



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Behandling mot spolmask på hund och katt

Marika Nilsson



Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2012: 30

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2012



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Behandling mot spolmask på hund och katt

Treatment against roundworms in dogs and cats

Marika Nilsson

Handledare:

Eva Tydén, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, sektionen för parasitologi

Johan Höglund, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, sektionen för parasitologi

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: 2012

Omslagsbild: Marika Nilsson

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2012: 30
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

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

Nyckelord: Toxocara canis, Toxocara (cati) mystax, spolmask, hund, katt, anthelmintika, resistens

Key words: Toxocara canis, Toxocara (cati) mystax, roundworm, ascarid, dog, cat, anthelmintics, resistance

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	7
Summary	8
Inledning	9
Material och metod	9
Litteraturoversikt	10
Allmänt om <i>Toxocara</i>	10
Toxocaras livscykel	10
Kliniska symptom	12
Anthelmintika	12
Benzimidazoler	12
Tetrahydropyrimidiner	13
Makrocycliska laktoner	14
Depsipeptider (Cyclic Octadepsipeptides)	17
Isothiocyanater	18
Sammanfattning av studier av substansers effekt	19
Diskussion	21
Anthelmintikaresistens	21
Synpunkter på studierna	21
Slutsats	22
Litteraturförteckning	23

SAMMANFATTNING

I denna litteraturstudie sammanfattas ett flertal undersökningar av effekten av olika anthelmintika till hund och katt för behandling mot spolmaskarterna *Toxocara canis*, *Toxocara (cati) mystax* och, till viss del, *Toxascaris leonina*. Samtliga studier har publicerats mellan åren 1998 och 2011.

T. canis drabbar hundar, *T. (cati) mystax* angriper katter och *T. leonina* har både hund och katt som huvudvärd. Unga djur, framför allt valpar, är mest utsatta och kan till och med riskera att dö vid kraftiga infektioner. I detta arbete beskrivs endast livscykel och kliniska symptom för *Toxocara* spp. hos hund och katt.

Vid behandling mot spolmask finns det många substanser att välja på. De substansgrupper som används till hund och katt idag är benzimidazoler, tetrahydropyrimidiner, makrocycliska laktoner, depsiptider och isothiocyanser (difenyleterderivat). Verkningsmekanism, säkerhet och studier av olika substanser redovisas under respektive substansgrupp.

Effekten hos de anthelmintika som undersökts låg mellan 80 och 100%, vilket tyder på att alla preparat har god effekt och att resistensutveckling inte tycks vara något problem i dagsläget.

SUMMARY

This study of reference literature summarizes a number of studies concerning the efficacy of different anthelmintics for dogs and cats for the treatment of the roundworm infection of the species *Toxocara canis*, *Toxocara (cati) mystax* and, to a certain extent, *Toxascaris leonina*. All studies were published between 1998 and 2011.

T. canis infects dogs, *T. (cati) mystax* troubles cats and *T. leonina* use both cats and dogs as definitive hosts. Young animals, particularly puppies, are especially vulnerable, and serious infections can be life threatening to them. In this study, the lifecycle and clinical signs of *Toxocara* spp. in dogs and cats are described.

There are many substances which can be used for treatment of roundworm infections. Today the substance groups used for dogs and cats are benzimidazoles, tetrahydropyrimidines, macrocyclic lactones, cyclic octadepsipeptides and isothiocyanates (derivates of diphenyl ethers). The mode of action, safety, and studies of different substances are described below for each substance group.

Of the anthelmintics studied the registered efficacy was between 80 and 100%, which implies that all compounds are effective and that the development of resistance appears not to be a problem at present.

INLEDNING

Hundar drabbas av två arter av spolmask, *Toxocara canis*, som är vanligast förekommande, och den ovanligare *Toxascaris leonina*, som huvudsakligen förekommer hos rödräv. År 2001 var prevalensen för spolmask hos vuxna hundar i tätorter i Sverige cirka 5%, men det är hos valpar som spolmask är vanligast. Valpar är också mer känsliga och utsatta för infektioner med spolmask då de kan smittas av tiken via placentan innan de föds, eller via mjölken efter födseln (Christensson, 2001).

På katt är *Toxocara mystax*, eller *Toxocara cati* som den kallades tidigare, vanligast, men precis som hos hundar kan också katter drabbas av *Toxascaris leonina*, vilket anses mindre farligt då larverna och maskarna stannar i tarmen på värdjuret. Även på katt är det främst de unga djuren som drabbas. Kattungar kan smittas via modersmjölken men inte, som hundar, via placenta. Under åren 1997 och 1998 skickades 205 prover, från katt, in till SVA för parasitundersökning. Endast 5 av dessa, d.v.s. knappt 2,5%, var positiva för *T. mystax* (Gunnarsson, 2001).

Det finns många preparat för behandling mot spolmask på hund och katt. De som används i Sverige idag tillhör substansgrupperna benzimidazoler, tetrahydropyrimidiner, depsiptider eller isothiocyanater, men även makrocycliska laktoner har effekt. I denna litteraturstudie sammanfattas studier, från åren 1998 till 2011, av olika anthelmintika som används för behandling mot spolmask hos hund och katt. Målet är att ta reda på hur behandlingen med dessa läkemedel sker och vad de har för effekt samt om man kan se någon tendens till resistensutveckling.

MATERIAL OCH METOD

För litteratursökningen användes databaserna "Web of Knowledge", "PubMed" och "Google Scholar". I sökningarna användes ord som: dog, dogs, canine, bitch, bitches, pups, puppy, cat, cats, kitten, kittens, *Toxocara canis*, *Toxocara cati/mystax*, *Toxascaris leonina*, ascarid, ascarides, roundworm, roundworms, anthelmintics, deworming, efficacy, treatment, veterinary, management. Dessa ord kombinerades på många olika sätt med orden AND och OR. För att välja bort ord som "human" och "prevalence" användes även ordet NOT. I "Web of Knowledge" specialiserades sökningen ibland ytterligare genom att välja ämnesområdena "Veterinary Sciences", "Parasitology" och "Pharmacology Pharmacy" samt dokumenttyp "Article" och språket engelska.

För att få en överblick av substansgrupper aktiva mot spolmask hos hund och katt användes FASS vet 2012. För att få fakta om spolmaskar i allmänhet användes boken Veterinary Parasitology (Taylor et al., 2007).

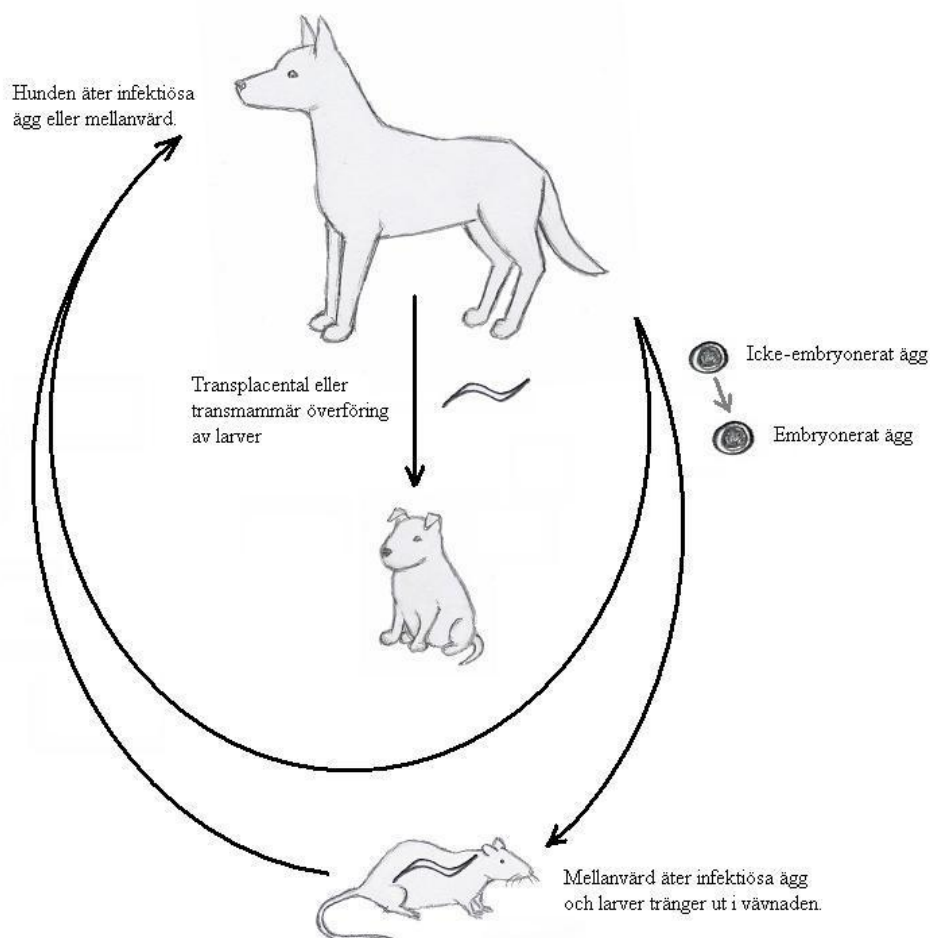
LITTERATURÖVERSIKT

Allmänt om *Toxocara*

T. canis och *T. (cati) mystax* tillhör gruppen nematoder, rundmaskar, inom överfamiljen Ascaridoidea. *T. canis* har hund som huvudvärd medan katter är huvudvärdar för *T. mystax*. De är båda stora, vita maskar. *T. canis* kan bli 18 cm lång och *T. mystax* kan bli 10 cm lång (Taylor et al., 2007).

Toxocarar livscykel

Den unga individen får i sig infektiösa ägg från avföring eller larver från en smittad vuxen individ. Äggen, som innehåller L3-larver, kläcks i huvudvärdens tarm varefter larverna penetrerar tarmväggen och sprids via blodet till levern och sedan vidare till lungorna. I lungorna utvecklas larverna ytterligare och söker sig till alveolerna och in i bronkerna. Larverna hostas upp i munhålan och sväljs. De kommer då återigen till tarmen där de utvecklas till äggproducerande maskar. De icke-embryonerade äggen följer med ut med träcken och blir infektiösa i miljön (Overgaauw och Nederland, 1997; Taylor et al., 2007; Lee et al., 2010). Det kan ta upp till flera månader innan äggen blir infektiösa och därmed kan smitta nya djur (Overgaauw och Nederland, 1997).

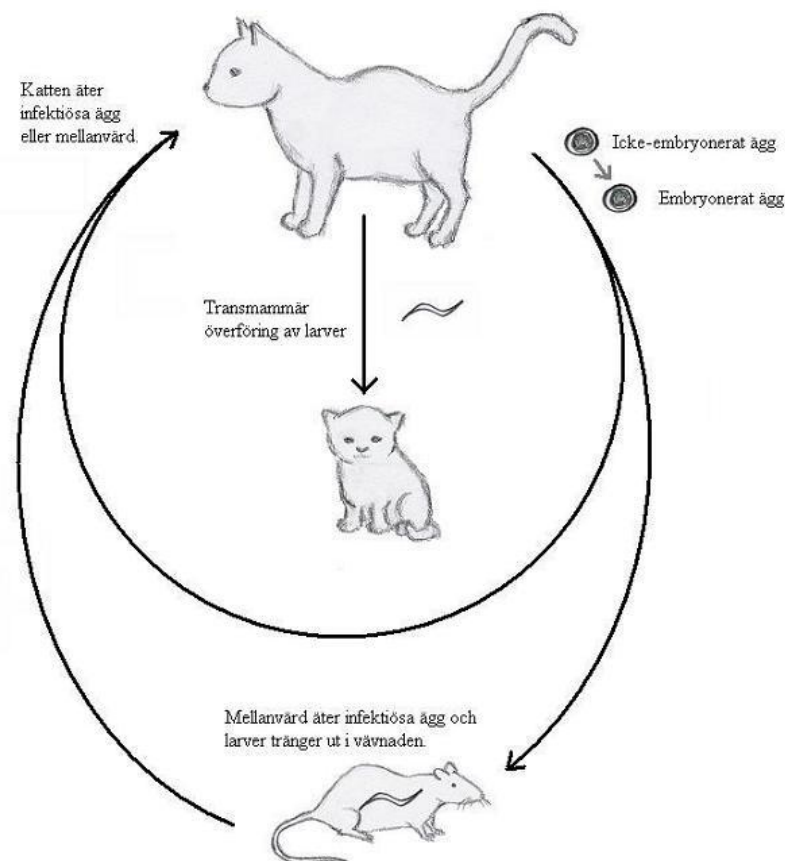


Figur 1: *Toxocara canis* livscykel ritad av Marika Nilsson.

Transplacental överföring är den viktigaste smittvägen hos valpar (se figur 1). Tiken, som är eller kommer att bli dräktig, får i sig infektiösa ägg som utvecklas till larver i hennes tarm. Därifrån migrerar larverna ut i olika vävnader, antingen via lymfa och blod eller genom att aktivt penetrera vävnaden. Ute i vävnaden inhiberas larverna och går i vila (hypobios). Cirka 3 veckor innan valpning reaktiveras de vilande hypobiotiska larverna och migrerar till uterus där de tar sig in i fostrets lungor. Då valpen föds har larverna nått tarmen och utvecklas där snabbt till vuxna maskar (Campbell, 1968; Overgaaauw och Nederland, 1997; Taylor et al., 2007; Lee et al., 2010).

Transmammär överföring är den viktigaste spridningsvägen för kattungar (se figur 2) eftersom det inte sker någon transplacental överföring på katt (Overgaaauw och Nederland, 1997). Då tiken eller kathonan är dräktig aktiveras L₃-larverna (Taylor et al., 2007) ute i hennes vävnader och tar sig till juvervävnaden där de kommer ut med mjölken. Detta gör att det inte sker någon trakeal migration hos kattungarna, utan larverna kan utvecklas till vuxna maskar direkt i tarmen (Overgaaauw och Nederland, 1997).

Via mellanvärd: Andra djur, t.ex. små gnagare, fåglar, daggmaskar eller insekter; kan få i sig infektiösa ägg via avföring från en smittad huvudvärd (Overgaaauw och Nederland, 1997; Taylor et al., 2007; Lee et al., 2010). Äggen kläcks då i tarmen och larverna migrerar ut i mellanvärdens vävnader där de stannar och väntar på att en hund eller katt ska äta upp mellanvärdens. När mellanvärdens ätits upp utvecklas larverna direkt i tarmen till vuxna maskar som producerar ägg (Taylor et al., 2007).



Figur 2: *Toxocara mystax* livscykel ritad av Marika Nilsson.

Kliniska symptom

Vuxna hundar

Kliniska symptom är mycket ovanligt hos vuxna hundar (Overgaauw och Nederland, 1997; C. Epe, 2006; Taylor et al., 2007).

Valpar

Nyfödda valpar som är kraftigt infekterade via placenta kan dö inom två till tre dagar efter födseln. Detta beror på att de får en lunginflammation orsakad av larvernas vandring genom lungorna under den trakeala migrationen (Overgaauw och Nederland, 1997; C. Epe, 2006; Taylor et al., 2007). Hos några veckor gamla valpar har larverna hunnit utvecklas till vuxna maskar som lever i tarmen. Dessa kan ge problem med matsmältningen och orsaka utmärgling (Overgaauw och Nederland, 1997; C. Epe, 2006). Andra symptom som kan uppstå är hängbuk, tillväxtrubbningar, diarré och kräkningar (Overgaauw och Nederland, 1997; C. Epe, 2006; Taylor et al., 2007).

Vuxna katter

Raggig päls, hängbuk, och diarré som kan leda till uttorkning kan ses vid kraftiga infektioner (Overgaauw och Nederland, 1997).

Kattungar

Kattungar klarar oftast en spolmaskinfektion bättre än hundvalpar eftersom de inte kan infekteras via placenta. Att det inte sker någon intrauterin överföring gör att de är något äldre när de drabbas. Dessutom kommer larverna som sprids via modersmjölken inte behöva vandra genom levern och lungorna för att utvecklas, vilket minimerar vävnadsskadorna (Overgaauw och Nederland, 1997).

Anthelmintika

De substansgrupper som används vid avmaskning mot spolmask på hund och katt idag är benzimidazoler (t.ex. flubendazol, febantel, fenbendazol, oxibendazol, mebendazol), tetrahydropyrimidiner (t.ex. pyrantel), makrocycliska laktoner (t.ex. selamektin, ivermektin, eprinomektin, milbemycinoxim) och depsipeptider (eng: cyclic octadepsipeptides, t.ex. emodepsid) (Epe, 2009; FASS vet, 2012). I FASS vet (2012) nämns även isothiocyanoater (t.ex. nitroscanat) för hund. I tabell 1 finns en sammanfattning av alla studier som granskats i denna litteraturstudie.

Benzimidazoler

Verkningsmekanism

Benzimidazoler verkar bland annat genom att binda in till proteinet β -tubulin och på så sätt hämma mikrotubulopolymeriseringen, d.v.s. uppbyggnaden av mikrotubuli (Taylor et al. 2007). Mikrotubuli spelar en viktig roll i bland annat celledelningen, cellens rörlighet och transport av ämnen i cellen (Köhler, 2001). En störning av mikrotubulisyntesen resulterar

därför i att parasitens glukosupptag hämmas (*FASS vet*, 2012). Störningen orsakar också en nedbrytning av olika vävnader i parasiten, t.ex. muskler och tarmvävnad, och motverkar bildningen av gameter och gametocyter (Epe, 2009).

Säkerhet

Benzimidazoler har en bred säkerhetsmarginal vilket gör dem svåra att överdosera (Epe, 2009; *FASS vet*, 2012).

Studier på benzimidazoler

Fenbendazol och mebendazol på hund

I en studie (Miro et al., 2007) på naturligt infekterade gatuhundar i Madrid undersöktes effekten av fenbendazol och mebendazol mot bland andra *T. canis* och *T. leonina*. Hundarna delades in i grupper med 10 hundar per parasit och substans. Effekten avgjordes genom jämförelse av äggutskiljningen i träcken före behandling och 9 samt 16 dagar efter behandling. Dosen var 50 mg/kg kroppsvikt för fenbendazol och 22 mg/kg för mebendazol. Båda preparaten gavs en gång per dag under tre dagar. Resultaten visade att fenbendazol hade minskat äggen i träcken hos hundar infekterade med *T. canis* med cirka 80% dag 9 och med 100% dag 16. Mebendazol reducerade äggavskiljningen hos hundar infekterade med *T. canis* med 100% redan dag 9 och avskiljningen hos hundar med *T. leonina* med 98±6% dag 9 och 100% dag 16.

Oxibendazol på hund och katt

I en studie gjord av Overgaauw och Boersema år 1998 undersöktes effektiviteten hos oxibendazol mot ett antal nematoder, däribland *T. canis*, *T. mystax* och *T. leonina*, hos 55 vuxna hundar, 119 valpar och 28 vuxna katter. Alla djuren var naturligt infekterade med en eller flera av dessa rundmaskar. Behandlingseffekten avgjordes genom jämförelse av antal ägg i träcken före och efter avmaskning. Dosen oxibendazol var den samma för alla djuren, 15 mg/kg kroppsvikt. De vuxna katterna och hundarna gavs endast en dos medan valparna behandlades vid 2, 4 och 6 veckors ålder med antingen en dos eller två doser med en dags mellanrum. Studien kom fram till att oxibendazol minskade antalet ägg av *T. canis* i träcken hos vuxna hundar med 97,6% och hos katterna minskades antalet ägg av *T. mystax* med 96,7%. Experimentet med valparna visade att hos de som fick en dos per behandlingstillfälle minskade äggavskiljningen endast med 85% medan hos de som fick två doser per tillfälle minskade den med 95%.

Tetrahydropyrimidiner

Verkningsmekanism

Tetrahydropyrimidiner är acetylkolinagonister (*FASS vet*, 2012) som verkar på muscarinreceptorer och nikotinreceptorer i parasympatiskt innerverade organ samt i ganglier i det autonoma nervsystemet. Höga doser av tetrahydropyrimidiner hämmar även acetylkolinesteras (Epe, 2009). Maskarna dör av spastisk paralys (Epe, 2009; *FASS vet*, 2012).

Säkerhet

Tack vare låg biotillgänglighet anses tetrahydropyrimidiner vara ett säkert behandlingsalternativ (Epe, 2009).

Studier på tetrahydropyrimidiner

Kombination av pyrantel och oxantel på hund

Schmid et al. genomförde år 2010 en studie där de undersökte effekten av ett kombinationspreparat med pyrantel, oxantel och prazikvantel på bland annat *T. canis* på hund. Pyrantel och oxantel tillhör båda gruppen tetrahydropyrimidiner. Pyrantel är aktiv mot askarider och hakmaskar men har sämre effekt mot piskmaskar. Oxantel har i sin tur bättre effekt mot piskmaskar men sämre effekt mot spolmaskar. Prazikvantel påverkar endast cestoder och kan anses vara överksam mot spolmaskar. Studien tittade på effekt både vid naturlig och vid experimentell infektion med *T. canis* hos hund. De naturligt infekterade hundarna bestod av både olika renrasiga hundar och blandraser. De experimentellt infekterade hundarna var av rasen Beagle eller blandraser. Hundarna delades in i fall- och kontrollgrupper med 10 – 13 djur i varje. Dosen som gavs till fallgrupperna var 5 mg pyrantel och 20 mg oxantel per kg kroppsvikt. Eftersom preparatet administrerades i tablettform blev det doser mellan 4,9 och 7,1 mg/kg kroppsvikt pyrantel. I två av tre försök rörande *T. canis* avlivades hundarna 6-14 dagar efter behandling och antalet maskar i tarmen räknades. Hos de experimentellt infekterade hundarna visade sig preparatet ha en effekt på 94,0 – 95,0%, medan effekten hos de naturligt infekterade hundarna var 100%. I den tredje undersökningen var hundarna privatägda och effekten mättes endast genom räkning av ägg i avföringen före och efter behandlingen. I denna studie hade preparatet 99,9% effekt.

Makrocycliska laktoner

Verkningsmekanism

De makrocycliska laktonerna öppnar kloridjonkanaler och ger en hyperpolarisering av nerv – och muskelceller hos parasiten. Detta gör de genom att binda in till glutamatreceptorer och GABA-receptorer (γ -aminosmörtsyreceptorer) kopplade till kloridjonkanalerna. Resultatet blir att parasiten paralyseras och dör (Epe, 2009; FASS vet, 2012).

Säkerhet

Generellt är säkerhetsmarginalerna mycket breda tack vare blod-hjärn-barriären hos ryggradsdjur. Blod-hjärn-barriären förhindrar att de makrocycliska laktonerna tar sig in i det centrala nervsystemet. Det finns däremot vissa skotska fårhundraser (Collie-relaterade raser) som har en mutation i P-glykoprotein i blod-hjärn-barriären, vilket gör att även de kan drabbas på samma sätt som parasiten (Epe, 2009; Dowling 2006).

Studier på makrocycliska laktoner

Selamektin på hund

I en studie (McTier et al., 2000b) undersöktes effekten av selamektin mot *T. canis* och *T. leonina* vid naturlig och experimentell infektion på hund. Studien delades upp i åtta olika försök, tre (studie A-C) undersökte selamektins effekt vid inducerad infektion med *T. canis*,

en (studie D) vid naturlig infektion med *T. canis* och *T. leonina*, tre (studie E-G) vid naturlig infektion med *T. canis* samt en (studie H) vid naturlig infektion med *T. canis* och *T. leonina* hos hundar som rekryterades vid veterinärbesök. Dosen selamektin i samtliga försök var 6-12 mg/kg kroppsvikt och administrerades topikalt mellan skulderbladen. I försök A – G mättes effekten efter avlivning genom att räkna antalet maskar i mag-tarmkanalen, från distala esophagus till rectum. Antalet maskar hos fallgrupper och kontrollgrupper jämfördes. I försök H mättes effekten genom träckprovsanalys där minskning i äggavskiljning undersöktes.

I studierna A - C användes destinationsuppfödda, friska Beaglehundar. I studie A och B delades hundarna in i fyra grupper, två fick selamektin (fall) och två fick preparat utan aktiv substans (kontroll). Efter två veckor avlivades en selamektinbehandlad grupp och en grupp behandlad med placebo vardera i studie A och B. Resultatet visade på en effekt av selamektin på 98,1% för A och 93,9% för B. De två grupper som återstod behandlades igen dag 30 och avlivades två veckor senare. Selamektin gav i detta fall en minskning med 98,6% för studie A och 88,3% för studie B.

I studie C delades 16 hundar in i en fallgrupp, som fick selamektin, och en kontrollgrupp, som fick ett placebopreparat. Båda grupperna behandlades tre gånger med 30 dagars mellanrum. Dag 74 avlivades alla hundarna. Selamektin minskade här antalet maskar med 100%.

För experiment D - F användes 68 destinationsuppfödda blandrashundar. I försök D (naturlig infektion med *T. canis* och *T. leonina*) delades hundarna in i två grupper, varav en fick selamektin och en placebo. Grupperna behandlades två gånger med 30 dagars mellanrum. Två veckor efter sista behandlingen avlivades hundarna. Resultatet av studie D visade att selamektin reducerat maskantalet med 84,6%.

Även i studierna E och F (naturlig infektion med *T. canis*) delades hundarna in i två grupper, fall, som fick selamektin, och kontroll, som fick placebo. I studie E behandlades hundarna två gånger med 30 dagars mellanrum och i studie F tre gånger, dag 0, 14 och 30. Hundarna i försök E avlivades dag 42 efter första dosen och hundarna i undersökning F avlivades dag 37. I studie E hade selamektin 91,3% effekt mot vuxna maskar medan det i studie F hade 91,1% effekt.

I studie G användes 33 beaglar, mellan 6 och 8 veckor gamla, från en uppfödning som var endemiskt smittad med *T. canis*. Hundarna delades upp i tre grupper, en som behandlades med selamektin dag 0 och 30, en som fick selamektin dag 0, 14 och 30 och en som fick ett placebopreparat dag 0, 14 och 30. Dag 37 avlivades hundarna. I denna undersökning hade selamektin en effekt på 97,9% för de som behandlades med två doser och 97,6% för de som behandlats med tre doser.

I studie H användes naturligt infekterade hundar, med en pågående infektion av *T. canis* och/eller *T. leonina*, och som rekryterades i samband med veterinärbesök. Hundarna delades in i två grupper, varav 62 fick selamektin och 36 fick en referensprodukt innehållande prazikvantel, pyrantel-embonat och febantel. De hundar som fick selamektin behandlades två gånger med en månads mellanrum medan de som fick referenspreparatet medicinerades dag 0

och sedan om det behövdes dag 14, 30 och/eller 44. Dag 14 uppvisade selamektinbehandlade hundar en minskning av antalet ägg i avföringen med 89,5% jämfört med referenspreparatets 98,1%. Dag 30 var selamektins effekt 95,5% jämfört med referenspreparatets 97,2%, dag 44: selamektin 94,0% och referenspreparatet 98,9% och dag 60: selamektin 94,7%, referenspreparatet 98,9%.

Selamektin på katt

I en annan fall-kontroll-studie av selamektin (McTier et al., 2000a) undersöktes bland annat effekten mot *T. mystax* på katt. Studien var uppdelad i flera försök, man tittade både på selamektins verkan vid infektion med *T. mystax* tillsammans med hakmask och på dess verkan vid infektion med endast *T. mystax*. I samtliga försök användes destinationsuppfödda katter, som var minst fyra månader gamla vid första behandlingen med selamektin. För att fastställa att katterna hade en patent infektion gjordes undersökning av antalet maskägg i avföringen. Djuren delades in i grupper med 6 – 10 stycken i varje grupp, en fallgrupp och en kontrollgrupp per försök. Katterna i fallgrupperna behandlades topikalt med en dos på 6 - 17,3 mg selamektin/kg kroppsvikt, mellan skulderbladen, medan katterna i kontrollgrupperna fick medicin utan aktiv substans. Två veckor efter medicinering avlivades katterna och antalet maskar räknades i mag-tarmkanalen. Effekten fastställdes genom jämförelse av antal maskar i mage och tarm hos fall och kontroller. Resultatet blev att en dos selamektin gav 100% effekt mot *T. mystax*.

Ivermektin på hund

År 2009 utförde Singh et al. en studie för att undersöka ivermektins effekt mot *T. canis* på valpar. I studien användes preparatet Neomec på 19 stycken två till tre månader gamla, privatägda valpar av olika raser. Dosen ivermektin som gavs var 0,2 mg/kg kroppsvikt subkutant och gavs endast en gång. Effekten mättes genom att jämföra äggantalet i avföringsutstryk före behandlingen med de i utstryk som gjordes 7, 14, 21 och 28 dagar efter användningen av ivermektin. Resultaten visade på 100% effekt.

Ivermektin på katt

I en undersökning (Pagé et al., 2000) testades ivermektins effekt mot *T. mystax* hos 20 naturligt infekterade katter, från kattstallet tillhörande Universitetet i Montréal. De behandlades mellan skulderbladen med en pour-on-lösning för nötkreatur. Dosen ivermektin som gavs var 0,5 mg/kg kroppsvikt och alla katter fick 2-4 doser med 14 dagars mellanrum. Ivermektins effekt avgjordes genom träckprovsanalys innan behandling och dag 15, 30 och 90 efter behandling. Endast 19 av 20 katter testades dag 15; dag 30 testades bara 18 och dag 90 var det inte mer än 6 träckprov som undersöktes. Att 18 av 19 katter hade negativa avföringsprover dag 15 ger ivermektin en effektivitet på cirka 94,7%. Dag 30 hade även den enda positiva katten ett negativt träckprov, vilket ger ivermektin en effekt på 100%, enligt denna studie.

Eprinomektin på hund

I en fall-kontroll-studie (Kozan et al., 2008) prövades eprinomektins effekt mot *T. canis* hos 20 naturligt infekterade gatuhundar. Hundarna delades upp i 10 fall som fick behandling och

10 kontroller. En dos eprinomectin (Eprinex 250 ml) på 0,1 mg/kg kroppsvikt gavs till alla i fallgruppen. Effekten mättes genom jämförelse av antalet ägg per gram i avföringen innan och 2, 4, 6, 8 och 10 dagar efter behandling. Man fortsatte kontrollera träckprover tre och en halv månad efter behandlingen. Det visade sig att eprinomectin hade minskat äggutsöndringen med 100% redan dag 2 för samtliga behandlade hundar.

Milbemycinoxim på katt

Schenker et al. gjorde år 2007 en fall-kontrollstudie där de undersökte milbemycinoxim i kombination med prazikvantel mot *T. mystax* hos experimentellt infekterade katter och kattungar. De undersökte milbemycinoxims effekt mot L4-larver och vuxna maskar. Man kan anta att prazikvantel inte hade någon effekt på *T. mystax*.

20 stycken destinationsuppfödda, 8 veckor gamla kattungar, användes i det första försöket. Fyra veckor efter inokulation med infektiösa spolmaskägg påbörjades behandlingen. Katterna delades in i två grupper, den ena gruppen behandlades med preparatet Milbemax® i tablettform innehållande 4 mg milbemycinoxim och den andra gruppen fick placebotabletter. Sju dagar efter medicinering avlivades kattungarna. I det andra försöket användes 13 destinationsuppfödda katter. Vid 11 veckors ålder infekterades de med embryonerade ägg av *T. mystax*. Efter 45 dagar fastställdes det med träckprovsanalys att 11 av katterna var infekterade med *T. mystax*. Djuren delades då in i två grupper, en som fick milbemycinoxim och en som fick placebotabletter. Katterna genomgick en klinisk undersökning och deras avföring analyserades innan de avlivades en vecka efter medicineringen.

Denna studie kom fram till att milbemycinoxims effekt, som avgjordes genom jämförelse av antalet maskar i tarmen hos fall och kontroller, var 96,5% mot vuxna maskar och 95,9% mot omogna stadier.

Depsipeptider (Cyclic Octadepsipeptides)

Verkningsmekanism

Emodepsid verkar på två sätt i kontakten mellan nervcell och muskelcell i parasiten, dels via en G-proteinkopplad lactophilinreceptor i det presynaptiska membranet, och dels genom påverkan på kalciumjonreglerade kaliumkanaler som är viktiga i kontrollen av nervcellens excitering. Dessa två mekanismer resulterar i en slapp paralys som gör att parasiten dör (Epe, 2009; Schimmel, Schroeder och Altreuther, 2011; *FASS vet*, 2012).

Säkerhet

Vissa collieraser kan vara mer känsliga för emodepsid än andra hundraser eftersom emodepsid är ett P-glykoproteinsubstrat. Man ska även vara försiktig med unga valpar, (*FASS vet*, 2012) men förutom detta verkar emodepsid vara ett bra alternativ ur säkerhetssynpunkt (Epe, 2009).

Studier på depsiptider

Emodepsid på hund

I en studie (Schimmel et al., 2011) undersöktes effektiviteten hos emodepsid tillsammans med toltrazuril (som är ett medel mot koccidier och som inte kan anses påverka nematoder) mot bland annat *T. canis* på hund. Studien sponsrades av Bayer Animal Health GmbH som också är de som producerar läkemedlet Procox® som användes i försöken. I studien användes både naturligt och experimentellt infekterade hundar av rasen Beagle eller blandraser av olika slag. Hundarna var som yngst 6 veckor gamla. En del av hundarna ägdes av Bayer och andra kom från destinationsuppfödningar och kommersiella kennlar.

Hundarna delades upp i fem olika fallgrupper och kontrollgrupper, med 7 – 8 hundar i varje grupp. Djuren i fallgrupperna behandlades med 0,45 mg emodepsid/kg kroppsvikt och djuren i kontrollgrupperna fick ett placebopreparat. Preparaten gavs i munnen med hjälp av en spruta. Alla hundarna avlivades mellan 5 och 7 dagar efter behandling och antalet maskar i gastrointestinkanalen (från magsäcken till ändtarmen) räknades. Resultatet visade att emodepsid gav en minskning av antalet vuxna maskar med 100%, antalet omogna vuxna maskar med mellan 94,7 och 95,7% samt antalet L4-larver med 99,3%.

Isothiocyanater

Nitroskanat tillhör gruppen isothiocyanater som är difenyleterderivat (Merten, 1970; Epe, 2009; *FASS vet*, 2012).

Verkningsmekanism

Nitroskanat verkar genom att hämma ATP-syntesen hos parasiten och därigenom påverka parasitens energiomsättning (*FASS vet*, 2012).

Säkerhet

Det är ovanligt med biverkningar om doseringsregimen följs (*FASS vet*, 2012).

Effektivitet av nitroskanat

Nitroskanat har cirka 90% effekt mot vuxna spolmaskar och 85% effekt mot omogna stadier (*FASS vet*, 2012).

Sammanfattning av studier av substansers effekt

Tabell 1

Substans	Infektionstyp	Dos	Behandlingstid	Effekt	Admini- strering	Antal djur	Land
BENZIMIDAZOLER							
Fenbendazol	Naturlig	50 mg/kg	1 gång/dag i 3 dagar	Dag 9: cirka 80% Dag 16: 100% (Ä)	?	10 hundar/grupp	Spanien
Mebendazol	Naturlig	22 mg/kg	1 gång/dag i 3 dagar	100% (Ä)	?	10 hundar/grupp	Spanien
Oxibendazol	Naturlig	15 mg/kg	Vuxna: En dos Valpar: Behandlades vid 2, 4 och 6 veckors ålder med en eller två doser.	Hund: 97,6% (Ä) Katt: 96,7% (Ä) Valpar: (Ä) Efter en dos varje gång: 85% Efter två doser varje gång: 95%	Per os genom pasta på tungan	55 hundar 28 katter 119 valpar	Nederländerna
TETRAHYDROPYRIMIDINER							
Pyrantel- Oxantel	Naturlig och experimentell	Pyrantel: 5mg/kg Oxantel: 20 mg/kg	En dos	Naturlig infektion: 100% (M) Experimentell inf.: 94,3% (M) Naturlig infektion: 99,87% (Ä)	Per os Tugg- tablett	10 – 13 hundar/grupp	Sydafrika, Tyskland
MAKROCYKLISKA LAKTONER							
Selamektin	Naturlig (D-H) och experimentell (A-C)	6-12 mg/kg	A + B: 1: En dos 2: 2 doser med 30 dagar mellan C: 3 doser med 30 dagar mellan D: 2 doser med 30 dagar mellan E: 2 doser med 30 dagar mellan F: 3 doser dag 0, 14 och 30	A + B: (M) 1: 93,9 - 98,1% 2: 88,3 - 98,6% C: 100% (M) D: 84,6% (M) E: 91,3% (M) F: 91,1% (M)	Topikalt	A: 44 B: 48 C: 16 D: 24 E: 22 F: 22	Irland, Tyskland, USA

			G: 1: 2 doser med 30 dagar mellan 2: 3 doser dag 0, 14 och 30 H: 2 doser med 30 dagar mellan	G: (M) 1: 97,9% 2: 97,6% H: (Ä) Dag 14: 89,5% Dag 30: 95,5% Dag 44: 94,0% Dag 60: 94,7%		G: 33 H: 62 Alla hundar		
Selamektin	Naturlig och experimentell	>6 mg/kg (6-17,3 mg/kg)	En dos	100% (M)	Topikalt	6-10 katter/grupp	Italien, Storbritannien, USA	
Ivermektin	Naturlig	0,2 mg/kg	En dos	100% (Ä)	Subkutant	27 hundar	Indien	
Ivermektin	Naturlig	0,5 mg/kg	2-4 doser med 2 veckor mellan	Dag 15: 94,7% (Ä) (18/19) Dag 30: 100% (Ä)	Topikalt	19 katter	Canada	
Eprinomektin	Naturlig	0,1 mg/kg	En dos	100% (Ä)	Per os	20 hundar	Turkiet	
Milbemycin-oxim	Experimentell	4 mg	En dos	Katt: 96,53% (M) Kattunge: 95,90% (M)	Per os med mat	20 kattungar 13 katter	Schweiz, Tyskland, USA	
DEPSIPEPTIDER								
Emodepsid	Naturlig och experimentell	0,45mg/kg	En dos	Vuxna: 100% (M) Omogna vuxna: ≥ 94,7% (M) L4: 99,3% (M)	Per os med spruta	7-8 hundar/grupp	Irland, Sydafrika, Tyskland, USA	

(M): Effekten avgjordes genom att räkna antalet maskar i mage och tarm

(Ä): Effekten avgjordes genom att räkna antalet maskäggs i avföringen.

DISKUSSION

Anthelmintikaresistens

Alla substanser som redovisats i litteraturöversikten har uppvisat hög effektivitet mot spolmaskar, vilket tyder på att val av substans inte har så stor betydelse med avseende på effekt. Däremot verkar det som att effekten påverkas av hur ofta och hur länge man behandlar med avmaskningsmedlet.

En av de lägsta effekterna som registrerades i någon av studierna i denna litteraturöversikt var 84,6% för selamektin, vid behandling med två doser med 30 dagars mellanrum. Vid ett annat doseringsschema, tre doser med 30 dagars mellanrum, med samma preparat beräknades effekten till 100%. Detta visar dels på hur viktigt det är att ha en väl genomtänkt behandlingsplan, men också på att anthelmintika till hund och katt generellt kan bedömas ha god effekt.

Med utgångspunkt från resultaten i de studier som redovisats i litteraturöversikten tycks resistensutvecklingen för anthelmintika till hund och katt inte vara något påtagligt problem i dagsläget. En anledning till att resistensen är betydligt mer utbredd hos lantbrukets djur är det långvariga överutnyttjandet av anthelmintika. Även smittrycket är högre för lantbrukets djur än för smådjuren. En förklaring till det höga smittrycket är att lantbruksdjuren oftast hålls i stora grupper som lätt smittar varandra genom betet medan hundar och katter oftare bor ensamma och därför inte utsätts för smitta i lika hög grad. Å andra sidan kan man fortfarande köpa vissa avmaskningsmedel avsedda för smådjur receptfritt, vilket inte är fallet för de livsmedelsproducerande djuren och hästar. Detta ökar risken för felaktig behandling samt överanvändning på smådjurssidan, vilket i sin tur kan leda till resistensutveckling.

Synpunkter på studierna

För litet antal försöksdjur

I flera av studierna ovan var antalet försöksdjur begränsat, cirka 6 – 10 djur per behandlingsgrupp. Då stickprovet är så litet finns det risk att försöket inte är representativt för målpopulationen. Små grupper medför också att slumpen spelar större roll för vad man kommer fram till i försöket. Detta gör att resultat från studier med endast ett fåtal djur kan vara mindre tillförlitliga än resultat från studier med större stickprov. Samtidigt är behandlingsresultaten i de allra flesta fall entydiga, vilket tyder på att resultaten i studierna ändå är tillförlitliga.

Experimentell och naturlig infektion

I studien av Schmid et al., 2010, framfördes att preparatet som testades hade mindre effekt på experimentellt infekterade (94,3%) än på naturligt infekterade hundar (100%). Det kan inte uteslutas att detta skulle kunna bero på en slumpeffekt eftersom de hade ett förhållandevis litet antal djur (10 - 13 hundar) per grupp. Det kan också tänkas att den spolmaskstam som användes i den experimentella infektionsstudien hade någon resistensmekanism som gjorde att den klarade sig lite bättre än de i naturligt infekterade hundar.

Metoder för bedömning av effekt

I försöken som granskats i den här litteraturstudien har i huvudsak två metoder använts för att mäta effekten av avmaskningsmedlet. Dels att räkna antalet ägg i träcken och dels att räkna antalet maskar i gastrointestinalkanalerna. Det finns fördelar och nackdelar med båda tillvägagångssätten. Då effekten avgörs genom träckprovsanalys behöver inte djuren avlivas, vilket betyder att man kan göra undersökningen flera gånger på samma djur. Det är med denna metod också möjligt att rekrytera djur till försöket via veterinärmottagningar, vilket kan leda till ett mer representativt resultat än om endast djur av en ras från en uppfödare används. Om istället undersökning av antalet maskar i digestionstrakten används, måste försöken antagligen utföras på destinationsuppfödda djur, eftersom avlivning är en oundviklig del av denna metod. En fördel med detta alternativ är att det ger ett säkrare resultat eftersom man kan se om maskarna avdödas, vilket är syftet med medicineringen.

Stora dosintervall

I några av studierna som redovisats var dosen dåligt avgränsad. Detta gör det svårt att avgöra vilken dos som är tillräcklig för att ge effekt. I en artikel (McTier et al., 2000a) framhölls att dosen var minst 6 mg/kg, vilket betyder att den kan ha varit hur stor som helst. Sedan specificerades det till 6 – 17,3 mg/kg. Det betyder att vissa katter, det nämns inte hur många, fick nästan tre gånger så mycket läkemedel som andra katter i studien. Detta minskar studiens värde och reproducerbarhet.

Kombinationspreparat

I studier av kombinationspreparat kan man ibland urskilja en substans som den enda aktiva mot en viss parasittyp, men det finns också studier där man inte kan veta om det var en eller flera substanser som medverkade i avdödandet. Det kan också vara så att det är just kombinationen som ger effekten. I studien av Schmid et al., från 2010, användes ett kombinationspreparat med bland annat pyrantel och oxantel. Då både pyrantel och oxantel är aktiva mot spolmask är det svårt att veta hur mycket respektive preparat bidragit. Det verkar dock troligt att pyrantel har störst del i den anthelmintiska effekten mot just spolmask eftersom oxantel huvudsakligen är aktiv mot piskmask.

Sponsorer

Några av studierna var sponsrade av läkemedelsföretaget som tillverkar preparatet som undersöktes. Detta skulle kunna leda till bias då de som utför studien, medvetet eller omedvetet, är ute efter ett så bra resultat som möjligt.

Slutsats

Det är viktigt att man fortsätter göra studier på de olika substansernas effekt för att upptäcka om eventuell resistens är på väg att utvecklas. Det är också viktigt att fortsätta med denna typ av studier för att fastställa den mest effektiva behandlingstiden och dosen för att undvika att resistens utvecklas i första hand.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Campbell, D.J. (1968). Parasitic diseases of laboratory animals. *Canadian Medical Association Journal*, 98, 908–910.
- Christensson, D. (2001). Endoparasiter–hund; ur *Terapianbefaling: Antiparasittærbehandling av hund, katt og hest*. Statens legemiddelverk, Norge, publikasjon 2001:07, 71 – 72.
- Dowling, P. (2006). Pharmacogenetics: It's not just about ivermectin in collies. *The Canadian Veterinary Journal*, 47, 12, 1165-1168.
- Epe, C. (2009). Intestinal Nematodes: Biology and Control. *Veterinary Clinics of North America- Small Animal Practice*, 39, 1091–1107.
- Epe, C. (2006). Current and Future Options for the Prevention and Treatment of Canids. I: C. Holland & H. Smith, eds. *Toxocara: The Enigmatic Parasite*. Oxon, Storbritannien. Cabi Publishing. Kap. 16.
- Gunnarsson L. (2001). Endo-och ektoparasiter hos katt; ur *Terapianbefaling: Antiparasittærbehandling av hund, katt og hest*. Statens legemiddelverk, Norge, publikasjon 2001:07, 87 – 88.
- Kozan, E., Sevimli, F.K., Birdane, F.M., Adanir, R. (2008). Efficacy of eprinomectin against *Toxocara canis* in dogs. *Parasitology Research*, 102, 397–400.
- Köhler, P. (2001). The biochemical basis of anthelmintic action and resistance. *International Journal for Parasitology*. 31, 4, 336 - 345.
- Lee, A.C.Y., Schantz, P.M., Kazacos, K.R., Montgomery, S.P., Bowman, D.D. (2010). Epidemiologic and zoonotic aspects of ascarid infections in dogs and cats. *Trends in Parasitology*, 26, 155–161.
- Läkemedelsindustriföreningens Service AB. (2012). *FASS vet*. Stockholm.
- McTier, T., Shanks, D., Wren, J., Six, R., Bowman, D., McCall, J., Pengo, G., Genchi, C., Smothers, C., Rowan, T., Jernigan, A. (2000). Efficacy of selamectin against experimentally induced and naturally acquired infections of *Toxocara cati* and *Ancylostoma tubaeforme* in cats. *Veterinary Parasitology*, 91, 311–319.
- McTier, T., Siedek, E., Clemence, R., Wren, J., Bowman, D., Hellmann, K., Holbert, M., Murphy, M., Young, D., Cruthers, L., Smith, D., Shanks, D., Rowan, T., Jernigan, A. (2000). Efficacy of selamectin against experimentally induced and naturally acquired ascarid (*Toxocara canis* and *Toxascaris leonina*) infections in dogs. *Veterinary Parasitology*, 91, 333–345.
- Merten, R., Abstracts, C. *Carboxylic acid ester substituted polyhydantoin*s. US 3,549,599. 1970-12-22.
- Miro, G., Mateo, M., Montoya, A., Vela, E., Calonge, R. (2007). Survey of intestinal parasites in stray dogs in the Madrid area and comparison of the efficacy of three anthelmintics in naturally infected dogs. *Parasitology Research*, 100, 317–320.
- Overgaauw, P.A.M., Boersema, J.H. (1998). Anthelmintic efficacy of oxibendazole against some important nematodes in dogs and cats. *Veterinary Quarterly*, 20, 69–72.
- Overgaauw, P.A.M., Nederland, V. (1997). Aspects of *Toxocara* Epidemiology: Toxocarosis in Dogs and Cats. *Critical Reviews in Microbiology*, 23, 233–251.
- Pagé, N., de Jaham, C., Paradis, M. (2000). Observations on topical ivermectin in the treatment of otocariosis cheyletiellosis, and toxocariasis in cats. *Canadian Veterinary Journal*, 41, 773–776.

- Schenker, R., Bowman, D., Epe, C., Cody, R., Seewald, W., Strehlau, G., Junquera, P. (2007). Efficacy of a milbemycin oxime–praziquantel combination product against adult and immature stages of *Toxocara cati* in cats and kittens after induced infection. *Veterinary Parasitology*, 145, 90–93.
- Schimmel, A., Schroeder, I., Altreuther, G., Settje, T., Charles, S., Wolken, S., Kok, D.J., Ketzis, J., Young, D., Hutchens, D., Krieger, K.J. (2011). Efficacy of Emodepside plus Toltrazuril (Procox® Oral Suspension for Dogs) against *Toxocara canis*, *Uncinaria stenocephala* and *Ancylostoma caninum* in Dogs. *Parasitology Research*, 109, 1–8.
- Schmid, K., Rohdich, N., Zschiesche, E., Kok, D.J., Allan, M.J. (2010). Efficacy, safety and palatability of a new broad-spectrum anthelmintic formulation in dogs. *Veterinary Record*, 167, 647–651.
- Singh, K.P., Singh, S.V., Singh, J.P., Singh, B., Singh, P., Singh, H.N. (2009). Therapeutic management of toxocara infections in pups. *Intas Polivet*, 10, 2, 354.
- Taylor, M.A., Coop, R.L., Wall, R.L. (2007). *Veterinary Parasitology*, Tredje upplagan. Hong Kong. Blackwell Publishing.