontrollfölen hade åringarna mindre viktuppgång per dag, något som diskuterades bero på att tillväxthastigheten minskar med stigande ålder (Clayton & Duncan 1978).

Nielsen *et al.* (2020) genomförde en studie där individer administrerades olika behandlingar, varpå hälsoparametrar, däribland kroppsvikt, utvärderades. Totalt 93

föl indelade i två grupper deltog i studien. I ena fölgruppen avmaskades fölen med fenbendazol/ivermektin/prazikvantel vid två och fem månaders ålder, och i andra fölgruppen avmaskades fölen istället varje månad med antingen fenbendazol/ivermektin/prazikvantel eller oxfenbendazol/pyrantel. Fölen i den första fölgruppen hade större mängd ägg per gram träck (eggs per gram, EPG) spolmask och strongylider. Resultatet av studien visade att det inte fanns någon signifikant skillnad i genomsnittlig kroppsvikt mellan fölgrupperna. Författarna till rapporten drog slutsatsen att färre avmaskningar inte mätbart påverkade hälsan negativt (Nielsen *et al.* 2020).

2.1.3. Parasitdiagnostik

Spolmaskinfektion kan diagnosticeras genom träckprovsundersökning; med denna metod upptäcks dock endast vuxna, äggproducerande maskar och metoden missar således larver och immatura maskar i tarmen, levern och lungorna (Nielsen & Reinemeyer 2014). Det är alltså möjligt att diagnosticera spolmaskinfektion, men då de svenska rekommendationerna rekommenderar avmaskning vid vissa tidpunkter är det ovanligt att träckprovsundersökning görs innan behandling. SVA (2020) skriver på sin hemsida att man kan förutsätta att föl smittas med parasiten och av denna anledning bör man avmaska individerna vid de rekommenderade tidpunkterna. Däremot kan utförda träckprovsundersökningar leda till minskat antal avmaskningar även på föl (SVA 2020).

McMaster-metoden är ett exempel på en metod som kan användas för parasitdiagnostik (Greiner 2014). Genom att använda metoden kan man räkna mängden parasitägg i träck. Till metoden används en viss mängd träck från den provtagna individen, och i processen genomgår träcken ett antal steg. Den lösning som erhålls genom processen används slutligen för att fylla upp en McMaster-kammare som därefter observeras i mikroskop. I mikroskopet räknas antalet ägg och multipliceras med en spädningsfaktor för att erhålla den totala mängden ägg per gram träck (EPG) av den undersökta parasiten (Greiner 2014).

En studie av Nielsen *et al.* (2010) visade att undersökning av EPG är ett bra kvalitativt mått för att avgöra om den provtagna individen är infekterad med spolmask eller inte, och specificiteten ökar med större äggurskiljning. Däremot fann man inget direkt linjärt samband mellan EPG och mängden maskar i individen (Nielsen *et al.* 2010). Positiv äggurskiljning är så sannolik att representera en sant infekterad individ, medan negativ äggurskiljning inte alltid innebär att individen är fri från infektion (Nielsen 2016).

Ytterligare en faktor som kan påverka äggurskiljningen är koprofagi, ett normalt beteende hos föl som möjligtvis kan bidra till falskt positiva träckprover (Nielsen 2016). Detta undersöktes i en studie av Kornás *et al.* (2010). Författarna till studien

drog slutsatsen att föl upp till sex månaders ålder kan vara falskt positiva på träckprover vid analys av spolmask, vilket sannolikt beror på intag av andra hästars avföring innehållande spolmaskägg. Detta förutsatt att använt avmaskningsmedel är effektivt mot parasiten (Kornás *et al.* 2010).

Även olika kliniska fynd kan indikera infektion med spolmask och således diagnosen spolmaskinfektion. Individer drabbade av tunntarmsobstruktion till följd av spolmaskinfektion har ofta bukvätska av onormalt utseende, från blod-/serum-innehållande till purulent (Southwood *et al.* 1996 se Nielsen & Reinemeyer 2014), och en individ i åldern fyra månader till två år med akut insatt kolik och med intakta parasiter i avföringen eller vid magsäcksöverfyllnad indikerar mekanisk obstruktion (Nielsen & Reinemeyer 2014). Trots detta kan det vara svårt att ställa definitiv diagnos innan operation eller obduktion (Nielsen & Reinemeyer 2014).

2.2. Avmaskning mot spolmask

Historiskt sett har anthelmintika ur tre grupper använts för behandling mot spolmask: makrocycliska laktoner, bensimidazoler samt tetrahydropyrimidiner (Peregine *et al.* 2014). Spolmasken är dosberoende när det kommer till vissa avmaskningsmedel, framför allt bensimidazolerna. Detta innebär att det krävs en högre dos av medlet för att avdöda spolmaskarna än andra endoparasiter (Nielsen & Reinemeyer 2014).

2.2.1. Verkningsmekanismer hos de aktiva substanserna

Makrocycliska laktoner

Makrocycliska laktoner verkar genom att orsaka en paralys av maskens muskulatur samt hindra dess födoupptag (Köhler 2001). Inuti masken kommer de makrocycliska laktonerna verka som agonister på glutamatreglerade kloridkanaler (Köhler 2001); vid låga koncentrationer kommer de makrocycliska laktonerna att potentiella effekten av glutamat, medan de vid högre koncentrationer istället direkt öppnar kanalen (Martin 1997). Bindningen till kanalen medför ett irreversibelt flöde av kloridjoner följt av en hyperpolarisering av cellmembranet, muskelparalys (Köhler 2001) och vidare död hos masken (Fleming 2015). De makrocycliska laktonerna verkar på både larver och vuxna rundmaskar, och tack vare deras långa effekt hämmar de äggproduktionen hos rundmaskarna under längre tid jämfört med andra avmaskningsmedel (Fleming 2015). Exempelvis, enligt FASS Djurläkemedel (u.å. d) anges att Ivomec vet. (ivermektin) administrerat peroralt i normal dosering har hög aktivitet mot mogna, omogna och larvala stadier av rundmaskar, och i

indikationen anges både adulta och larvala stadier av spolmask (FASS Djurläkemedel u.å. d).

Till de makrocycliska laktonerna hör avermektiner och milbemyciner (FASS Djurläkemedel u.å. a). Substanserna ivermektin (avermektin) och moxidektin (milbemycin) är godkända för djurslaget häst i Sverige idag. Det finns fyra preparat som innehåller substansen ivermektin: Bimectin vet., Eraquell vet., Ivomec vet. och Noromectin vet., medan det endast finns ett preparat som innehåller substansen moxidektin: Cydectin vet. (FASS Djurläkemedel u.å. a).

Bensimidazol

Bensimidazolerna verkar genom att binda till maskens β -tubulin och således störa mikrotubulis struktur och funktioner (Köhler 2001). Mikrotubuli är organeller som finns inuti maskens celler (Martin 1997) och de bidrar till diverse viktiga funktioner, till exempel mitos (Köhler 2001) och transport av energi-metaboliter (Martin 1997). Då mikrotubuli bidrar till så pass många och viktiga funktioner, kommer den inducerade störningen i deras struktur och funktion att medföra död hos masken (Köhler 2001). Bensimidazol har generellt god aktivitet mot rundmaskar (Fleming 2015). Exempelvis, enligt FASS Djurläkemedel (u.å. b) anges att Axilur vet. (fenbendazol) administrerat i rekommenderad dos har hög aktivitet mot adulta och larvala nematoder, och i indikationen anges både adulta och larvala stadier av spolmask (FASS Djurläkemedel u.å. b).

Till bensimidazolerna hör ett antal substanser, men det är bara fenbendazol som är godkänd för djurslaget häst i Sverige idag. Det finns idag ett preparat som innehåller substansen fenbendazol: Axilur vet. (FASS Djurläkemedel u.å. a).

Behandling med vissa avmaskningsmedel kan öka risken för tunntarmsobstruktion, ofta på grund av att medlens paralytiska verkan på maskarna orsakar att maskarna ansamlas i tarmen och orsakar stopp (Nielsen 2015). Bensimidazol har inte en paralytisk verkan på maskarna och är således inte lika associerade med tillståndet (Nielsen 2015).

Tetrahydropyrimidiner

Tetrahydropyrimidiner har sin effekt riktad mot maskens nervsystem (Köhler 2001) genom att verka som agonister på nikotinergera acetylkolinreceptorer (Martin 1997). Genom att binda till receptorerna orsakar de depolarisering och spasmisk paralytisk av maskarnas muskelceller, vilket i sin tur medför att maskarna stöts ut ur den infekterade individen (Köhler 2001). Tetrahydropyrimidiner har god aktivitet mot vuxna nematoder men verkar inte fungera mot larvstadier (Fleming 2015). Exempelvis, enligt FASS Djurläkemedel (u.å. c) anges att Banminth vet. (pyrantel)

har hög aktivitet mot mogna och omogna stadier av spolmask, och i indikationen anges adulta spolmaskar (FASS Djurläkemedel u.å. c).

Till tetrahydropyrimidinerna hör substanserna morantel och pyrantel, men endast den sistnämnda är registrerad för djurslaget häst i Sverige idag. Det finns tre preparat som innehåller substansen pyrantel: Banminth vet., Fyrantel vet., och Nematel vet. (FASS Djurläkemedel u.å. a).

2.2.2. Rekommendationer för avmaskning mot spolmask i Sverige

Den generella rekommendationen i Sverige är att avmaska föl mot spolmask vid åldrarna 8-10 veckor samt 16-18 veckor (SVA 2020). Många gånger behövs ytterligare en avmaskning mot spolmask i januari-februari. Då föl på stuterier är hårt exponerade för parasiter, kan man räkna med att de smittas och behöver avmaskas, och av denna anledning sker avmaskningarna under denna period många gånger utan tidigare träckprovsundersökning. Dock nämns att, genom att utföra träckprovsundersökningar med regelbundna intervall, kan behovet av avmaskning minskas även hos föl (SVA 2020).

2.3. Resistensproblematik

2.3.1. Resistens mot anthelmintika hos *Parascaris* spp.

Infektion med *Parascaris* spp. har under en lång tid kunnat behandlas med hjälp av ovan nämnda avmaskningsmedel, men på senare tid har en resistensproblematik uppmärksamats gällande denna parasit (Peregrine *et al.* 2014). Den första studien som tydde på resistens hos hästens spolmask utfördes av Boersema *et al.* (2002) på ett stuteri i Nederländerna. På stuteriet noterades att hästar utsöndrade *P. equorum*-ägg i avföringen, trots regelbunden avmaskning med ivermektin och moxidectin, enligt rutin. Studiens resultat indikerade att behandling med de ovan nämnda makrocycliska laktonerna inte hade någon effekt mot spolmaskinfektion, och således drogs slutsatsen om utvecklad resistens (Boersema *et al.* 2002).

I en review-artikel av Peregrine *et al.* (2014) beskrivs att resistens hos hästens spolmask har rapporterats i flertalet länder, främst mot makrocycliska laktoner (Kanada, Danmark, Finland, Frankrike, Tyskland, Italien, Sverige, Nederländerna och USA), och i USA har man även redogjort för resistens mot pyrantel. Även i andra länder har studier pekats på resistensutveckling hos *Parascaris* spp., exempelvis en studie utförd av Armstrong *et al.* (2014) i Australien, där effekten av ivermektin, pyrantel och febendazol hos föl med *P. equorum*-infektion undersöktes.

Resultaten i denna studie indikerade ineffektivitet hos alla tre anthelmintika-substanserna (främst ivermektin, men även tecken på resistens mot pyrantel och fenbendazol) (Armstrong *et al.* 2014). Ytterligare exempel på utförda studier är en utförd i Argentina, som visade på resistens mot makrocycliska laktoner (Cooper *et al.* 2020), samt en i Europa som indikerade pyrantel-resistens (Hautala *et al.* 2019).

I Sverige har en minskad effekt vid användning av avmaskningsmedel observerats vid en del större stuterier, något som gäller flera typer av avmaskningsmedel (SVA 2020). I en svensk studie av Lindgren *et al.* (2008) var behandlingar med ivermektin hos föl med spolmaskinfektion ineffektiva, vilket indikerar resistens, medan behandling med fenbendazol eller pyrantel var effektiva. I en annan svensk studie, denna utförd av Martin *et al.* (2018), studerades effekten av pyrantel och fenbendazol hos föl infekterade med *P. univalens*. I studien ingick 142 föl från totalt nio gårdar. Procentuell minskning i äggurskiljning beräknades och de cut-off-värden som användes för att avgöra om resistens förelåg var ≤ 85 % för pyrantel och ≤ 90 % för fenbendazol. Totalt behandlades elva grupper med pyrantel och hos fyra av dessa grupper beräknades effekten av pyrantel vara ≤ 85 %. 43 % av de pyrantel-behandlade fölen utsöndrade ägg vid upprepad analys 10-16 dagar efter behandling. Av de grupper som behandlats med fenbendazol, totalt sex grupper, var det i en grupp som läkemedlet beräknades ha ≤ 90 % effekt. 6 % av de fenbendazol-behandlade fölen utsöndrade ägg vid upprepad analys 10-16 dagar efter behandling. Denna studie var den första som rapporterat resistens mot pyrantel hos hästens spolmask i Europa (Martin *et al.* 2018).

I en studie av Leathwick *et al.* (2017) undersöktes avmaskning och resistens gällande *Parascaris* spp. i en datasimulering. En del av studien gick ut på att undersöka simuleringar med tolv behandlingar per år (ivermektin, fenbendazol och pyrantel användes), och resultatet av dessa var att resistens utvecklades inom en kort tidsperiod. Hos föl som behandlades enbart en gång under det första levnadsåret noterades att tidpunkten för behandling spelade stor roll för resistensutvecklingen; resistens utvecklades snabbast om fölen behandlades vid tre eller fyra månaders ålder. Om behandling med ivermektin gavs till ett föl vid två månaders ålder noterades att resistens utvecklades snabbare än om behandling med fenbendazol istället administrerades. Resultaten visade även att behandling av föl yngre än en månads ålder, eller föl äldre än sex månaders ålder, endast verkade selektera lite för resistens. Om fölen istället behandlades två gånger under året, vid två och fem månaders ålder (60 respektive 150 dagars ålder), utvecklades resistensen märkbart långsammare jämfört med hos föl som behandlades tolv gånger per år. Om de två behandlingarna istället administrerades vid två och fyra månaders ålder (60 och 120 dagar), eller vid tre och fem månaders ålder (90 och 150 dagar), utvecklades resistensen generellt snabbare än om behandling administrerades vid två och fem månaders ålder (Leathwick *et al.* 2017).

2.3.2. Diagnostik av resistens

Faecal egg count reduction test (FECRT) är idag den enda tillgängliga metoden som finns för att undersöka effekten av ett avmaskningsmedel (Kaplan & Nielsen 2010). Metoden går ut på att äggurskiljning i träck bestäms före behandling med avmaskningsmedel samt 14 dagar efter behandlingen. Om läkemedlet inte markant reducerar äggurskiljningen tyder det på en resistensproblematik (Kaplan & Nielsen 2010).

Den formel som används för att beräkna procentuell minskning av äggurskiljning, faecal egg count reduction (FECR), är följande: $\%FECR = ([EPG_{\text{före behandling}} - EPG_{\text{efter behandling}}] / EPG_{\text{före behandling}}) \times 100$ (Kaplan & Nielsen 2010). Medeltal, procentuell minskning och konfidensintervall (95 %) bör beräknas (Coles *et al.* 1992).

Testet kan användas till både idisslare, häst och gris, med alla typer av avmaskningsmedel och för rundmaskar som utsöndrar ägg med träcken (Coles *et al.* 1992). Det finns inga specifika riktlinjer för användning av FECRT hos häst ännu, och följande cut-off-värden bör användas vid tolkning av resultaten (American Association of Equine Practitioners, 2019):

- ❖ Förväntad effekt om det ej förekommer resistens: fenbendazol 99 %, pyrantel 94-99 %, ivermektin/moxidectin 99,9 %.
- ❖ Parasiter känsliga för anthelmintika (ingen resistens bevisad): fenbendazol >95 %, pyrantel >90 %, ivermektin/moxidectin >98 %.
- ❖ Misstänkt resistens: fenbendazol 90-95 %, pyrantel 85-90 %, ivermektin/moxidectin 95-98 %.
- ❖ Resistens: fenbendazol <90 %, pyrantel <85 %, ivermektin/moxidectin <95 %.

3. Material och metoder

3.1. Det medverkande stuteriet

Ett stuteri beläget i Mellansverige har medverkat i studien. Då stuteriet är stort och årligen avlar fram flertalet föl, samt under flera år har dokumenterat träckprovresultat och behandlingar med avmaskningsmedel, var stuteriet passande att medverka i studien. I studien har två gårdar medverkat, gård A och gård B, båda tillhörande samma stuteri.

Vanligtvis föds stuteriets föl inne på stall, i fölboxar som rengörs mellan fölningarna (stuteripersonal, pers. medd., 2020-10-21). Efter födsel går fölen i grushagar på dagtid, vilka används av de flesta fölen. Mestadels går fölen ut redan första dagen. Fölen går tillsammans med enstaka fölkompisar och ston de första två-tre veckorna, innan de grupperas i större grupper om cirka åtta till elva föl (tillsammans med stona). De föl som föds tidigt på året går dock på lösdrift i ett par månaders tid tillsammans med sina mödrar innan de släpps på bete. En grupp med ston och föl har två-tre beteshagar att växla mellan. Beteshagarna brukar hållas gruppvis, men det kan hända att individer går i varandras beteshagar vid något tillfälle. Vid hagbyte putsas betet direkt efter att djuren flyttat, och man strävar efter att låta varje hage vila cirka tre veckor. Fölen skiljs från sina mödrar vid cirka fem-sex månaders ålder, de går då kvar i sina grupper i beteshagarna tills september/oktober och flyttar därefter ihop till grupper om cirka 20 individer som hålls på lösdrift. Fölen går i denna grupp tills nästkommande sommar. I dessa grupper går ston och hingstar för sig (stuteripersonal, pers. medd., 2020-10-21).

De hagar som används är normalt samma år efter år (stuteripersonal, pers. medd., 2020-10-21). Grushagarna mockas medan beteshagarna putsas under hela sommaren. Lösdriftshagarna mockas ett par gånger om året med traktor. Beteshagarna förnyas i intervaller om cirka fyra-fem år (stuteripersonal, pers. medd., 2020-10-21).

3.1.1. Stuteriets avmaskningsstrategi

Stuteriets rutin är att avmaska fölen efter träckprov, vilket man gjort i ungefär 15 år (stuteripersonal, pers. medd., 2020-10-21). Gränsvärdet för behandling med avmaskningsmedel mot spolmask och blodmask är 100 EPG. Fölen börjar provtas vid ungefär 12-15 veckors ålder och därefter var fjärde vecka (stuteripersonal, pers. medd., 2020-10-21). Föl med påvisad spolmask har avmaskats med Axilur, och föl med påvisad blodmask har avmaskats med ivermektin. Föl med både spol- och blodmask vid träckprovsanalys har avmaskats med båda ovan nämnda preparat. Samtliga föl som inte redan administrerats ivermektin under sommaren, har behandlats med preparatet på hösten efter betessäsongen, oavsett träckprovresultat. Stuteriet har inte behandlat med Banminth (pyrantel, en tetrahydro-pyrimidin) på cirka 15 år, detta på grund av upprepad bristande effekt (stuteripersonal, pers. medd., 2020-10-21). På stuteriet avled ett föl av spolmaskinfektion i början av 2000-talet, trots avmaskning enligt rekommendation (med ivermektin som på den tiden var förstahandspreparat). Stuteriet har nu även upplevt dålig effekt vid behandling med Axilur, där några föl som behandlats med preparatet haft fortsatt äggutsöndring vid upprepad provtagning.

3.2. Analys av historiska behandlingsdata

Det första syftet med studien var att undersöka stuteriets historiska behandling och effekt av avmaskning mot spolmask tidigare år. För att göra detta, delade stuteriet med sig av sina data över träckprovresultat och avmaskningar under åren 2016, 2017, 2018 samt 2019. Denna data visade individuella EPG-värden från den förebyggande parasitvården.

Utifrån data från stuteriet har prevalensen av spolmaskinfektion, genomsnittligt smittryck i gruppen, genomsnittligt antal behandlingar per individ i gruppen, procentuell andel av behandlingar som ej haft fullgod effekt, samt genomsnittligt antal behandlingar per individ beräknats och jämförts i resultatdelen.

Resultaten från 2016-2019 kommer från gård A. Resultaten år 2016 har beräknats utifrån data under tidsperioden 23 maj till 29 november 2016 (en period av 190 dagar, motsvarar 0,52 år), totalt 10 analysdatum fanns tillgängliga. Resultaten från år 2017 har beräknats utifrån data under tidsperioden 3 maj till 8 november 2017 (en period av 189 dagar, motsvarar 0,51 år), totalt 9 analysdatum fanns tillgängliga. Resultaten från år 2018 har beräknats utifrån data under tidsperioden 23 maj till 14 november 2018 (en period av 175 dagar, motsvarar 0,48 år), totalt 10 analysdatum fanns tillgängliga. Resultaten år 2019 har beräknats utifrån data under tidsperioden 21 maj till 4 november 2019 (en period av 167 dagar, motsvarar 0,45 år), totalt 12

analysdatum fanns tillgängliga. Även data från årets insamling av data på samma gård presenteras under resultatdelen, resultaten från år 2020 har beräknats utifrån data under tidsperioden 29 april till 20 oktober 2020 (en period av 174 dagar, motsvarar 0,48 år), med totalt 20 analysdatum tillgängliga.

Data har sammanställts och bearbetats i Microsoft Excel. Resultaten presenteras i tabeller tillverkade i Microsoft Word och cirkeldiagram tillverkade i Microsoft Excel.

3.3. Klinisk effekt av fenbendazol

Det andra syftet med studien var att utvärdera den kliniska effekten av fenbendazol hos föl med naturlig spolmaskinfektion. För att göra detta har träckprover från stuteriets föl analyserats för spolmask, och fölen har därefter behandlats med Axilur (fenbendazol) vid förekomst över gränsvärdet (≥ 100 EPG). Uppföljande träckprover har därefter tagits efter cirka 14 dagar och resultaten har använts för att beräkna effektiviteten av de använda avmaskningsmedlen med en modifierad FECRT (se nedan).

Från gård A började träckprover samlas och skickas in 29 april 2020 och sista provet i studien samlades 20 oktober 2020. Motsvarande datum på gård B är att första proverna samlades och skickades in 12 maj 2020 och sista proverna 10 november 2020. På gård A hade samtliga föl fått sin första behandling med fenbendazol (som används för att beräkna modifierad FECRT) den 25 september 2020. Motsvarande datum för fölen på gård B var 21 augusti 2020.

Data har sammanställts och bearbetats i Microsoft Excel. Resultaten presenteras i tabeller tillverkade i Microsoft Word.

3.3.1. Insamling av träckprover

På de två gårdarna har fölen delats upp i grupper och gått tillsammans gruppvis enligt stuteriets normala arbetssätt, se tabell 1. Individuella träckprover från fölen i respektive grupp har samlats av personal på stuteriet och skickats in till parasitologen på Sveriges lantbruksuniversitet för analys. Enligt stuteriets rutin har individuella träckprover skickats in och analyserats då fölen är ungefär 12-15 veckor gamla, och det är vid detta tillfälle fölen kommit in i studien. Totalt 69 föl har deltagit i studien.

Tabell 1. Uppdelningen av föl i olika grupper på gårdarna.

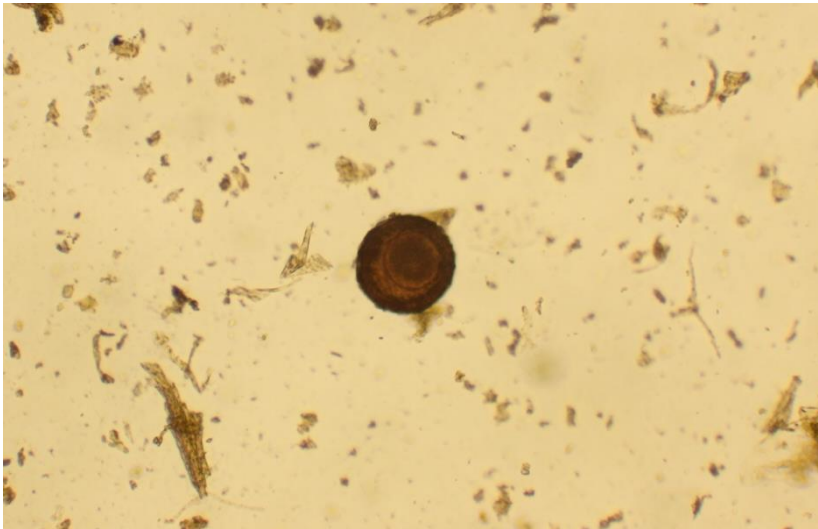
Gård/grupp	Antal föl i gruppen (stycken)	Fölens födelsedatum (samtliga födda år 2020)
Gård A	43	15/1-20/6, se nedan
Grupp 1A	10	15/1, 16/1, 19/1, 2/2, 3/2, 12/2, 14/2, 16/2, 18/2, februari (1)*
Grupp 2A	10	25/2, februari (1)*, 2/3, 5/3, 7/3, 9/3, 7/3, 15/3, 23/3, mars (1)*
Grupp 3A	10	23/3, 26/3, 2/4, 7/4, 8/4, 13/4, april (2)*, 2/5, maj (1)*
Grupp 4A	4	6/5, 14/5, 15/5, 17/5
Grupp 5A	9	8/5, 10/5, 22/5, 23/5, maj (2)*, 1/6, 8/6, 20/6
Gård B	26	7/2-28/4, se nedan
Grupp 1B	8	7/2, 27/2, 1/3, 3/3, 16/3, 16/3, 23/3, 25/3
Grupp 2B	7	2/4, 4/5, 5/4, 7/4, 8/4, 10/4, 11/4
Grupp 3B	11	8/4, 11/4, 12/4, 16/4, 16/4, 23/4, 23/4, 27/4, 28/4, 28/4, 28/4

* = Föl där endast födelsemånad är känd, inom parentes anges antalet föl det gäller i gruppen.

3.3.2. Analys med modifierad McMaster-metod

Träckproverna analyserades individuellt med en modifierad McMaster-metod enligt Roepstorff & Nansen (1998). Tre gram träck mättes upp på en elektronisk våg och placerades i en bägare. 42 milliliter vatten tillsattes i bägaren, varpå dess innehåll blandades till dess att träcken var upplöst. Bägarens innehåll silades därefter genom ett såll med håldiametern 150 mikrometer. Vätskan som kvarstod fördes över till ett flatbottnat rör och centrifugerades därefter i 3 minuter, 1500 varv

per minut (rpm). Därefter sögs supernatanten bort med hjälp av en vakuumsug och röret fylldes med mättad saltlösning (densitet 1,210). Rörets innehåll blandades noggrant med en plastpipett, varefter en McMaster-kammare fylldes med blandningen. I ett mikroskop räknades sedan antalet spolmaskägg. Antalet ägg multiplicerades därefter med 50 för att beräkna EPG för varje individ. I figur 1 nedan ses bild på ett spolmaskägg i mikroskop.



Figur 1. Spolmaskägg sett i mikroskop (20 gånger förstoring), foto Julia Strandberg 2020.

3.3.3. Avmaskning mot spolmask

Gränsvärdet för behandling med avmaskningsmedel bestämdes vara 100 EPG. De föl med ≥ 100 EPG spolmask vid provtagningstillfället (0-prov) behandlades med Axilur (fenbendazol, en bensimidazol) oral pasta, i dosen 7,5 milligram fenbendazol per kilo kroppsvikt. Därefter analyserades ett uppföljande träckprov ungefär 14 dagar efter behandling med Axilur.

EPG-värden användes för att beräkna effekten av behandling med en modifierad FECRT. Efter effektkontrollen återgick fölen till stuteriets vanliga rutiner och möjlighet fanns att fortsätta följa fölens äggurskiljning då regelbundna träckprover skickades in ungefär var fjärde vecka. Vid positivt prov (≥ 100 EPG) efter den första behandlingen med Axilur var tanken att fölen skulle behandlas med Banminth (pyrantel, en tetrahydropyrimidin) och sedan vidare med Axilur vid träckprovsundersökningar som visade EPG över gränsvärdet. Denna data användes sedan för att beräkna ett genomsnitt av totalantalet behandlingar mot spolmask under året, främst på gård A.

Vid analys av förekomst av spolmaskägg har även mängden blodmaskägg räknats, de föl med ≥ 100 EPG blodmask har avmaskats med Ivomec (ivermektin, en makrocyclisk lakton) oral pasta, i dosen 0,2 milligram ivermektin per kilo kroppsvikt,

enligt stuteriets rutin. De föl som behandlats med ivermektin har delats in i egna grupper och modifierad FECRT är beräknad på de separata grupperna liksom grupperna i helhet; resultaten jämförs i senare del av arbetet.

Stuteriet väger och mäter sina föl regelbundet, och för att undvika underdosering av avmaskningsmedel har fölen i studien behandlats med avmaskningsmedel för 50 kilo över deras vikt.

3.3.4. Utvärdering av effekt av använt avmaskningsmedel

För att utvärdera effekten av fenbendazol i grupperna på gård A och B har en modifierad FECRT använts. För att beräkna FECRT tas normalt ett uppföljande prov ungefär 14 dagar efter behandling med avmaskningsmedlet, men då det inte alltid gått denna tid mellan behandling och uppföljande prov i studien kallas testet modifierat.

Samtliga föl i studien ingick i beräkningen av FECRT, och inklusionskriterierna för testet var en individuell äggurskiljning på ≥ 100 EPG spolmask, efterföljande behandling med fenbendazol och tillgång till uppföljande prov efter behandling.

Data från gårdarna som helhet samt varje separat grupp analyserades genom en webbapplikation, ”Modelling Faecal Egg counts with Shiny”, utvecklat på Department of Mathematics på University of Zurich. Programmet analyserar med Bayesian hierachial model och information om undre och övre konfidensintervall (95 %) ges vid analys. I Torgerson *et al.* (2014) finns den använda metoden beskriven.

3.4. Genomgång av viktdata

Det tredje syftet med studien var att undersöka om det föreligger ett samband mellan naturlig spolmaskinfektion och tillväxt hos drabbade föl. För att göra detta, delade stuteriet med sig av viktdata för de i studien deltagande fölen. Respektive vikt är uppskattad baserat på mätning av bröstorgans omkrets. De datum som detta gjordes år 2020 är 7/5, 2/6, 4/6, 2/7, 6/8, 7/9, 4/11, 9/11 på gård A, samt 8/5, 12/5, 10/6, 7/7, 10/8, 17/9, 4/11 och 9/11 på gård B.

Inklusionskriterier för att fölen skulle ingå var en uppmätt vikt vid tre månaders ålder (2,5-3,5) och vid sex månaders ålder (5,5-6,5). För de föl som uppfyllde detta beräknades procentuell viktuppgång från tre till sex månaders ålder, vilken sedan användes för att upprätta en graf där fölens procentuella viktuppgång jämförs mot fölens medel-EPG under hela studieperioden (för gård A 29 april till 20 oktober 2020, för gård B 12 maj till 10 november 2020). Totalt uppfyllde 26 föl (17 från

gård A, 9 från gård B) inklusionskriterierna och kunde således ingå i beräkningen och resultatet.

Data har sammanställts och bearbetats i Microsoft Excel. Resultaten presenteras i en graf tillverkad i GraphPad Prism (GraphPad 2020); detta program användes även för att beräkna den statistiska korrelationen mellan viktuppgång och medel-EPG.

4. Resultat

4.1. Analys av historiska behandlingsdata

Resultaten från analysen av historiska behandlingsdata finns redovisat i tabell 2, samt figur 2-3. Prevalensen spolmaskinfektion har under samtliga fem år varit >90 %, där den under tre år (2016, 2018, 2020) varit 100 %. Genomsnittligt smittryck i gruppen är baserat på EPG per mätning. Högst uppmätt medel-EPG var år 2018 med 828,1 EPG/mätning, medan lägst var år 2016 med 604,8 EPG/mätning. Övriga år (2017, 2019, 2020) har medel-EPG/mätning legat mellan dessa två värden.

Genomsnittligt antal behandlingar per individ är mätt under angiven tidsperiod och i majoriteten av behandlingarna har Axilur (fenbendazol) administrerats, förutom ungefär en behandling per individ år 2020 som istället utgjorts av Banminth (pyrantel). För samtliga år har antalet behandlingar beräknats utifrån EPG-värden, då stuteriet har som rutin att behandla vid äggutsöndring på ≥ 100 EPG spolmask. För att kunna jämföra dessa resultat har behandlingar per individ per år estimerats utifrån angivna tidsperioder: resultaten presenteras i tabell 2. Trenden är att det genomsnittliga antalet behandlingar per individ har ökat, från år 2016 till år 2020, med en minskning år 2017.

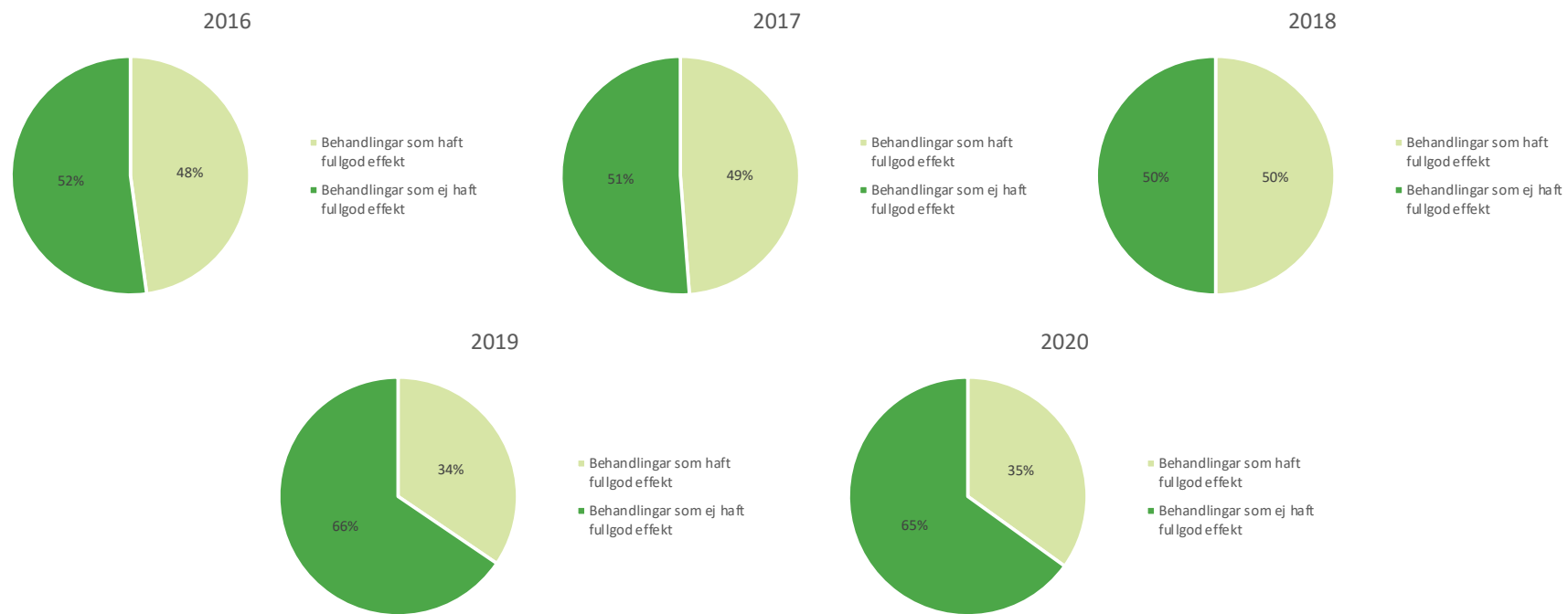
Procentuell andel av behandlingar som ej haft fullgod effekt är definierat som andelen behandlingar under gällande år som inte lyckats minska äggurskiljningen till 0 EPG spolmask hos den behandlade individen vid analys av uppföljande träckprov. Åren 2016-2018 låg denna siffra mellan 50 % och 52 %, medan den ökade år 2019 och 2020 till 65-66 %. I figur 2 åskådliggörs detta visuellt i cirkeldiagram.

I figur 3 ses antal behandlingar per föl åren 2016 till 2020. Antal behandlingar (0-6 stycken) är beräknade utifrån tillgänglig data (ungefär sex månader varje år). År 2016-2018 var det inget föl som behandlades 6 gånger, medan både år 2019 och 2020 var det 2 % av fölen respektive år som behandlades 6 gånger.

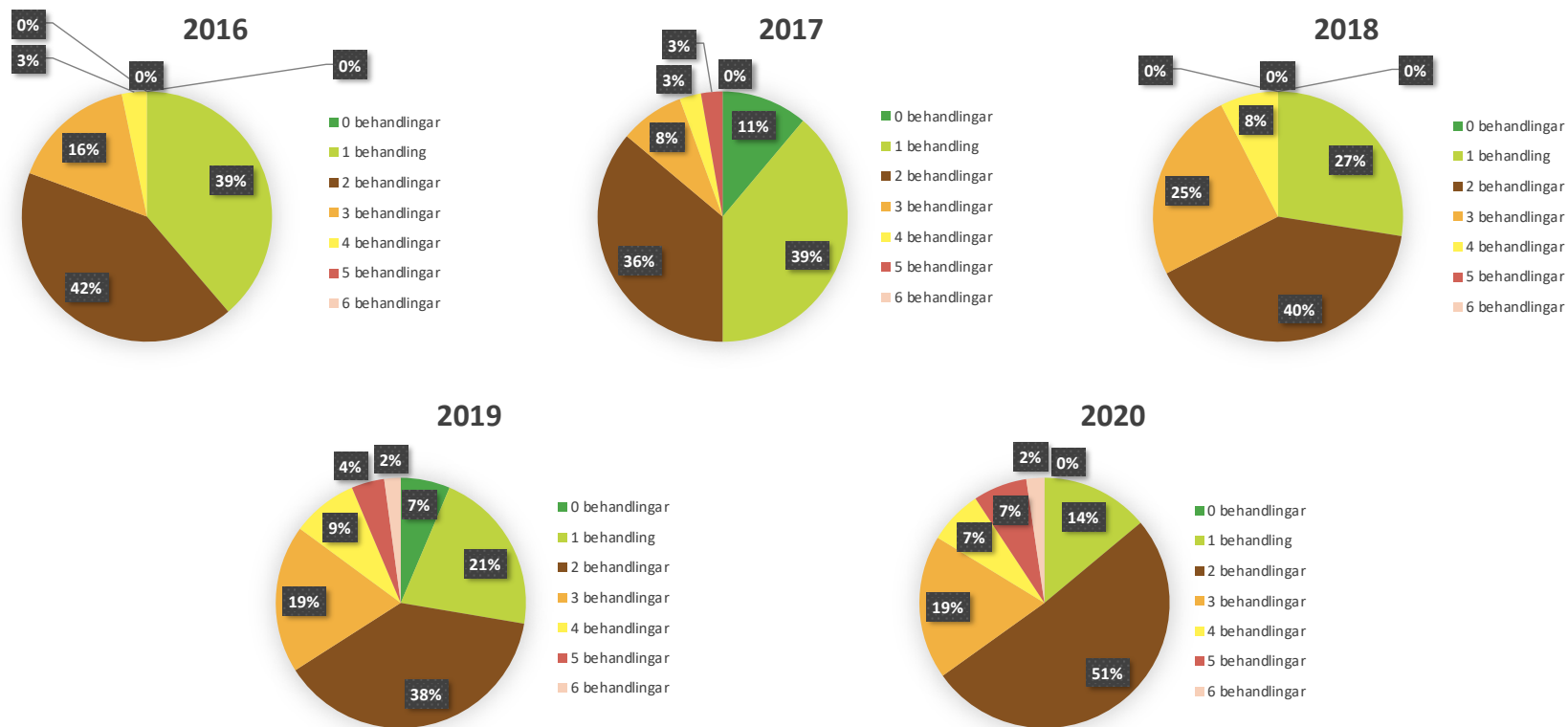
Tabell 2. Översikt resultat historiska behandlingsdata från gård A. I tabellen presenteras antal medräknade föl respektive år, procentuell prevalens av infektion med spolmask, genomsnittligt smittryck i gruppen sett under hela perioden, genomsnittligt antal behandlingar med anthelmintika, samt andel av totalantalet behandlingar med anthelmintika som ej haft fullgod effekt respektive år.

Årtal	Antal medräknade föl (stycken)	Prevalens spolmaskinfektion (%)	Genomsnittligt smittryck i gruppen (EPG/mätning)*	Genomsnittligt antal behandlingar per individ*	Genomsnittligt antal behandlingar per individ per år**	Procentuell andel av behandlingarna som ej haft fullgod effekt (%)***
2016	31	100	828,1	1,9	3,7	52
2017	36	92	717,3	1,6	3,1	51
2018	40	100	665,2	2,1	4,4	50
2019	47	96	604,8	2,2	4,9	66
2020	43	100	668,4	2,5	5,2	65

* = Under den tidsperiod data finns från. ** = Estimerat utifrån resultaten i ”Genomsnittligt antal behandlingar per individ (behandlingar/individ)”. *** = Det vill säga behandlingar med anthelmintika som inte minskat den behandlade individens äggurskiljning till 0 EPG vid uppföljande provtagning.



Figur 2. Andel av behandlingarna som haft fullgod effekt respektive ej haft fullgod effekt åren 2016-2020 på gård A. Behandlingar som ej haft fullgod effekt definieras som behandlingar med anthelmintika som inte minskat den behandlade individens äggurskiljning till 0 EPG vid uppföljande provtagning. Beräknat utifrån den tidsperiod data finns från perioden.



Figur 3. Antal behandlingar per föl åren 2016-2020 på gård A. Presenteras som andel av det totala antalet behandlingar respektive år. Beräknat utifrån den tidsperiod data finns från perioden.

4.2. Klinisk effekt av fenbendazol

4.2.1. EPG-data och medelålder vid behandling

I tabell 3-4 ses en översikt över gård A och B. Tabellen redovisar totalt antal individer per grupp, individernas medelålder vid behandling, samt EPG-data före respektive efter behandling. Antal dagar som passerat mellan behandling och uppföljande prov varierade något mellan individerna och redovisas som genomsnitt i tabell 7-8. Som nämnts i avsnitt 3.3.3. gavs samtidig behandling med ivermektin till de individer med ≥ 100 EPG blodmask vid första analystillfället; individerna har delats in i grupper utifrån vilken behandling de administrerats. De föl i respektive grupp som behandlades med enbart fenbendazol vid behandlingstillfället anges som FBZ, medan de föl i respektive grupp som behandlades med fenbendazol i kombination med ivermektin vid behandlingstillfället anges som FBZ+IVM. Detta gäller för samtliga tabeller (3-8) och den löpande texten.

På gård A varierade gruppernas medel-EPG före behandling mellan 900 och 4850, med ett medel på 2284,9 räknat på alla föl på gården. Motsvarande spann på gård B var 1237,5-2878,6 där medel var 2226,9. På gård A varierade gruppernas medel-EPG efter behandling mellan 0 och 762,5, med ett medel på 484,9 räknat på alla föl på gården. Motsvarande spann på gård B var 0-575 där medel var 113,5. I angivna tabeller finns även redovisat lägsta och högsta individuellt uppmätta EPG-värde före respektive efter behandling.

Medelålder vid (första) behandling på gård A var 3,7 månader och på gård B 3,9 månader. På gård A har majoriteten av grupperna en eller flera individer där endast födelsemånaden är känd, ej födelsedatum. För dessa individer har teoretisk maximal (född den första dagen i månaden) och minimal (född den sista dagen i månaden) ålder vid behandling beräknats, varpå ett genomsnitt räknats ut. Genomsnittet har därpå använts för att beräkna gruppens medelålder vid behandling. På gård B var samtliga individers fullständiga födelsedatum kända.

Tabell 3. Översikt över gård A. I tabellen är de olika grupperna inkluderade, antalet individer (stycken) i respektive grupp redovisas, liksom ett genomsnitt av individernas ålder (månader/individ) vid behandling. I tabellen redovisas även genomsnittligt EPG för individerna i gruppen före och efter behandling (EPG/föl), samt EPG-värde för den enskilda individ som urskilde lägst respektive högst EPG före och efter behandling.

Grupp på gård A	Antal individer	Medelålder vid behandling	Före behandling			Efter behandling		
			Medel-EPG	Lägsta EPG	Högsta EPG	Medel-EPG	Lägsta EPG	Högsta EPG
Alla föl i studien	43	3,7 (8)**	2284,9	150	7350	484,9	0	3000
FBZ	35	3,6 (7)**	1938,6	150	7350	522,9	0	3000
FBZ+IVM	8	4 (1)**	3800	750	7100	318,8	0	1600
Grupp 1A (alla)	10	4 (1)**	1715	400	3750	675	0	3000
FBZ	8	4 (1)**	1618,8	400	3750	762,5	0	3000
FBZ+IVM	2	4,1	2100	950	3250	325	200	450
Grupp 2A (alla)*	10	3,6 (2)**	2520	150	7350	385	0	1250
FBZ	10	3,6 (2)**	2520	150	7350	385	0	1250
Grupp 3A (alla)	10	3,8 (3)**	4035	750	7100	525	0	1800
FBZ	5	3,6 (2)**	3220	1650	7000	670	0	1800
FBZ+IVM	5	3,9 (1)**	4850	750	7100	380	0	1600
Grupp 4A (alla)*	4	3,2	1600	500	3000	100	0	250
FBZ	4	3,2	1600	500	3000	100	0	250
Grupp 5A (alla)	9	3,5 (2)**	1016,7	300	1950	511,1	0	1000
FBZ	8	3,5 (2)**	900	300	1600	575	200	1000
FBZ+IVM	1	3,9	1950	1950***	1950***	0	0***	0***

* = Samtliga individer behandlades med enbart fenbendazol. ** = Ett eller flera föl med okänt födelsedatum (endast födelsemånad är känd), antalet föl det gäller i gruppen är angivet inom parentes. *** = Denna grupp bestod av endast en individ.

Tabell 4. Översikt över gård B. I tabellen är de olika grupperna inkluderade, antalet individer (stycken) i respektive grupp redovisas, liksom ett genomsnitt av individernas ålder (månader/individ) vid behandling. I tabellen redovisas även genomsnittligt EPG för individerna i gruppen före och efter behandling (EPG/föl), samt EPG-värde för den enskilda individ som urskilde lägst respektive högst EPG före och efter behandling.

Grupp på gård B	Antal individer	Medelålder vid behandling	Före behandling			Efter behandling		
			Medel-EPG	Lägsta EPG	Högsta EPG	Medel-EPG	Lägsta EPG	Högsta EPG
Alla föl i studien	26	3,9	2226,9	100	7750	113,5	0	1600
FBZ	11	4,1	1968,2	500	5200	231,8	0	1600
FBZ-IVM	15	3,7	2416,7	100	7750	26,7	0	150
Grupp 1B (alla)	8	4	1431,3	150	2450	300	0	1600
FBZ	4	4,4	1625	500	2200	575	0	1600
FBZ+IVM	4	3,6	1237,5	150	2450	25	0	50
Grupp 2B (alla)	7	3,7	2328,6	200	7750	21,4	0	150
FBZ	3	4,1	1716,7	950	3200	50	0	150
FBZ+IVM	4	3,5	2787,5	200	7750	0	0	0
Grupp 3B (alla)	11	3,8	2740,9	100	5650	36,4	0	150
FBZ	7	3,9	2500	550	5200	25	0	100
FBZ+IVM	4	3,8	2878,6	100	5650	42,9	0	150

I tabell 5-6 redovisas istället medel-EPG på gruppnivå, lägsta individuella medel-EPG och högsta individuella medel-EPG sett under hela perioden. Siffrorna ger en uppfattning om smittrycket hos de olika grupperna. På gård A låg medel-EPG räknat på alla föl på gården på 668,4, individen med lägst medel-EPG i grupperna hade mellan 125 och 667,7, och individen med högst medel-EPG i grupperna låg mellan 525 och 1740. Motsvarande siffror på gård B var 444,3 i medel-EPG räknat på alla föl på gården, mellan 33,3 och 216,7 som lägsta individuella medel-EPG, och mellan 364,3 och 1325 som högsta individuella medel-EPG.

Tabell 5. Översikt över smittrycket i de olika grupperna på gård A sett under hela perioden. I tabellen presenteras hela gruppens medel-EPG per mätning. I tabellen presenteras även medel-EPG för individen med lägst respektive högst sett under hela perioden.

Grupp på gård A	Under hela perioden		
	Medel-EPG på gruppnivå	Lägsta individuella medel-EPG	Högsta individuella medel-EPG
Alla föl i studien	668,4	125	1740
FBZ	631,1	125	1625
FBZ-IVM	816,7	160	1740
Grupp 1A (alla)	500,8	180	841,7
FBZ	526,6	180	841,7
FBZ-IVM	414,3	200	525
Grupp 2A (alla)*	730,4	150	1625
FBZ	730,4	150	1625
Grupp 3A (alla)	946,9	160	1740
FBZ	829,2	380	1480
FBZ+IVM	1060	160	1740
Grupp 4A (alla)*	493,8	125	825
FBZ	493,8	125	825
Grupp 5A (alla)	516,7	183,3	816,7
FBZ	497,9	183,3	816,7
FBZ+IVM	666,7**	666,7**	666,7**

* = I gruppen behandlades samtliga individer med enbart fenbendazol vid behandlingstillfället, av denna anledning är resultaten på raderna ”alla” och ”FBZ” identiska. ** = Denna grupp bestod av endast en individ, därmed är medel-EPG, samt lägsta respektive högsta medel-EPG för en individ desamma.

Tabell 6. Översikt över smittrycket i de olika grupperna på gård B sett under hela perioden. I tabellen presenteras gruppens medel-EPG per mätning. I tabellen presenteras även medel-EPG för individen med lägst respektive högst sett under hela perioden.

Grupp på gård B	Under hela perioden		
	Medel-EPG på gruppnivå	Lägsta individuella medel-EPG	Högsta individuella medel-EPG
Alla föl i studien	444,3	33,3	1325
FBZ	414,1	108,3	1060
FBZ+IVM	465,1	33,3	1325
Grupp 1B (alla)	325	114,3	625
FBZ	390	121,4	625
FBZ+IVM	269	114,3	364,3
Grupp 2B (alla)	436,3	33,3	1325
FBZ	337,5	183,3	670
FBZ+IVM	502,1	33,3	1325
Grupp 3B (alla)	551,6	108,3	1150
FBZ	493,5	108,3	1060
FBZ+IVM	585	216,7	1150

4.2.2. Klinisk effekt av fenbendazol

I tabell 7-8 redovisas den procentuella minskningen i äggurskiljning FECR efter behandling, tillsammans med konfidensintervall (95 %) och genomsnittligt antal dagar mellan behandling och uppföljande prov. Den procentuella minskningen i äggurskiljning (FECR) efter behandling, var på gårdsnivå 79 % på gård A (varierade mellan 37-100 % i grupperna) och 95 % på gård B (varierade mellan 65-100 % i grupperna). Dessa siffror är medeltal beräknade utifrån samtliga individers individuella FECR.

Den kliniska effekten av fenbendazol var sämre på gård A (73 %) än på gård B (88 %). På gård A (tabell 7) var genomsnittet 73 % FECR bland individer som enbart fått fenbendazol. På gruppnivå var motsvarande resultat 53 % (grupp 1A FBZ), 85 % (grupp 2A FBZ), 80 % (grupp 3A FBZ), 94 % (grupp 4A FBZ), och 37 % (grupp 5A FBZ) FECR. På gård B (tabell 8) var genomsnittet 88 % FECR bland individer som enbart fått fenbendazol. På gruppnivå var motsvarande resultat 65 % (grupp 1B FBZ), 97 % (grupp 2B FBZ), samt 98 % (grupp 3B FBZ). Den kliniska effekten av fenbendazol på gård B försämrades av den dåliga behandlingseffekten i grupp 1B FBZ (65 %).

Gällande antal dagar mellan behandling och uppföljande prov var genomsnittet på gård A 15,6 dagar och på gård B 15 dagar, räknat på alla föl på respektive gård. För detaljer om genomsnitt i respektive grupp, se angivna tabeller.

4.2.3. Klinisk effekt av fenbendazol i kombination med ivermektin

Individer med EPG blodmask ≥ 100 vid första analystillfället behandlades med samtidig ivermektin-giva, enligt stuteriets rutiner.

På gård A (tabell 7) var genomsnittet 92 % FECR bland individer som fått fenbendazol i kombination med ivermektin. På gruppnivå var motsvarande resultat 85 % (grupp 1A FBZ+IVM), 92 % (grupp 3A FBZ+IVM), och 100 % (grupp 5A FBZ + IVM). Samtliga individer i grupp 2A och 4A behandlades enbart med fenbendazol. På gård B (tabell 8) var genomsnittet 99 % FECR bland individer som fått fenbendazol i kombination med ivermektin. På gruppnivå var motsvarande resultat 98 % (grupp 1B FBZ+IVM), 100 % (grupp 2B FBZ+IVM), och 99 % (3B FBZ+IVM).

Trenden på båda gårdarna var att effekten av avmaskningen hade bättre effekt vid samtida ivermektin-behandling (gård A 92 % jämfört med 73 % hos de som enbart fått fenbendazol, gård B 99 % jämfört med 88 % hos de som enbart fått fenbendazol). Detta sågs även på gruppnivå i samtliga fölgrupper som har individer som behandlats med fenbendazol i kombination med ivermektin (1A, 3A, 5A, 1B, 2B samt 3B), där effekten av behandling i FBZ+IVM-grupperna var genomgående bättre än i FBZ-grupperna.

Tabell 7. Resultat av FECRT på gård A. Resultaten presenteras både gårdsvis och gruppvis. Även genomsnittligt antal dagar mellan behandling och uppföljande prov är presenterade.

Grupp på gård A	Genomsnittligt antal dagar mellan behandling och uppföljande prov	FECR (%)*	Konfidensintervall (95%)*
Alla föl i studien	15,6	79	0,76-0,81
FBZ	14,9	73	0,70-0,76
FBZ+IVM	18,6	92	0,89-0,94
Grupp 1A (alla)	15,4	62	0,52-0,68
FBZ	14,9	53	0,42-0,62
FBZ+IVM	17,5	85	0,72-0,91
Grupp 2A (alla)**	14,4	85	0,81-0,88
FBZ	14,4	85	0,81-0,88
Grupp 3A	18,2	87	0,84-0,89
FBZ	16,4	80	0,73-0,84
FBZ+IVM	20	92	0,89-0,95
Grupp 4A (alla)**	13	94	0,88-0,97
FBZ	13	94	0,88-0,97
Grupp 5A (alla)	15,2	49	0,36-0,61
FBZ	15,4	37	0,18-0,51
FBZ+IVM	14	100***	***

* = Rödmärkerade siffror är effekt $< 90\%$. ** = I gruppen behandlades samtliga individer med enbart fenbendazol vid behandlingstillfället, av denna anledning är resultaten på raderna "alla" och "FBZ" identiska. *** = Denna grupp bestod av endast en individ, effekten av behandling var 100%. Absoluta värden anges, inget medelvärde kan beräknas, inget konfidensintervall kan anges.

Tabell 8. Resultat av FECRT på gård B. Resultaten presenteras både gårdsvis och gruppvis. Även genomsnittligt antal dagar mellan behandling och uppföljande prov är presenterade.

Grupp på gård B	Genomsnittligt antal dagar mellan behandling och uppföljande prov	FECR (%)*	Konfidensintervall (95%)*
Alla föl i studien	15	95	0,94-0,96
FBZ	15,5	88	0,85-0,92
FBZ+IVM	14,7	99	0,98-1,0
Grupp 1B (alla)	13,3	79	0,72-0,85
FBZ	13,5	65	0,50-0,74
FBZ+IVM	13	98	0,93-1,0
Grupp 2B (alla)	14,9	99	0,98-1,0
FBZ	16	97	0,92-0,99
FBZ+IVM	14	100	9,87E-01-1,0
Grupp 3B (alla)	16,5	99	0,98-0,99
FBZ	17	98	0,97-0,99
FBZ+IVM	16,1	99	0,97-1,0

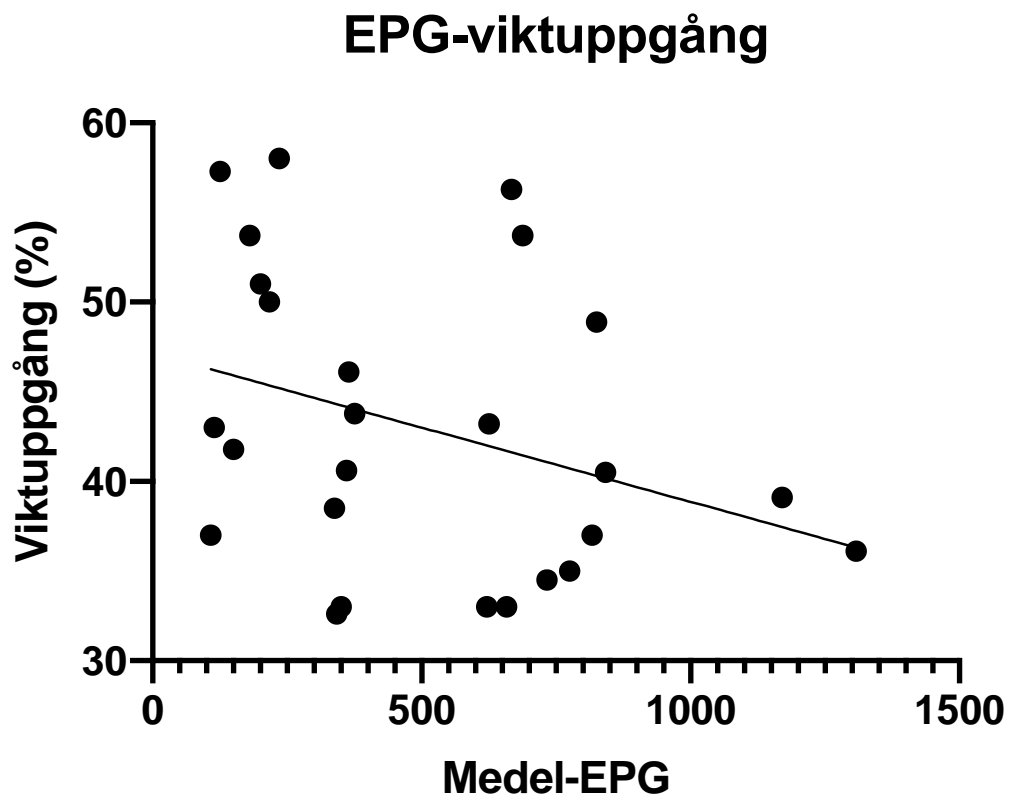
* = Rödmarkerade siffror är effekt <90%.

4.3. Genomgång av viktdata

Den genomsnittliga procentuella viktuppgången bland alla 26 föl var 43%, där individuell viktuppgång varierade mellan 33-58%. Fölen från gård A (totalt 17 stycken), hade en medel-viktuppgång på 43,8%, där den individuella viktuppgången varierade mellan 33-57,3%. Fölen från gård B (totalt 9 stycken) hade en medel-viktuppgång på i snitt 41,3%, där den individuella viktuppgången varierade mellan 33-58%.

Det genomsnittliga medel-EPG bland samtliga 26 föl från båda gårdarna sett under hela perioden var 507,2, där individuellt medel-EPG varierade mellan 108,3 och 1308,3. Det genomsnittliga medel-EPG sett under hela perioden från fölen på gård A var 563,6, där det individuella medel-EPG varierade mellan 125 och 1308,3 (EPG/mätning). Det genomsnittliga medel-EPG sett under hela perioden från fölen på gård B var 400,7, där det individuella medel-EPG varierade mellan 108,3 och 775 (EPG/mätning).

I figur 4 ses en graf där samtliga 26 individer är representerade utifrån deras individuella procentuella viktuppgång (Y-axeln) och medel-EPG (X-axeln). Utifrån figuren och resultaten ser det ut som en trend att fölen har lägre procentuell viktuppgång vid högre medel-EPG, men det finns ingen signifikans på korrelation mellan de två variablerna ($P = 0,09$).



Figur 4. EPG-viktuppgång. Y-axeln anger procentuell viktuppgång mellan 3 och 6 månaders ålder. X-axeln anger individernas medel-EPG beräknat under hela studieperioden. Den raka linjen är en linjär regression.

5. Diskussion

5.1. Analys av historiska behandlingsdata

Det första syftet med denna studie var att sammanställa historiska träckprovresultat och behandlingsdata mellan 2016-2020 från gård A vid det medverkande stuteriet, och tillhörande frågeställning var ifall effekten av fenbendazol har minskat de senaste åren. Ingen liknande studie har gjorts tidigare där historiska data från ett stuteri analyserats, och det finns således inga referenser att jämföra resultaten med.

Sammantaget visar resultaten att antalet genomsnittliga behandlingar per individ ökat för varje år (undantaget 2017), trots relativt jämnt smittryck genom åren, vilket kan förklaras av att läkemedlet inte lyckats avdöda de parasiter som infekterat hästen (fenbendazol, i studien år 2020 har även pyrantel använts till ungefär en behandling per individ); dels att andelen administrerade behandlingar med fenbendazol som ej haft tillfredsställande effekt ökat de två senaste åren jämfört med tidigare år. Resultaten tyder på en icke-fullgod effekt av fenbendazol som kan förklaras av en resistensutveckling mot läkemedlet hos spolmasken. Att effekten försämrats från 2016 till 2020 tyder även på att resistens går snabbt att driva. Möjliga orsaker till resistensutvecklingen på stuteriet diskuteras i 5.2.

Att ha med i beräkningen vid tolkning av resultatet år 2020 är dock att det är fler analysdatum medräknade (20 stycken totalt under angiven tidsperiod, jämför med mellan 9-12 stycken/år åren 2016-2019). Stuteriets normala rutin är att analysera träckprover ungefär var fjärde vecka, men i årets studie har stuteriet sänt in uppföljande träckprover för analys ungefär 14 dagar efter fölens första och andra behandling; och när proverna analyserats med tätare intervall är det möjligt att även antalet behandlingar påverkats då infektion kan ha upptäckts tidigare och oftare, och således medfört fler administreringar av anthelmintika under det året. En felkälla att ha med gällande behandlingar som ej haft fullgod effekt är eventuell underdosering av avmaskningsmedel; men stuteriets personal är vana och år 2020 har stuteriet mätt sina föl regelbundet för att uppskatta fölens vikt, samt i studien doserat för 50 kilo över fölens vikt. Tack vare dessa åtgärder är det med största

sannolikhet minimal risk att denna felkälla haft en inverkan. Ytterligare en hypotetisk felkälla att ta i beaktning är att fölen kan ha spottat ut avmaskningsmedlet och således inte fått i sig rätt mängd, men även detta anses osannolikt då stuteriets personal är vana att behandla föl.

Prevalensen av föl med spolmaskinfektion har varit >90 % samtliga sammanställda år (2016-2020) på gård A, och det genomsnittliga smittrycket under de sammanställda åren har varierat något men varit genomgående högt. Dessa resultat pekar på att fölen utsätts för hård exponering av spolmaskar under det första levnadsåret, vilket överensstämmer väl med att spolmasken i litteraturen omnämns som en vanligt förekommande parasit på hos föl (Jacobs *et al.* 2016) och att smittrycket bland fölen är högt och man kan således förutsätta att fölen smittas (SVA 2020). Med tanke på detta fås en bättre förståelse för de svenska avmaskningsrekommendationerna (SVA 2020) och det faktum att man ofta avmaskar utan föregående träckprovsundersökning. Då det ändå finns en beskriven resistensproblematik hos spolmasken (Boersema *et al.* 2002; Lindgren *et al.* 2008; Armstrong *et al.* 2014; Peregrine *et al.* 2014; Martin *et al.* 2018; Hautala *et al.* 2019; Cooper *et al.* 2020), kan det kan annars förefalla tvetydigt att man rekommenderar behandling vid specifika åldrar snarare än utifrån föregående träckprov, som annars är en förutsättning i den riktade avmaskningen.

5.2. Klinisk effekt av fenbendazol

Det andra syftet med studien var att undersöka den kliniska effekten av fenbendazol hos föl naturligt infekterade med *Parascaris univalens*, och tillhörande frågeställning var ifall fenbendazol är verksamt mot parasiten.

Resultaten av studien tyder på en resistens mot fenbendazol hos spolmasken och försämrad effekt jämfört med tidigare studier. Studier har tidigare utförts som visat på god effekt av fenbendazol mot spolmasken, bland annat i Sverige (Lindgren *et al.* 2008) och i Kanada (Slocombe *et al.* 2007). I Australien gjordes en studie (Armstrong *et al.* 2014) som visade på ineffektivitet hos fenbendazol mot spolmasken. År 2014 utfördes en studie i Sverige (Tydén *et al.* 2014), där totalt 11 stuterier inkluderades, däribland det medverkande stuteriet. Effekten av fenbendazol var då 100 % (Tydén *et al.* 2014). I en studie av Martin *et al.* (2018) sågs tecken på försämrad effekt av fenbendazol mot hästens spolmask i Sverige, då tre av 50 fenbendazol-behandlade föl hade fortsatt äggurskiljning 10-16 dagar efter behandling. I studien var det en av sex möjliga fenbendazol-behandlade grupper som klassificerades som resistens (≤ 90 %) och två av sex möjliga grupper som misstänkt resistent (90-95 %). Författarna till studien diskuterar dock att den minskade effekten mer sannolikt tydde på behandlingssvikt hos ett fåtal individer

snarare än på en tydlig resistens (Martin *et al.* 2018). Denna studies resultat pekar, liksom diskuterat i 5.1., på att spolmasken utvecklade resistens mot fenbendazol under endast ett fåtal år. Resistens mot denna läkemedelsgrupp är mycket oroväckande då det redan finns konstaterad resistens mot de andra två läkemedelsgrupperna (Boersema *et al.* 2002; Lindgren *et al.* 2008; Armstrong *et al.* 2014; Peregrine *et al.* 2014; Martin *et al.* 2018; Hautala *et al.* 2019; Cooper *et al.* 2020) och bensimidazol är den sista tillgängliga läkemedelsgruppen att ta till vid spolmaskinfektion.

Genom att jämföra resultaten med de cut-off värden som föreslagits av American Association of Equine Practitioners (2019), visar studiens resultat att det finns en tydlig resistensproblematik på gård A (79 %). Effekten av fenbendazol på gård B förefaller bättre (95 %) men tyder ändå på en misstänkt resistens, då alla behandlingar på denna gård inte haft fullgod effekt. Dock är det gränsfall att resultatet istället bör tolkas som att ingen resistens är bevisad och det är lite tvetydigt då det endast är en enda grupp (grupp 1B FBZ) som påverkar resultatet negativt. Resultatet tydde även på att effekten av behandling var bättre hos de individer som behandlats med fenbendazol i kombination ivermektin (gård A 92 %, gård B 99 %), än hos de som endast behandlats med fenbendazol (gård A 73 %, gård B 88 %).

Som nämns i riktlinjerna (American Association of Equine Practitioners 2019) kan FECRT endast tolkas för hela populationen. Utifrån vetenskapen att fölen på stuteriet brukar hållas gruppvis men att det kan förekomma tillfällen när de går i varandras beteshagar, bör alla föl på respektive gård ses som en enda grupp och FECRT tolkas på gårdsnivå. Däremot är det intressant att titta på resultatet för de olika grupperna på gårdarna, och se hur det varierar. I grupperna på gård A var effekten av behandling genomgående dålig och klassificerades, enligt riktlinjerna, som ”resistens” eller ”misstänkt resistens”, med undantag för grupp 5A FBZ+IVM. Denna grupp utgjordes dock bara av en individ och inget medelvärde kunde beräknas (absoluta värden för individen anges i resultatet), vilket inte uppnår rekommendationerna av minst sex hästar för utvärdering av effekt med hjälp av testet (American Association of Equine Practitioners 2019). Samma problem gällde fler grupper, däribland grupp 4A (FBZ) (med endast fyra individer), som var den grupp på gård A med näst bäst behandlingseffekt (efter ovan nämnd grupp). I grupperna på gård B var effekten god, med undantag för grupp 1B FBZ, där effekten var dålig (65 %), som i sin tur drog ner effekten i hela grupp 1B (79 %) och medeleffekten på hela gården (95 %). Effekten hos de andra fenbendazol-behandlade fölen på gården (grupp 2B FBZ och grupp 3B FBZ) var dock hög (97-98 %). Grupp 1B FBZ verkar inte ha utsatts för högre smittryck än resterande grupper (sett före behandling och under hela perioden), så det är osannolikt att den specifika gruppen skulle varit hårdare exponerade för parasiter än resterande grupper. I riktlinjerna (American Association of Equine Practitioners 2019) omnämns även att resultatet av FECRT kan variera

en del och ska således tolkas med försiktighet, samt att om endast ett fåtal hästar deltar i beräkningen finns risk för stor variation. Det omnämns även att samtliga hästar som delar på en yta, delar även parasiterna som finns på ytan, och således bör resistensen vara likartad över hela gruppen. Det bör inte finnas resistent maskar hos vissa hästar men inte hos andra (American Association of Equine Practitioners 2019). Utifrån detta borde inte just denna grupp vara utsatt för mer resistent parasiter än andra grupper på gården.

Resultatet visar att behandling med fenbendazol i kombination med ivermektin har bättre effekt än behandling med enbart fenbendazol. Detta beror sannolikt på att verkningsmekanismerna hos bensimidazol (Martin 1997; Köhler 2001) och makrocycliska laktoner (Martin 1997; Köhler 2001) skiljer sig. Även om effekten av ivermektin har utvärderats och resistens förekommer, finns ändå en viss effekt (Boersema *et al.* 2002; Lindgren *et al.* 2008; Armstrong *et al.* 2014; Cooper *et al.* 2020). I en studie av Nielsen *et al.* (2020) såg man att kombinationspreparat (moxidectin, oxibendazol och pyrantel) hade bättre effekt jämfört med administration av enkelpreparat (moxidectin). Notera att detta gällde små blodmaskar, men likväl tyder användning av kombinationspreparat på ökad effekt jämfört med administration av ett enda preparat.

Att FECRT i studien kallas modifierad beror på att de upprepade träckproverna efter behandling inte alltid togs efter 14 dagar som rekommenderas (Kaplan & Nielsen 2010). Däremot, prepatensperioden för spolmasken är 10-12 veckor (Jacobs *et al.* 2016), och det borde således teoretiskt sett inte spela någon större roll att proverna togs några dagar efter rekommendationen. Om avmaskningsmedlet är effektivt bör alla spolmaskar avdödas och vid ny infektion bör ägg inte kunna ses förrän efter dessa 10-12 veckor.

Medelåldern vid första behandlingen på gård A var 3,7 månader och på gård B 3,9 månader. Detta skiljer sig ganska mycket från SVA:s rekommendationer: första behandling vid 8-10 veckors ålder (2-2,5 månad) och andra behandling vid 16-18 veckors ålder (4-4,5 månad), samt ofta ytterligare en avmaskning i januari-februari efterföljande år (SVA 2020). Detta är intressant att jämföra med resultaten från studien av Leathwick *et al.* 2017, där man undersökte avmaskning och resistens hos spolmasken. På de medverkande gårdarna i denna studie är fölen generellt äldre än rekommendationen för ålder vid behandling, och skulle kunna jämföras med resultaten av Leathwick *et al.* (2017) att resistens selekteras fram snabbare om fölen behandlas vid tre och fem månaders ålder än om de behandlas vid två och fem månaders ålder, detta är dock baserat på att fölen får två behandlingar per år. I studien av Leathwick *et al.* (2017) såg man även att resistensen utvecklas snabbt vid behandling tolv gånger per år. I tabell 2 finns estimerat antal behandlingar per år

för gård A; dessa resultat, samt det faktum att vissa föl på gården fick sex behandlingar under angiven tidsperiod år 2019 och 2020, visar att fölen på stuteriet behandlas många gånger jämfört med den svenska rekommendationen (SVA 2020). Antal behandlingar är dock inte fullt lika många (tolv behandlingar/föl/år) som räknades på i studien (Leathwick *et al.* 2017), men många behandlingar kan ändå möjligtvis medföra på snabbare resistensutveckling. Alltså, stuteriets selektivt tillämpade avmaskningsstrategi resulterar i fler antal behandlingar per individ än vad den rutinmässiga avmaskningen rekommenderar (SVA 2020), vilket teoretiskt kan ha påskyndat resistensutvecklingen på gården. Det hade således varit intressant att undersöka resistensläget på ett stuteri i Sverige som tillämpar de rekommenderade avmaskningsrutinerna. I studien (Leathwick *et al.* 2017) anges även att i de fall man behandlade en gång första levnadsåret utvecklade resistens snabbast om behandlingen skedde vid tre eller fyra månaders ålder. Vissa föl år 2016-2020 är behandlade endast en gång (dock under angiven tidsperiod så de kan ha behandlats/kommer behandlas fler gånger under första levnadsåret); om detta tas i beräkning med medelåldern för behandling i studien (gård A 3,7 månader, gård B 3,9 månader), kan det, hänvisat till studien 2017, ha drivit på resistensutvecklingen. Det hade varit intressant att erhålla data från gården på hur gamla fölen varit vid behandling. Att ta i beaktning dock är att studien utförd av Leathwick *et al.* 2017 var en data-simulering.

5.3. Genomgång av viktdata

Det tredje syftet med studien var att undersöka ifall det föreligger ett samband mellan naturlig spolmaskinfektion och tillväxt hos föl, och tillhörande frågeställning var densamma. Även om det utifrån resultatet ser ut som en trend där ökade EPG-värden gav minskad procentuell viktuppgång, fanns ingen signifikans på korrelation mellan variablerna. Detta innebär att studiens resultat inte kunde peka på ett signifikant samband att spolmaskinfektion ger nedsatt tillväxt, även om det ser ut så i grafen. Det hade varit intressant att ha med fler föl i denna beräkning för att se ifall detta skulle kunna uppnås.

Viktiga felkällor att ta i beaktning för detta resultat är ifall fölen haft olika tillgång till föda i hagarna, ifall fölen haft annan samtidig parasitbörda som kan ha påverkat deras tillväxt, samt ifall de har haft annan sjukdom som påverkat födointaget.

I studien utförd av Clayton & Duncan (1978) undersöktes också relationen mellan spolmaskinfektion och tillväxt, och i denna studie verkade det som att infektion kunde påverka viktuppgång. Dock var studiepopulationen liten och det framgår inte om det fanns någon signifikans på korrelation. Individerna i studien kan även haft en större parasitbörda då de administrerades en enkel dos om 8000 spolmaskägg

samt inte fick någon behandling med anthelmintika. I studien av Nielsen *et al.* (2020) undersöktes istället olika behandlingsregimer och påverkan på kroppsvikt, och resultaten var att det inte fanns någon signifikant skillnad i genomsnittlig kroppsvikt om fölen behandlats vid två och fem månaders ålder, eller varje månad det första levnadsåret. De föl som behandlades vid två tillfällen kan potentiellt ha haft högre EPG än de som behandlades en gång i månaden, utan att det påverkade tillväxten. Att litteraturen anger nedsatt tillväxt som en effekt av infektion (Jacobs *et al.* 2016) skulle så kunna vara ett resultat av upplevd effekt av infektion, alternativt ha visats i andra studier där sambandet varit signifikant.

5.4. Konklusion

Effekten av fenbendazol på gård A verkar ha försämrats jämfört med tidigare, och på denna gård tyder resultaten på att det finns en resistens mot fenbendazol hos *P. univalens*. Denna studie är den första i Sverige, och även Europa, att visa resistens mot fenbendazol hos hästens spolmask; ett fynd som är allvarligt eftersom det redan finns resistens mot makrocycliska laktoner och tetrahydropyrimidiner. Det verkar också som att resistensutvecklingen går oroväckande snabbt, eftersom effekten av fenbendazol var 100 % år 2014. Det är viktigt att undersöka den kliniska effekten av fenbendazol vid fler stuterier i Sverige för att ytterligare kartlägga resistensläget.

Referenser

- American Association of Equine Practitioners (2019). *AAEP Internal Parasite Control Guidelines*.
https://aaep.org/sites/default/files/Documents/InternalParasiteGuidelinesFinal5.23.19_0.pdf [2020-12-08]
- Armstrong, S.K., Woodgate, R.G., Gough, S., Heller, J., Sangster, N.C. & Hughes, K.J. (2014). The efficacy of ivermectin, pyrantel and fenbendazole against *Parascaris equorum* infection in foals on farms in Australia. *Veterinary Parasitology*, 205 (3-4), 575-580. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2014.08.028>
- Boersema, J.H., Eysker, M. & Nas, J. W. M. (2002). Apparent resistance of *Parascaris equorum* to macrocyclic lactones. *Veterinary Record*, 150 (9), 279-281.
<http://dx.doi.org/10.1136/vr.150.9.279>
- Brown, P.J. & Clayton H.M. (1979). Hepatic pathology of experimental *Parascaris equorum* infection in worm-free foals. *Journal of Comparative Pathology*, 89 (1), 115-123. [https://doi.org/10.1016/0021-9975\(79\)90015-X](https://doi.org/10.1016/0021-9975(79)90015-X)
- Clayton, H.M. (1986). Ascarids: Recent advances. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 2 (2), 313-328. [https://doi.org/10.1016/S0749-0739\(17\)30718-6](https://doi.org/10.1016/S0749-0739(17)30718-6)
- Clayton, H.M. & Duncan, J.L. (1977). Experimental *Parascaris equorum* infection of foals. *Research in Veterinary Science*, 23 (1), 109-114. [https://doi.org/10.1016/S0034-5288\(18\)33236-3](https://doi.org/10.1016/S0034-5288(18)33236-3)
- Clayton, H.M. & Duncan, J.L. (1978). Clinical signs associated with *Parascaris equorum* infection in worm-free pony foals and yearlings. *Veterinary Parasitology*, 4 (1), 69-78. [https://doi.org/10.1016/0304-4017\(78\)90037-7](https://doi.org/10.1016/0304-4017(78)90037-7)
- Clayton, H.M. & Duncan, J.L. (1979). The development of immunity to *Parascaris equorum* infection in the foal. *Research in Veterinary Science*, 26 (3), 383-384.
[https://doi.org/10.1016/S0034-5288\(18\)32899-6](https://doi.org/10.1016/S0034-5288(18)32899-6)
- Coles, G.C., Bauer, C., Borgsteede, F.H.M., Geerts, S., Klei, T.R., Taylor, M.A. & Waller, P.J. (1992). World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) methods for the detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. *Veterinary Parasitology*, 44 (1-2), 35-44.
[https://doi.org/10.1016/0304-4017\(92\)90141-U](https://doi.org/10.1016/0304-4017(92)90141-U)
- Cooper, L.G., Caffè, G., Cerutti, J., Nielsen, M.K. & Anziani, O.S. (2020). Reduced efficacy of ivermectin and moxidectin against *Parascaris* spp. in foals from

- Argentina. *Veterinary Parasitology*, 20, 100388-100388.
<https://doi.org/10.1016/j.vprsr.2020.100388>
- Cribb, N.C., Coté, N.M., Bouré, L.P. & Peregrine, A.S. (2006). Acute small intestinal obstruction associated with *Parascaris equorum* infection in young horses: 25 cases (1985-2004). *New Zealand Veterinary Journal*, 54 (6), 338-343.
<https://doi.org/10.1080/00480169.2006.36721>
- FASS Djurläkemedel (u.å. a). *QP Antiparasitära, insektsdödande och repellerande medel*. <https://www.fass.se/LIF/atcregister?userType=1&atcCode=QP> [2020-11-12]
- FASS Djurläkemedel (u.å. b). *Axilur[®] vet*.
<https://www.fass.se/LIF/product?nplId=19830428000010&userType=1> [2020-12-08]
- FASS Djurläkemedel (u.å. c). *Banminth[®] vet*.
<https://www.fass.se/LIF/product?nplId=19790223000014&userType=1> [2020-12-08]
- FASS Djurläkemedel (u.å. d). *Ivomec[®] vet*.
<https://www.fass.se/LIF/product?nplId=19860425000041&userType=1> [2020-12-08]
- Fleming, S.A. (2015). Anthelmintic Use. I: Smith, B.P. (red.). *Large Animal Internal Medicine*. 5 uppl. St. Louis: Mosby Elsevier. 1514-1516.
- Gao J.F., Zhang, X.X., Wang, X.X., Li, Q., Li, Y., Xu, W.W., Gao, Y. & Wang, C.R. (2019). According to mitochondrial DNA evidence, *Parascaris equorum* and *Parascaris univalens* may represent the same species. *Journal of Helminthology*, 93 (3), 383-388. <https://doi.org/10.1017/S0022149X18000330>
- Goday, C. & Pimpinelli, S. (1984). Chromosome Organization and Heterochromatin Elimination in *Parascaris*. *Science*, 224 (4647), 411-413. DOI: 10.1126/science.224.4647.411
- GraphPad Software (2020). *GraphPad Prism* (9.0.0 (86)). [Programvara].
<https://www.graphpad.com> [2020-11-23]
- Greiner, E.C. (2014). Laboratory diagnosis of parasitic diseases. I: Sellon, D.C. & Long, M.T. (red.). *Equine Infectious Diseases*. 2 uppl. St. Louis: Saunders Elsevier. 449-455.
- Hautala, K., Närehao, A., Kauppinen, O., Nielsen, M.K., Sukura, A. & Rajala-Schultz, P.J. (2019). Risk factors for equine intestinal parasite infections and reduced efficacy of pyrantel embonate against *Parascaris* sp. *Veterinary Parasitology*, 273, 52-59.
<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2019.08.004>
- Jacobs, D., Fox, M., Gibbons, L. & Hermosilla, C. (2016). *Principles of Veterinary Parasitology*. Chichester: Wiley Blackwell (John Wiley & Sons, Ltd).
- Kaplan, R.M. & Nielsen M.K. (2010). An evidence-based approach to equine parasite control: It ain't the 60s anymore. *Equine Veterinary Education*, 22 (6), 306-316.
<https://doi.org/10.1111/j.2042-3292.2010.00084.x>
- Kornás, S., Cabaret, J. & Nowosad, B. (2010). *Parascaris* and cyathostome nematodes in foals: parasite in transit or real infection? *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 13 (4), 713-717. DOI: 10.2478/v10181-010-0010-7

- Köhler, P. (2001). The biochemical basis of anthelmintic action and resistance. *International Journal for Parasitology*, 31 (4), 336-345. [https://doi.org/10.1016/S0020-7519\(01\)00131-X](https://doi.org/10.1016/S0020-7519(01)00131-X)
- Leathwick, D.M., Sauermann, C.W., Geurden, T. & Nielsen, M.K. (2017). Managing anthelmintic resistance in *Parascaris* spp.: A modelling exercise. *Veterinary Parasitology*, 240, 75-81. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2017.03.026>
- Lindgren, K., Ljungvall, Ö., Nilsson, O., Ljungström, B.-L., Lindahl, C. & Höglund, J. (2008). *Parascaris equorum* in foals and in their environment on a Swedish stud farm, with notes on treatment failure of ivermectin. *Veterinary Parasitology*, 151 (2), 337-343. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2007.10.014>
- Martin, F., Höglund, J., Bergström, T.F., Lindsjö, O.K. & Tydén, E. (2018). Resistance to pyrantel embonate and efficacy of fenbendazole in *Parascaris univalens* on Swedish stud farms. *Veterinary Parasitology*, 264, 69-73. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2018.11.003>
- Martin, R.J. (1997). Modes of action of anthelmintic drugs. *The Veterinary Journal*, 154 (1), 11-34. [https://doi.org/10.1016/S1090-0233\(05\)80005-X](https://doi.org/10.1016/S1090-0233(05)80005-X)
- Mehlhorn, H. (2016). *Parascaris univalens*. I: Mehlhorn, H. (red.) *Encyclopedia of Parasitology*. Berlin, Heidelberg: Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-662-43978-4_4546
- Nicholls, J.M., Clayton, H.M., Pirie, H.M. & Duncan, J.L. (1978). A pathological study of the lungs of foals infected experimentally with *Parascaris equorum*. *Journal of Comparative Pathology*, 88 (2), 261-274. [https://doi.org/10.1016/0021-9975\(78\)90030-0](https://doi.org/10.1016/0021-9975(78)90030-0)
- Nielsen M.K. (2015). Equine parasitic disease. I: Smith, B.P. (red.) *Large Animal Internal Medicine*. 5 uppl., St. Louis: Mosby Elsevier. 1496-1503.
- Nielsen, M.K. (2016). Evidence-based considerations for control of *Parascaris* spp. infections in horses. *Equine Veterinary Education*, 28 (4), 224-231. DOI: 10.1111/eve.12536
- Nielsen, M.K., Baptiste, K.E., Tolliver, S.C., Collins, S.S. & Lyons, E.T. (2010). Analysis of multiyear studies in horses in Kentucky to ascertain whether counts of eggs and larvae per gram feces are reliable indicators of numbers of strongyles and ascarids present. *Veterinary Parasitology*, 174 (1-2), 77-84. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2010.08.007>
- Nielsen, M.K. & Reinemeyer, C.R. (2014). Gastrointestinal nematodes. I: Sellon, D.C. & Long, M. T. (red.). *Equine Infectious Diseases*. 2 uppl. St. Louis: Saunders Elsevier. 475-485.
- Nielsen, M.K., Wang, J., Davis, R., Bellaw, J.L., Lyons, E.T., Lear, T.L. & Goday, C. (2014). *Parascaris univalens* – a victim of large-scale misidentification? *Parasitology Research*, 113 (12), 4485-4490. DOI: 10.1007/s00436-014-4135-y

- Nielsen, M.K., Gee, E.K., Hansen, A., Waghorn, T., Bell, J. & Leathwick, D.M. (2020). Monitoring equine ascarid and cyathostomin parasites: Evaluating health parameters under different treatment regimens. *Equine Veterinary Journal*, 2020;00:1-9. <https://doi.org/10.1111/evj.13374>
- Peregrine, A.S., Marcelo, B.M., Kaplan, R.M., & Nielsen, M.K. (2014). Anthelmintic resistance in important parasites of horses: Does it really matter? *Veterinary Parasitology*, 201 (1-2), 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2014.01.004>
- Roepstorff, A. & Nansen, P. (1998). *FAO Animal Health Manual nr. 3: Epidemiology, diagnosis and control of helminth parasites of swine*. Rom: Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO).
- Slocombe, J.O.D., de Gannes, R.V.G. & Lake, M.C. (2007). Macrocyclic lactone-resistant *Parascaris equorum* on stud farms in Canada and effectiveness of fenbendazole and pyrantel pamoate. *Veterinary Parasitology*, 145 (3), 371-376. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2006.08.008>
- SVA (2020). Avmaskning av häst. <https://www.sva.se/djurhalsa/djursjukdomar-a-o/avmaskning-av-hast/> [2020-11-12]
- Torgerson, P.R., Paul, M. & Furrer, R. (2014). Evaluating faecal egg count reduction using a specifically designed package “eggCounts” in R and a user friendly web interface. *International Journal for Parasitology*, 44 (5), 299-303. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2014.01.005>
- Tydén, E., Dahlberg, J., Karlberg, O. & Höglund, J. (2014). Deep amplicon sequencing of preselected isolates of *Parascaris equorum* in β -tubulin codons associated with benzimidazole resistance in other nematodes. *Parasites & Vectors*, 7 (1), 410. DOI: 10.1186/1756-3305-7-410

Tack

Jag vill först och främst rikta ett stort tack till personalen på det medverkande stuteriet för god kontakt och gott samarbete under studiens gång. Jag vill även visa min största tacksamhet till mina handledare Eva Tydén och Frida Martin för ovärderligt stöd och engagemang, värdefulla råd, möten och diskussioner under hela terminen. Jag vill även tacka min examinator Behdad Tarbiat för bedömningen av arbetet. Ett tack riktas även till Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap som lånat ut sitt parasitlaboratorium och möjliggjort för mig att utföra träckprovsanalyserna i studien. Jag vill även tacka studenterna i min skrivgrupp – Elinor och Hillevi – för trevliga möten och goda förslag till förbättringar i arbetet. Slutligen vill jag även tacka min familj och mina närstående som bidragit med värdefullt stöd under arbetets gång.

Populärvetenskaplig sammanfattning

Hästens spolmask, *Parascaris* spp., är en vanligt förekommande parasit hos unga hästar. En häst som infekteras kan få sjukdomstecken såsom hosta, näsflöde, bukighet och nedsatt tillväxt. Spolmasken är en stor parasit, och infektion med många spolmaskar kan orsaka stopp i tarmen. Detta stopp kan i vissa fall leda till att tarmen spricker, vilket kan orsaka död hos den drabbade hästen. Föl infekteras vanligtvis tidigt i livet men ägg ses i träcken först efter 10-12 veckor efter infektion. Det finns två arter av hästens spolmask, och traditionellt har man talat om *Parascaris equorum* när man refererat till hästens spolmask; däremot har studier genomförda de senare åren menat att den andra arten, *Parascaris univalens*, verkar vara den vanligast förekommande av de två arterna.

En häst infekterad med spolmask har tidigare kunnat behandlats med avmaskningsmedel ur någon av de tre grupperna makrocycliska laktoner, bensimidazoler och tetrahydropyrimidiner. Dessa substanser har under lång tid varit effektiva mot spolmasken, men på senare år har man på flera håll i världen upptäckt att avmaskningsmedlen inte haft förväntad effekt mot spolmasken, vilket tyder på att spolmasken utvecklat en resistens mot läkemedlen. Det är framförallt mot de makrocycliska laktonerna som spolmasken uppvisat resistens, men även de andra två grupperna, bensimidazoler och tetrahydropyrimidiner, har setts ha en sämre behandlingseffekt än förväntat. Infektion med spolmask kan diagnosticeras genom träckprovsanalys; men till följd av potentiellt farliga följder av kraftig infektion, samt det faktum att spolmasken är så vanligt förekommande att man kan utgå från att alla föl på stuterier drabbas, är de svenska rekommendationerna att behandla vid specifika tidpunkter. Av denna anledning utförs sällan träckprovsanalys innan avmaskning.

På ett svenskt stuteri har man sedan flera år behandlat sina föl med Axilur, en fenbendazol som tillhör gruppen bensimidazoler, för att fölen ska bli av med spolmaskinfektion. På senare tid har dock en försämrade behandlingseffekt av medlet noterats. Syftet med denna studie är att, med hjälp av detta stuteri, sammanställa historisk behandlingseffekt, undersöka den kliniska effekten av fenbendazol, och undersöka om det finns ett samband mellan infektion med spolmask och tillväxt hos fölen.

Stuteriet som medverkar har utarbetat en provtagnings- och behandlingsstrategi mot parasiter. Stuteriet skickar in träckprover för analys ungefär var fjärde vecka, och avmaskar de föl som utsöndrar ägg över en viss mängd. Stuteriet är uppdelat på två gårdar, gård A och gård B, vilka båda har deltagit i studien. För att genomföra önskad sammanställning och analyser i studien, har stuteriet delat med sig av historiska data över träckprovsresultat och behandlingar under åren 2016-2019. Stuteriet har även samlat träckprover med jämna mellanrum från totalt 69 föl uppdelade på de båda gårdarna; träckproverna har sedan skickats in för analys och stuteriet har därefter behandlat de föl som utsöndrat ägg över en viss mängd (≥ 100 EPG). Detta har möjliggjort beräkning av den kliniska effekten av det använda avmaskningsmedlet med en metod kallad faecal egg count reduction test. Slutligen delade stuteriet med sig av viktdata från fölen; och tack vare detta möjliggjordes analys för ett eventuellt samband mellan spolmaskinfektion och tillväxt hos fölen. Stuteriets har sedan tidigare som rutin att behandla föl med avmaskningsmedlet ivermektin, en makrocyclisk lakton, när analys av fölens träckprover visat på en förekomst av blodmask i en viss mängd (≥ 100 EPG). Detta gjordes även under studiens gång, och av denna anledning behandlades vissa föl i studien med endast fenbendazol, medan andra behandlades med fenbendazol i kombination med ivermektin. Detta möjliggjorde analys av den kliniska effekten både av fenbendazol ensamt, men även i kombination med ivermektin.

Studien visade på att effekten av fenbendazol har försämrats under åren på den gård historiska data analyserades i studien. Resultaten visar att det finns en trend med ökat antal behandlingar per föl under åren (2016-2020); och även en ökad andel behandlingar som inte haft fullgod effekt (med detta menas att behandlingarna med avmaskningsmedel inte har eliminerat alla parasiter från fölet vid analys av prover tagna ett par veckor senare). Under samtliga år 2016-2020 har antalet föl som varit infekterad med spolmask på gården varit $>90\%$, beräknat utifrån det totala antalet föl på gården. Fölen verkar även ha utsatts för liknande mängd smitta av spolmasken genom åren.

Den kliniska effekten av fenbendazol i studien indikerade resistens hos spolmasken på en av stuteriets gårdar (gård A). På den andra gården (gård B) tydde resultatet på en misstänkt resistens, men på denna gård var det dålig behandlingseffekt hos endast en grupp av föl. Den dåliga behandlingseffekten i denna grupp försämrade resultatet sett på gårdsnivå. Studien visade även att behandling med fenbendazol i kombination med ivermektin hade bättre behandlingseffekt än behandling med enbart fenbendazol på gård A. Enligt rekommendation vid analys med testet för klinisk effekt, faecal egg count reduction test, bör ett visst antal dagar gå mellan avmaskning och uppföljande träckprov för att utvärdera effekten; i studien varierade denna period mellan fölen och skiljde sig något från det rekommenderade, och av denna anledning kallas testet i studien för modifierad.

Vid analys av viktdata från de medverkande fölen såg det ut att finnas ett samband där hög infektion gav lägre procentuell viktuppgång. Dock fanns inget signifikant samband mellan dessa två parametrar.

Av resultaten kan slutsatsen dras att effekten av fenbendazol på den gård som undersökts historiskt har försämrats under de senaste åren. Denna studie är även den första i Sverige, och hela Europa, att indikera en resistens mot fenbendazol hos spolmasken. Resistensutvecklingen verkar ha gått snabbt, under endast ett par år, då en studie från 2014 visade en effekt på 100 % på samma stuteri. Då det redan finns en konstaterad resistens hos de två andra verksamma läkemedelsgrupperna, är detta den sista tillgängliga läkemedelsgruppen att ta till vid infektion, och resistens mot denna läkemedelsgrupp är mycket allvarlig. Det är viktigt att undersöka den kliniska effekten av avmaskningsmedlet fenbendazol på fler stuterier i Sverige för att ytterligare kartlägga resistensläget.