



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Refugia som metod för att minska utvecklingen av anthelmintikaresistens hos får

Carolina Leijonflycht



Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2011:50

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2011



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Refugia som metod för att minska utvecklingen av anthelmintikaresistens hos får

Refugia as a method to slow down the development of anthelmintic resistance in sheep

Carolina Leijonflycht

Handledare:

Johan Höglund, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap
Eva Tydén, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Examinator:

Mona Fredriksson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala

Utgivningsår: 2011

Omslagsbild: MS Word

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2011:50
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Nyckelord: Får, anthelmintikaresistens, refugia, riktad selekterande behandling, gastrointestinala nematoder

Key words: Sheep, anthelmintic resistance, refugia, targeted selective treatment, gastrointestinal nematodes

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning.....	3
Material och metoder	3
Litteraturoversikt.....	3
Parasiter	3
Resistensutveckling.....	3
Refugia	4
Faktorer som påverkar refugia	4
Klimat.....	4
Parasit	4
Avmaskningsregimer	4
Hur stor del av populationen behöver vara i refugia?	5
Metoder som grundar sig på refugia	5
Utspädning av resistent population	5
Riktad behandling	6
Riktade selekterande behandlingar.....	6
FAMACHA.....	7
Five point check©	7
Andra metoder.....	7
Vad krävs för att fårbönderna ska vilja använda sig av refugia?	8
Diskussion	9
Referenser.....	10

SAMMANFATTNING

Resistens mot avmaskningsmedel är ett stort problem inom fårnäringen världen över. Ett sätt att minska utvecklingen av resistens är att använda sig av refugia, det vill säga att lämna en del av populationen oexponerad för avmaskningsmedel och på så sätt behålla gener för känslighet. Klimat, typ av parasit och avmaskningsregimer påverkar storleken på refugien. Utspädning av en resistent population med icke-resistenta parasiter, riktad behandling och riktade selekterande behandlingar är metoder som utgår från refugia. Utspädning är genomförbart men omständigt. Riktad behandling innebär att inte avmaska när få parasiter finns i refugia, då detta selekterar för resistens. Riktade selekterande behandlingar betyder att man bara avmaskar de djur som har behov av det. FAMACHA© har visat sig vara en väl fungerande metod för att kunna välja ut och avmaska de djur som lider av infektion med *H. contortus*. Vägning av djur för att utifrån viktuppgång välja ut de djur som behöver avmaskas fungerar bra men kräver stora investeringar. Five point check© behöver utvecklas vidare och utvärderas för att bli ett bra alternativ. Det som krävs för att metoderna ska användas av djurägarna är att de är enkla, billiga och funktionella. Det behövs också föregångare bland djurägarna som visar att de nya metoderna fungerar och inte leder till minskad produktion och försämrad djurhälsa. Refugia kan fördröja resistensutvecklingen men stoppar den inte.

SUMMARY

Anthelmintic resistance is a major problem in sheep husbandry all over the world. One way to slow down the development of anthelmintic resistance is to keep part of the parasite population in refugia (unexposed to drugs) which will maintain the genes for susceptibility within the population. Climate, type of parasite and drenching regimes effect the size of the refugia. Dilution of resistant with susceptible parasites, targeted treatment and targeted selective treatment are all management strategies that employ refugia. Dilution is possible but complicated. Targeted treatment means not drenching when there are few parasites in refugia as this selects for resistance. Targeted selective treatment means only drenching animals that need treatment. FAMACHA© has turned out to be an effective method to pick out the animals which suffer from an infection with *H. contortus*. To use daily weight gain as an indicator of which animals to treat is effective but costly. Five point check© needs development and evaluation to be a useful alternative. The methods need to be simple, cheap and functional in order to be used by farmers. There is also a need for foregoers among the farmers that can show the others that the new methods work and do not lead to production loss and a worsened animal health. Refugia delay the development of anthelmintic resistance – it does not stop it.

INLEDNING

Parasitangrepp är en av de vanligaste orsakerna till sjukdom och försämrad tillväxt hos får. De ger en sämre djurvälstånd och minskad produktion. Hittills har man förlitat sig på avmaskningsmedel, men anthelmintikaresistensen är numera ett utbrett problem och även om nya preparat skulle utvecklas visar studier att parasiter på bara några år utvecklar resistens (Waller, 1997). Det är därför viktigt att försöka förhindra att allt fler helminther blir resistenta genom att begränsa, kontrollera och förfinna användning av avmaskningsmedel. Det finns flera alternativ, till exempel betesplanering och betesskötsel, tillskott av proteiner och utfodring med växter som har avmaskande egenskaper. Det går även att modifiera med vilka intervall och tidpunkter avmaskning sker och/eller begränsa behandlingarna till de djur som är i störst behov av att avmaskas.

Här fokuseras på refugia, det vill säga en del av populationen lämnas oexponerad för avmaskningsmedel. Syftet med uppsatsen är att beskriva vilka metoder som finns för att upprätthålla refugia, hur de olika metoderna fungerar och hur effektiva de är. Viktigt är också att utvärdera om djurvälstånd och produktion kan hållas på en acceptabel nivå och om det fungerar i praktiken – vad krävs för att fårbönderna ska välja att använda sig av metoderna?

MATERIAL OCH METODER

Kursboken i parasitologi gav en helhetsbild av helminthförekomst hos får samt anthelmintikaresistens, även FASS vet. bidrog till detta. Databaser som användes vid artikelsökning var Google scholar, Science direct och Web of knowledge. Sökord var från början ”*anthelmintic resistance sheep*” och sedan användes sökord som fanns i de artiklar som hittades, som ”*ruminant nutrition; parasitic nematodes; resilience; resistance; immunity*”. När det bestämts att refugia skulle bli huvudämnet blev sökorden ”*refugia helminths*”. Detta ledde till FAMACHA© och sedan vidare på det. Referenser i artiklar samt ”relaterade artiklar” och ”citerad i” gav ytterligare resultat.

LITTERATURÖVERSIKT

Parasiter

De parasiter som främst orsakar problem hos får är *Haemonchus contortus* i tropiska/subtropiska områden och *Teladorsagia circumcincta* och *Trichostrongylus* spp i tempererade områden (van Wyk et al., 2006). Alla dessa har en direkt livscykel. *H. contortus* gör skada genom att suga blod från slemhinnorna i löpmagen. Akut haemonchos ger anemi medan kronisk haemonchos ger gradvis viktning och svaghet. *Teladorsagia circumcincta* och *Trichostrongylus* spp ger minskad tillväxt och ibland diarré (Taylor et al., 2007).

Resistensutveckling

Anthelmintikaresistens definieras som ”maskindivider som tolererar anthelmintikadoser som är letala för majoriteten av övriga individer inom samma maskpopulation”. Resistensen sprids genom att resistenta individer överlever och kan föröka sig i högre grad än icke-resistenta och därmed överföra resistensen till nästa generation (FASS vet 2010).

Refugia

Refugia innebär att en del av maskpopulationen inte utsätts för avmaskningspreparat. Denna del utvecklar inte resistens och på så sätt behålls mottaglighet för avmaskningsmedel i populationen (Van Wyk, 2001). Hur mycket resistent gener som förs vidare till nästa generation beror till stor del på refugians storlek - ju större refugia desto mindre risk för resistensutveckling (Gaba et al., 2006a). Tre typer av refugia har identifierats: parasiter på betet, parasiter i djur som inte behandlats med anthelmintika samt parasiter i hypobios (Van Wyk, 2001).

Faktorer som påverkar refugia

Det finns många faktorer som påverkar hur stor del av maskarna som måste lämnas obehandlade för att upprätthålla en tillräckligt stor refugia. Nedan sammanfattas dessa under rubrikerna klimat, parasit och avmaskningsregimer. Avmaskningsregimer är det enda av dessa som kan användas för att manipulera refugian, men kunskap om parasiter och hur klimatet påverkar deras utveckling är nödvändig (Jackson & Waller 2008).

Klimat

Under torra somrar dör många larver på betet varvid refugian minskar (Gaba et al., 2006a). Fuktigt klimat gynnar de flesta parasiter och under regniga somrar överlever flera parasiter på betet. Torka kan därmed vara orsak till att resistensen är mer utbredd på södra halvklottet än i till exempel Storbritannien och Norden (Papadopoulos et al., 2001).

Parasit

Arter med hög biotisk potential (förmåga att producera ägg), till exempel *H. contortus*, kan ge en hög grad av betessmitta från ett fåtal maskar och därför kan en effektiv refugia upprätthållas även om endast en liten del av värdpopulationen lämnas obehandlade. *T. circumcincta* däremot har en lägre biotisk potential och fler parasiter behöver undgå avmaskning för att ge tillräcklig refugia (Kenyon et al., 2009). Hur länge maskarna lever och vilka omständigheter som är mest gynnsamma för de frilevande stadierna varierar mellan arter (Gaba et al., 2010). Vissa stadier i parasitens utveckling är inte mottagliga för avmaskningsmedel.

Avmaskningsregimer

Ju fler djur som behandlas desto mindre blir refugian, eftersom fler av de icke-resistenta parasiterna dör. Suprapopulationen (det vill säga de parasiter som lever utanför värdjuret) varierar i storlek och att avmaska innan djuren släpps ut på ett parasitfritt bete där suprapopulationen är liten ökar risken för resistensutveckling (Jackson & Waller, 2008). Papadopoulos et al. (2001) såg att om alla djur i en betesgrupp avmaskades samtidigt som vädret var ofördelaktigt för de frilevande stadiernas överlevnad, till exempel vid torka, ledde det till selektion för resistensutveckling hos *T. circumcincta*. Enligt Gaba (2006a) leder även

frekventa avmaskningar till snabb utveckling av resistens hos *T. circumcincta*. Leathwick et al. (1995) menar dock att det snarare är tidpunkten, inte antalet avmaskningar, som är den mest avgörande faktorn. Avmaskning i grindhålet eller *dose and move*, dvs. när alla djur avmaskas och sedan omedelbart flyttas till ett parasitfritt bete, har visat sig ge stark resistensutveckling hos *H. contortus* i band annat Sydafrika (reviewed i van Wyk, 2001). Å andra sidan har man i Sverige, där man länge använt sig av *dose and move*, inte sett att det lett till ett ökat resistensproblem, sannolikt beroende på att fårbeten i vårt land i de flesta fall är nedsmittade med tillräckligt många parasitlarver för att upprätthålla en fungerande refugia (Höglund et al., 2009).

Hur stor del av populationen behöver vara i refugia?

Gaba et al. (2010) utarbetade en datamodell för får och parasiter med vilken det var möjligt att simulera fem betessåsonger för att undersöka hur resistensutvecklingen påverkades beroende på hur stor del av flocken som avmaskades. Modellen visade att ju fler djur som behandlats, desto större frekvens av resistent alleler återfanns i populationen. Om 30 % eller mindre av flocken behandlades kunde frekvensen av anthelmintikaresistens behållas under 10 %. När *dose and move* används kan det antas att resistensen ökar då endast de parasiter som överlevt avmaskningen förs vidare till det nya betet. I Sverige har, som nämns ovan, denna utveckling inte setts vilket anses bero på att klimatförhållandena inte är lika extrema, det vill säga här förekommer inte långa torrperioder där de flesta parasiter dör, utan det finns alltid parasiter kvar på betet som kan späda ut de resistent allelerna. Detta kan också förklara varför resistensen är mer utbredd hos *H. contortus* som är den parasit hos får som är sämst på att överleva på betet (Höglund et al., 2009).

Metoder som grundar sig på refugia

Utspädning av resistent population

Sissay et al. (2006) visade att det gick att återställa effektivitet hos flera substansgrupper (albendazol, tetramisol och ivermektin) genom att använda sig av refugia. Försöket utgick från en etiopisk getflock med hög andel resistent parasiter, främst *H. contortus* och *Trichostrongylus* spp. Getterna hölls innan försöket påbörjades på ett eget bete och avmaskades två gånger per år i början av den långa respektive korta regnperioden, samt ytterligare en gång vid början av torrperioden och närhelst veterinären såg symptom på gastroenterit hos något av djuren. Försöket inleddes med att alla getterna avmaskades med en kombination av preparat ur samtliga substansgrupper. Därefter hindrades djuren från att beta på sitt vanliga bete och de släpptes istället ut på ett allmänt bete tillsammans med bygdens andra djur för att späda ut de maskar som hade överlevt avmaskningen. Efter att deras gamla bete lämnats orört i tre månader slogs hö till nötkreatur. Därefter lämnades betet orört i ytterligare tre månader, för att sedan betas av nötkreatur i tre månader. På detta sätt eliminerades de resistent parasiterna. Getterna behandlades under den här tiden endast om tecken på anemi och käftgropsödem registrerades. Efter nio månader återfördes djuren till sitt ursprungliga bete, och fyra månader senare kontrollerades på nytt resistensläget i flocken

genom ett *faecal egg count reduction test* (FECRT). Effektiviteten hos samtliga substansgrupper hade ökat från 57-70% till 95-98%.

Wyk och Schalkwyk (1990) undersökte om det gick att ersätta resistent parasiter på ett bete med icke-resistent. Ett antal beteshagar infekterades med ett bensimidazol-resistent isolat av *H. contortus* med hjälp av experimentellt infekterade får. Dessa får byttes sedan ut mot andra som var infekterade med icke-resistent parasiter. I tre av fem hagar lyckades försöket. Tidpunkten ansågs vara den avgörande faktorn för om försöket skulle lyckas eller inte, eftersom det mottagliga isolatet måste introduceras vid en period då det naturligt fanns få parasiter på betet så att de icke-resistent fick möjlighet att etablera sig.

Att låta djurgrupper/djurslag med olika infektionskänslighet och behandlingsregimer dela betesmarker verkar förhindra/fördröja utveckling av resistens, troligtvis på grund av en kontinuerlig omsättning av parasiter i refugia (Papadopoulos et al., 2001, Sissay et al., 2006).

Riktad behandling

Riktad behandling (*targeted treatment*, TT) innebär att alla djur avmaskas vid den mest gynnsamma tidpunkten för att både behålla maskar i refugia och minska smittrycket. På så sätt kan antalet avmaskningar minskas och därmed även betessmittan med resistent parasiter (Kenyon et al. 2009). Tackor urskiljer flest ägg vid tiden runt förlossning (ca två veckor före och upp till 6 veckor efter), och avmaskning under den tiden selekterar för resistens då lammen får i sig endast de parasiter som överlevt avmaskningen (Leathwick et al. 1995). Att undvika att avmaska under en torrperiod då få maskar finns på betet och istället vänta tills fler maskar finns i refugia gynnar den mottagliga populationen (Gaba et al., 2006a). När urval görs av vilka grupper av djur som ska avmaskas är det viktigt att tänka på att dräktiga och lakterande tackor och lamm är mest känsliga för parasiter och dessa grupper bör övervakas mera noggrant så att tecken på parasitangrepp inte undgår upptäckt (Burke et al. 2007).

Riktade selekterande behandlingar

Vid riktad selekterande behandling (*targeted selective treatment*, TST) avmaskas bara de djur som verkligen behöver behandlas, antingen på grund av att de är mer sjukdomskänsliga eller för att de är mer benägna att föra smitta vidare. (Barger 1985) visade att ett fåtal djur i en betesgrupp bär på en stor del av parasiterna och det är dessa som i första hand behöver behandlas. När endast delar av betesgruppen avmaskas kommer de resistent maskarna att spädas ut på betet med alla dem som inte utsatts för medlet och därmed inte selekterats för resistens. Viktigt att tänka på är att med mindre frekvent avmaskning så kommer smittrycket att öka vilket ger större risk för sjukdom hos djuren (Jackson & Waller, 2008). Fördelen med TST är dock att de djur som har störst behov av behandling inkluderas medan de som inte behöver behandling exkluderas (Bath & van Wyk 2009). I en studie av Gaba et al. (2010) noterades att även om lammen i TST-gruppen hade fler parasiter var det ingen signifikant skillnad i viktuppgång. Genom att mäta pH i löpmagens innehåll hos får, vilket är en indikator på skadeverkan till följd av *Teladorsagia* (Taylor et al., 2007), kunde det konstateras att TST-gruppen klarade parasitangreppet lika bra som de lamm som avmaskades varje månad. I denna studie valdes de lamm som skulle avmaskas ut utifrån deras dagliga viktuppgång och äggurskiljning. En gång per månad vägdes lammen och *epg* beräknades med hjälp av en

modifierad McMaster-teknik. De lamm vars dagliga viktuppgång var mindre än 0.10kg/dag avmaskades, likaså det lamm som hade högst *epg*.

FAMACHA

FAMACHA© (efter Dr Faffa Malan som kom på idén – FAffa MALan CHArt) -systemet går ut på att jämföra färgen på det nedre ögonlockets slemhinna med en femgradig skala och utifrån denna avgöra om djuret lider av anemi. Många studier (Kaplan et al., 2004, Burke et al., 2007, Reynecke et al., 2009 m fl.) har visat att FAMACHA© är ett användbart, pålitligt och praktiskt sätt att kontrollera *H. contortus* som är en av de viktigaste orsakerna till anemi hos får, särskilt o tropiska och subtropiska områden. Till en början handlade FAMACHA© om att identifiera de djur som var i störst behov av behandling. Under senare år har det allt mer skett en övergång till att använda FAMACHA© för att identifiera friska djur som inte behöver avmaskas. Detta har i de flesta fall lett till en minskning av antal behandlingar utan att det påverkat produktionen negativt (Bath & van Wyk, 2009). Fördelarna med FAMACHA© är att det redan i fält kan avgöras vilka djur som behöver avmaskas. Det är dessutom en billig diagnos som inte kräver särskilt mycket träning/utbildning för att kunna utföras (van Wyk & Bath, 2002). Nackdelarna med FAMACHA© är att det endast kan användas i situationer där *H. contortus* är den dominerande parasiten och att det kräver mycket arbetskraft. I länder med relativt små flockar och där det finns gott om billig arbetskraft fungerar metoden bra. I länder som till exempel Australien, där flockarna är större och arbetskraften är dyrare, är metoden inte lika användbar (Besier, 2008).

Five point check©

Det som ingår i en så kallad *five point check©* är en okulär besiktning av nos, öga, käke, rygg och svans. Näsflöde orsakas sällan av helminther och tas därför inte vidare upp här. Ögats/konjunktivans färg används som tidigare nämnts inom FAMACHA© (se ovan). På käken kan ses käftgropsödem vilket är tecken på proteinemi, vars vanligaste orsak är blodsugande maskar. Rygg syftar på kroppskondition (*body condition score*, BCS) (Bath and van Wyk, 2009). BCS utgår från en bedömning på en femgradig skala. Genom att känna på fårets rygg strax bakom bröstkorgen bedöms fettansättningen (Department for international development, 2006). För att BCS ska vara användbart får bedömningarna inte skilja mer än max en halv grad på skalan, helst inte mer än en kvarts grad. Hänsyn bör också tas till att parasiter bara är en av flera orsaker försämrad kondition. Svans avser diarré som kan orsakas av flera parasiter (dock inte *H. contortus*). De djur som har mest diarré är de som är i störst behov av behandling (Bath and van Wyk 2009). I en undersökning (Stafford et al., 2009) fick en del djurägare behandla djuren utifrån tecken på diarré, *breech soiling*. När antalet maskägg i avföringen (*faecal egg counts*, FEC) från djur med kraftig diarré sedan räknades påvisades ett ökat antal ägg, vilket visar att tecken på diarré kan användas som en del i TST.

Andra metoder

Stafford et al. (2009) undersökte om tillväxten var en bra indikator på om djur behövde avmaskas. I försöket användes elektronisk öronmärkning tillsammans med automatiserad identifiering och sortering vid vägning av djuren. De ca 10 % av lammerna i studien som hade störst viktuppgång och även i övrigt verkade må bra avmaskades inte. Varken tillväxt eller

äggurskiljningen hos de obehandlade lammen skilde sig nämnvärt från de övriga i gruppen. Detta visar att djur som inte påverkas av parasitangreppen kan lämnas obehandlade utan att detta påverkar produktionen negativt. Samtidigt bidrar de obehandlade djuren till att säkerställa refugian. Greer et al. (2009) använde sig av en modell där man beräknade viktuppgång hos lamm med hänsyn till deras levande vikt, grästillgången på betet och lufttemperaturen. Därefter jämfördes den beräknade vikten med den faktiska viktuppgången. Lammen delades in i fyra grupper som avmaskades enligt olika kriterier: 1) alla djur behandlades var fjärde vecka (*neo-suppressive treatment*, NST); 2) alla djur behandlades när man såg tecken på sjukdom (*therapeutic treatment*, MT); 3) vid förutbestämda tidpunkter under betessäsongen (*strategic treatment*, SPT); eller 4) utifrån den teoretiska i förhållande till den faktiska viktuppgången. Lammen i MT-gruppen hade en viktökning på 11 % mindre än i de andra grupperna. I övrigt sågs ingen skillnad.

Richards et al. (2008) genomförde en studie med två hundar som under 6 månader tränades att identifiera parasitägg i träck. I snitt hade hundarna 85 % rätt vilket är jämförbart med immunologiska tester. Detta visar dels att träck från infekterade djur luktar annorlunda än från icke-infekterade djur, dels att det skulle kunna vara möjligt att utveckla någon typ av luktsensor för att avgöra vilka får som behöver avmaskas.

Vad krävs för att fårbönderna ska vilja använda sig av refugia?

Det finns ett motstånd mot att börja använda nya metoder som FAMACHA[©] och TST då det finns en tro att dessa kommer att leda till minskad produktion och därmed ekonomiska förluster för djurägaren (Bath & van Wyk, 2009). Detta måste vägas mot de långsiktiga effekterna av att fortsätta använda avmaskningsmedel som vi gör idag, det vill säga att det inom en snar framtid inte längre finns några medel som är effektiva. Tyvärr är det ofta inte förrän effekterna av ett problem blir uppenbara som man är villig att ändra metod och då kan det, i det här fallet, vara för sent. Därför är det viktigt att bönder och rådgivare informeras både om konsekvenserna av att fortsätta använda anthelmintika på det sätt som görs idag och om de nya metoder som finns att tillgå. För att bönder ska vilja använda sig av refugia måste metoderna vara relativt enkla, billiga och funktionella samtidigt som de inte får leda till minskad produktion eller försämrad djurhälsa. Flera studier (Greer et al., 2009, Stafford et al., 2009) visar att det går att upprätthålla samma produktionsnivå med ovan nämnda metoder. Det måste även finnas föregångare som är villiga att anamma de nya systemen och som visar att de fungerar. Då kommer alltför många bönder att gradvis följa efter. Detta har setts vad gäller användning av FAMACHA och det troliga är att detsamma kommer att ske med andra TST-strategier (Bath & van Wyk, 2009).

Ett sätt att använda sig av *five point check* kan vara att använda en markeringspray för att identifiera de djur som behandlats och för vad. Detta ger en uppfattning om vilka problem som är vanligast i flocken och en indikation på troliga parasitproblem. Om vissa djur har betydligt fler markeringar än övriga djur i gruppen kan det vara idé att ta bort dem (Bath and & van Wyk, 2009) eftersom motståndskraft mot parasiter i viss mån är ärftligt (Riley & van Wyk, 2009). TST är ett komplext system och till hjälp för att använda detta har dataprogram

börjat utvecklas. Där kan olika variabler läggas in (till exempel nederbörd, typ av bete, värdjurets ålder och reproduktionsstatus, temperatur, avmaskningsmedel) för att förenkla beslut beträffande avmaskning, det vill säga när avmaskning ska ske och hur stor del av flocken som behöver avmaskas för att upprätthålla tillräckligt stor refugia.

Målet med en hållbar integrerad parasitkontroll (*sustainable integrated parasite management*, sIPM) är inte maximal utan optimal produktion (van Wyk et al., 2006). Om enda sättet att upprätthålla en vinstgivande produktion är genom att vara helt beroende av kemikalier bör man överväga att övergå till ett mera hållbart system anser Malan et al. (1997).

DISKUSSION

Refugia upprätthålls genom att en del av maskpopulationen inte utsätts för avmaskningsmedel. Detta kan uppnås antingen genom att lämna en del av djuren obehandlade eller genom att behandla då en större del av maskpopulationen inte påverkas av avmaskningsmedlet då de befinner sig på betet eller i hypobios.

Det finns flera olika metoder att upprätthålla refugia. En är att späda/byta ut resistent mot mottagliga isolat. Sissay et al. (2006) visar att det är möjligt, men tyvärr mycket omständigt och därmed svårt att genomföra i praktiken. Även van Wyk & van Schalkwyk (1990) visar att detta är möjligt, men för att deras försök skulle lyckas var det viktigt att inte avmaska djuren alls under utspädningsperioden. Detta leder till produktionsnedgång och sämre djurhälsa och kommer därför knappast att anammas av djurägare.

Riktad behandling innebär att behandla vid tidpunkter då många parasiter finns i refugia, eller kanske snarare att inte behandla då få parasiter finns i refugia. Till exempel bör avmaskning under torrperioder undvikas, då många parasiter dör på betet. ”Avmaskning i grindhålet” rekommenderas inte när det gäller *H. contortus* i tropiska/subtropiska länder då detta leder till ökad selektion för resistens (van Wyk, 2001). Denna avmaskningsregim har dock inte setts leda till ökad resistens hos parasiter hos får i Sverige (Höglund et al., 2009).

Riktad selekterande behandling betyder att endast de djur som har behov av det avmaskas. Med hjälp av FAMACHA© kan man enkelt avgöra vilka djur som lider av en *H. contortus*-infektion och avmaska på plats. Denna metod fungerar mycket bra och har vunnit stort genomslag bland djurägare med mindre flockar i tropiska/subtropiska områden (Kaplan et al., 2004, Burke et al., 2007, Reynecke et al., 2009 m fl.). En annan indikator på vilka djur som behöver avmaskas är daglig viktuppgång. Detta kan till skillnad mot FAMACHA© användas till icke blodsugande arter som *T. circumcincta* och *Trichstrongylus* spp. Metoden som sådan fungerar bra men kräver stora investeringar i form av automatiska vägningsanordningar. Den är därmed inte tillgänglig för alla (Stafford et al. 2009). Five point check© är ytterligare en metod som är under utveckling. Denna utgår från en okulär bedömning av djurets kondition. Mera forskning och utveckling av tydliga mallar krävs om Five point check© ska ses som ett bra hjälpmedel (Bath & van Wyk, 2009).

Flera studier (Leathwick et al., 1995, Gaba et al., 2006a, Gaba et al., 2010) har använt sig av datamodeller istället för att studera fenomenet hos levande djur. Det ger möjlighet att studera flera säsonger och följa utveckling av resistens under en längre tid, men samtidigt är naturen mer komplex än vad en statistisk modell någonsin kan vara vilket innebär att de resultat som fås bara är indikationer och inte säkra svar. Risken är att detta glöms bort och att resultat från datamodeller ses som sanningar (van Wyk, 2001) vilket senare kan ge obehagliga överraskningar.

Att det i vissa situationer lönar sig att behålla parasiter i refugia råder det ingen tvekan om, eftersom detta ger en minskad risk för utveckling av resistens. Forskarna verkar även vara överens om att metoden måste användas tillsammans med anthelmintika för att undvika stora produktionsförluster och lidande hos djuren. Däremot är det oklart hur stor del av populationen som behöver vara i refugia för att motverka resistensutvecklingen (Kenyon et al., 2009) och här krävs mera forskning. Många olika faktorer påverkar refugians storlek och det går inte att ge allmänna råd om hur många djur som ska avmaskas eller när de ska avmaskas, detta beror på en mängd olika faktorer och måste anpassas till den specifika situation som råder på gården just då (Wyk et al., 2006). Här är de dataprogram (Greer et al., 2009, Wyk & Reynecke, 2010) som nu utvecklas ett bra stöd och förhoppningen är att dessa ska underlätta korrekt avmaskning. Frågan är hur många fårbonder i utvecklingsländer som har tillgång till dator? Överlag så kräver alla metoder som grundar sig på refugia mera arbete jämfört med att bara behandla alla får rätt av. Den vinst som fås av minskad åtgång av avmaskningsmedel väger troligtvis inte upp den ökade arbetsbördan på kort sikt. Här är det viktigt med långsiktigt tänkande. Utförlig information och rådgivning tillsammans med nytänkande föregångare som visar att det fungerar i praktiken bör kunna få fårbonder att anamma de nya systemen (Bath & van Wyk, 2009). Studier (Greer et al., 2009, Stafford et al., 2009) har redan visat att det är möjligt att hålla kvar produktionen på samma nivå som med traditionell avmaskning.

Användning av avmaskningsmedel måste minska och refugia är ett sätt att göra det. Det är dock inte det enda sättet och inte heller en lösning i sig självt utan måste kombineras med annat. Det är ett sätt att skjuta upp resistensutvecklingen – inte stoppa den. Det ger oss mera tid att utveckla nya avmaskningsmedel men det jag anser vara grundproblemet kvarstår - det sätt på vilket vi föder upp djur och utnyttjar marker. Vi har så många djur per ytenhet att vi måste använda oss av gödningsmedel för att få tillräckligt med gräs och avmaska alla djuren med kemikalier för att kunna kontrollera parasitangrepp (Stafford et al., 2009). Det är inte hållbart i längden och någonstans finns det en gräns för hur mycket vi kan begära att marken och djuren ska ge oss. Jag tror att vi har passerat den.

REFERENSER

Barger, I. A. (1985). The statistical distribution of trichostrongylid nematodes in grazing lambs. *International Journal for Parasitology*, 15, 645-649.

- Bath, G. F. & van Wyk, J. A. (2009). The Five Point Check© for targeted selective treatment of internal parasites in small ruminants. *Small Ruminant Research*, 86, 6-13.
- Besier, R. B. (2008). Targeted treatment strategies for sustainable worm control in small ruminants. *Tropical Biomedicine*, 25 (Supplement): 9-17.
- Burke, J. M., Kaplan, R. M., Miller, J. E., Terrill, T. H., Getz, R., Mobini, S., Valencia, E., Williams, M. J., Williamson, L. H. & Vatta, A. F. (2007). Accuracy of the FAMACHA system for on-farm use by sheep and goat producers in the southeastern United States. *Veterinary Parasitology*, 147, 89-95.
- Department for international development – Body condition scoring of sheep [online] (2008)
Tillgänglig: <http://www.smallstock.info/tools/condscor/cs-sheep.htm> [2011-03-11]
- Gaba, S., Cabaret, J., Ginot, V., Silvestre, A. (2006a). The early drug selection of nematodes to anthelmintics: stochastic transmission and population in refuge. *Parasitology*, 133, 345-356.
- Gaba, S., Cabaret, J., Sauve, C., Cortet, J. & Silvestre, A. (2010). Experimental and modeling approaches to evaluate different aspects of the efficacy of Targeted Selective Treatment of anthelmintics against sheep parasite nematodes. *Veterinary Parasitology*, 171, 254-262.
- Greer, A. W., Kenyon, F., Bartley, D. J., Jackson, E. B., Gordon, Y., Donnan, A. A., McBean, D. W. & Jackson, F. (2009). Development and field evaluation of a decision support model for anthelmintic treatments as part of a targeted selective treatment (TST) regime in lambs. *Veterinary Parasitology*, 164, 12-20.
- Höglund, J., Gustafsson, K., Ljungström, B. L., Engström, A., Donnan, A., & Skuce, P. (2009). Anthelmintic resistance in Swedish sheep flocks based on a comparison of the results from the faecal egg count reduction test and resistant allele frequencies of the beta-tubulin gene. *Veterinary Parasitology*, 161, 60-68.
- Jackson, F., Waller, P. (2008). Managing refugia. *Tropical Biomedicine*, 25, 34-40.
- Kaplan, R. M., Burke, J. M., Terrill, T. H., Miller, J. E., Getz, W. R., Mobini, S., Valencia E., Williams, M. J., Williamson, L. H., Larsen, M. & Vatta, A. F. (2004). Validation of the FAMACHA© eye color chart for detecting clinical anemia in sheep and goats on farms in the southern United States. *Veterinary Parasitology*, 123, 105-120.
- Kenyon, F., Greer, A. W., Coles, G. C., Cringoli, G., Papadopoulos, E., Cabaret, J., Berrag, B., Varady, M., Van Wyk, J. A., Thomas, E., Vercruyssen, J. & Jackson, F. (2009). The role of targeted selective treatments in the development of refugia-based approaches to the control of gastrointestinal nematodes of small ruminants. *Veterinary Parasitology*, 164, 3-11.
- Leathwick, D. M., Vlassoff, A., Barlow, N. D. (1995). A model for nematodiasis in New Zealand lambs: the effect of drenching regime and grazing management on the development of anthelmintic resistance. *International Journal for Parasitology*, 25:12, 1479-1490.
- Läkemedelsindustriföreningens service AB. FASS om djurläkemedel. [online] (2009-10-22).
Tillgänglig: http://www.fass.se/LIF/produktfakta/fakta_vet_artikel.jsp?articleID=73703. [2011-02-20].
- Malan, F. S., Horak, I. G., deVos, V. & van Wyk, J. A. (1997). Wildlife parasites: Lessons for parasite control in livestock. *Veterinary Parasitology*, 71, 137-153.
- Papadopoulos, E., Himonas, C. & Coles, G. C. (2001). Drought and flock isolation may enhance the development of anthelmintic resistance in nematodes. *Veterinary Parasitology*, 97, 253-259.
- Reynecke, D.P., van Wyk, J.A., Gummow, B., Dorny, P., Boomker, J. (2009). Validation of the FAMACHA© eye colour chart using sensitivity/specificity analysis on two South African sheep farms.¹ *Veterinary Parasitology*, doi: 10.1016/j.vetpar.2009.08.023.

- Richards, K. M., Cotton, S. J., Sandeman, R. M. (2008). The use of detector dogs in the diagnosis of nematode infections in sheep feces. *Journal of veterinary behavior*, 3, 25-31.
- Riley, D. G. & Van Wyk, J. A. (2009). Genetic parameters for FAMACHA (c) score and related traits for host resistance/resilience and production at differing severities of worm challenge in a Merino flock in South Africa. *Veterinary Parasitology*, 164, 44-52.
- Sissay, M. M., Asefa, A., Uggla, A. & Waller, P. J. (2006). Anthelmintic resistance of nematode parasites of small ruminants in eastern Ethiopia: Exploitation of refugia to restore anthelmintic efficacy. *Veterinary Parasitology*, 135, 337-346.
- Stafford, K. A., Morgan, E. R. & Coles, G. C. (2009). Weight-based targeted selective treatment of gastrointestinal nematodes in a commercial sheep flock. *Veterinary Parasitology*, 164, 59-65.
- Taylor, M., Coop, R. L., Wall, R. (2007). *Veterinary Parasitology*. 3 uppl. Oxford. John Wiley and Sons Ltd.
- Waller, P. J., (1997). Anthelmintic resistance. *Veterinary parasitologi*. 72, 391-405.
- Van Wyk, J. A. & van Schalkwyk, P. C. (1990). A novel approach to the control of anthelmintic-resistant *Haemonchus contortus* in sheep. *Veterinary Parasitology*, 35, 61-69.
- Van Wyk, J. A. (2001). Refugia - overlooked as perhaps the most potent factor concerning the development of anthelmintic resistance. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research*, 68, 55-67.
- van Wyk, J. A. & Bath, G. F. (2002). The FAMACHA© system for managing haemonchosis in sheep and goats by clinically identifying individual animals for treatment. *Veterinary Research*, 33, 509-529.
- van Wyk, J. A., Hoste, H., Kaplan, R. M. & Besier, R. B. (2006). Targeted selective treatment for worm management - How do we sell rational programs to farmers? *Veterinary Parasitology*, 139, 336-346.