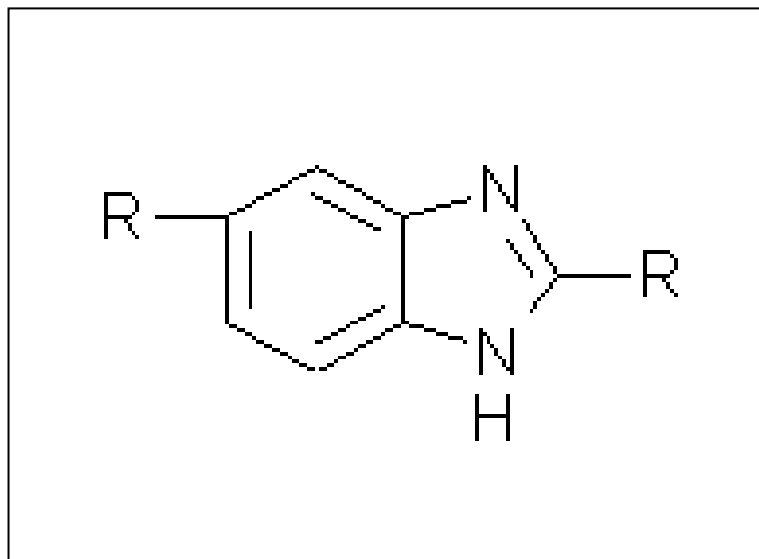


## Bensimidazoler i Sverige – likheter och skillnader

*Mattias Hellstedt*







Sveriges lantbruksuniversitet

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

## Benzimidazoler i Sverige – likheter och skillnader

Benzimidazoles in Sweden – similarities and differences

*Mattias Hellstedt*

**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:** 2012

**Omslagsbild:** Mattias Hellstedt

**Serienamn, delnr:** Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2012: 19  
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

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

**Nyckelord:** Benzimidazoler, karbamater, Sverige, jämförelse, kemisk struktur, kinetik, dynamik, spektrum, resistens.

**Key words:** Benzimidazoles, carbamates, Sweden, comparison, chemical structure, kinetics, dynamics, spectrum, resistance.



## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning .....	1
Summary .....	2
Inledning.....	3
Material och metoder .....	3
Litteraturoversikt.....	4
Bensimidazoler.....	4
Substanser och preparat.....	4
Kemisk struktur.....	5
Position 2.....	5
Position 5.....	6
Jämförelse.....	6
Kinetik.....	8
Idisslare och enkelmagade djur .....	8
Jämförelse.....	8
Spektrum .....	10
Resistens.....	10
Diskussion .....	11
Slutsats .....	13
Referenser.....	14



## SAMMANFATTNING

Bensimidazoler är en flitigt använd bredspektrumverkande substansgrupp antiparasitmedel. I Sverige finns det fem substanser (albendazol, febantel, fenbendazol, flubendazol och oxfendazol) som används inom veterinärmedicinen, varav en är en pro-bensimidazol (febantel). Däremot finns endast en substans tillgänglig inom humanmedicinen (mebendazol). Syftet med detta arbete är att reda ut skillnader och likheter mellan dessa substanser. Fokus ligger på kemisk struktur, kinetik, aktivitet, spektrum samt resistensläget i Sverige.

Kemiskt sett är bensimidazoler relativt lika varandra då enbart substitutet (d.v.s. olika kemiska föreningar) på en position skiljer dem åt. Skillnader som t.ex. substitutets storlek och konformation (steriska effekter), elektronegativitet och polaritet på denna position leder till förändringar i anthelmintisk aktivitet. Effekten *in vivo* påverkas även av det kinetiska beteendet hos den enskilda substansen. Exempelvis metaboliseras fenbendazol och oxfendazol långsammare än albendazol, vilket leder till att halveringstiden och därmed aktiviteten är mer utdragna för dessa. Detta kan ses som en farmakokinetisk fördel men teoretiskt sett kan det även öka risken för resistensutveckling (tail selection). Fenbendazol och oxfendazol utsöndras främst via feces till skillnad mot albendazol som i första hand lämnar kroppen via urinen. Stora likheter mellan bensimidazolerna åskådliggörs via kinetiska studier. Oxfendazol är en metabolit av fenbendazol, så oberoende av vilken av dessa båda substanser som administreras i ren form så erhålls båda substanserna hos patienten. Pro-bensimidazolen febantel metaboliseras till fenbendazol och oxfendazol, vilket betyder att alla tre har snarlika aktivitet samt snarlika spektrum.

Resistensläget för bensimidazoler anses vara under kontroll i Sverige, även om utbredd resistens har konstaterats sedan länge hos små blodmaskar (*Cyathostominae*) hos häst och hos den stora löpmagsmasken (*Haemonchus contortus*) hos får. Trots minskad användning av bensimidazoler hos häst omkring de senaste 20 åren så har inte resistensutbredningen minskat nämnvärt.

Bensimidazoler är generellt sett värdefulla anthelmintika då de har en hög säkerhetsmarginal och i de allra flesta fall garanterar en hög effekt mot ett brett spektrum av parasiter. Hotande resistensspridning samt bristen på nya substanser innebär dock att vi måste värna om bensimidazolerna så gott vi kan. Vidare forskning för att reda ut bl.a. kemiska, farmakokinetiska och farmakodynamiska skillnader tycks behövas för att vidare effektivisera substanserna och därmed bromsa resistensutvecklingen.

## SUMMARY

Benzimidazoles are a widely used broad spectrum acting substance group of antiparasitic agents. In Sweden, there are five substances (albendazole, febantel, fenbendazole, flubendazole and oxfendazole) used in veterinary medicine, one of whom is a pro-benzimidazole (febantel). However, only one substance is available in human medicine (mebendazole). The purpose of this work was to resolve the differences and similarities between these substances, with focus on chemical structure, kinetics, activity, spectrum and the resistance situation in Sweden.

Benzimidazoles are relatively similar from a chemical point of view. The only diversity is the substitute (chemical compound) in a single position. Differences such as the size and conformation (steric effects), electronegativity and polarity of the substitute at this position lead to changes in the anthelmintic activity. The effect *in vivo* is also affected by the kinetic behavior of the individual substance. For example, fenbendazole and oxfendazole are metabolized more slowly than albendazole, leading to prolonged half life and activity for these substances. This can be seen as a pharmacokinetic advantage, but theoretically, it can also increase the risk of resistance development (tail selection). Fenbendazole and oxfendazole is mostly excreted in feces, unlike albendazole, which primarily leaves the body through the urine. Major similarities between benzimidazoles are illustrated through kinetic studies. Oxfendazole is a metabolite of fenbendazole, and regardless of which of these two substances are administered in pure form, both drugs are obtained in the patient. The pro-benzimidazole febantel is metabolized to fenbendazole and oxfendazole, which means that these three compounds have similar activity and spectrum.

The resistance levels to Benzimidazoles are considered to be under control in Sweden, although the widespread resistance of small strongyles (*Cyathostominae*) in horses and in the abomasal parasite *Haemonchus contortus* of sheep has been found long ago. Despite the reduced use of benzimidazoles in the horse the last 20 years there has been no significant decrease in resistance prevalence.

Benzimidazoles are generally valuable anthelmintics because they have a high safety margin and, in most cases, provide a high efficacy against a broad spectrum of parasites. Threatening spread of resistance and the lack of novel substances means that we must take care of the benzimidazoles as best we can. Further research to investigate chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic differences seems to be needed to further streamline the substances and thus slow down the development of resistance.



## **INLEDNING**

Benzimidazoler (BZ) är en flitigt använd substansgrupp antiparasitmedel som används i hela världen. År 1961 upptäcktes den första substansen, thiabendazol (TBZ), som blev startskottet för en intensiv forskning där tusentals kemiskt snarlika BZ-molekyler syntetiserades och testades, men endast ett tjugotal substanser nådde marknaden (Riviere & Papich, 2009). Denna litteraturstudie handlar om BZ i Sverige. Syftet är att redovisa vilka substanser och preparat som finns att tillgå, samt att klargöra likheter och skillnader mellan dem. Fokus ligger på kemisk struktur, kinetik, aktivitet, spektrum samt resistensläget.

Vilka substanser, med respektive preparat, av BZ finns och används i Sverige idag? Till vilka djurslag och mot vilka parasiter är de indikerade? Vad är det för skillnader och likheter mellan substanserna och preparaten med avseende på kemisk struktur och kinetik? Hur utbredd är resistensen mot de olika substanserna i Sverige?

Förhoppningen är att detta kandidatarbete kan vara till hjälp för veterinärer i farmakologiundervisningen men även att informationen kan vägas in vid val av medicinering.

## **MATERIAL OCH METODER**

För att få en översikt av ämnet och idéer till frågeställningar användes en farmakologibok av Riviere och Papich (2009). Bokens referenser till artiklar kunde sedan användas men framför allt namnen på författarna användes för att hitta ytterligare artiklar. Böckerna Fass (2011) och Fass vet. (2011) samt hemsidan Fass (2012) användes för att bestämma aktuella substanser och preparat.

Databaser som användes var främst PubMed, Web of Science samt Google Scholar. Vid sökningarna användes författarnamn från bokens referenser men även rekommendationer från mina handledare. Andra sökord som användes var bl.a. de ovan angivna nyckelorden som benzimidazole, Sweden, resistance, distribution, kinetics, dynamics, comparison, chemical structure, spectrum. Även alla substanser och preparat som finns i tabell 1 användes som sökord men främst användes det kemiska gruppnamnet carbamates (mer info senare). Tips från databaserna på relaterade artiklar samt de lästa artiklarnas referenslistor har också gett relevanta källor. Avgränsningar som användes var t.ex. språk och veterinärmedicin men även sökning på endast titlar eller författare.

## LITTERATURÖVERSIKT

### Bensimidazoler

Bensimidazoler (BZ) introducerades som avmaskningsmedel inom veterinärmedicinen främst mot magtarm-nematoder hos lantbrukets djur men de används även vid behandling av människor, sport- och sällskapsdjur. Anledningen till att BZ snabbt blev populära var dels att de är bredspektrum-verkande, d.v.s. att de har effekt mot flera olika parasiter. Dessutom har de god effekt mot tidiga stadier i livscykeln (ovicid effekt), hög säkerhetsmarginal (d.v.s. svåra att överdosera) och få biverkningar (Riviere & Papich, 2009).

Många olika verkningsmekanismer för BZ har föreslagits men idag vet man att den huvudsakligen innefattar proteinet tubulin. Detta är byggstenen i mikrotubuli som är en del av cytoskelettet i alla celler. BZ binder specifikt till parasiternas  $\beta$ -tubulin och inhiberar därmed polymeriseringen till mikrotubuli. Utan mikrotubuli störs cellens basala funktioner som t.ex. celldelning, rörlighet, sekretion, absorption och intracellulär transport av olika ämnen. Mikrotubuli finns även i celler hos däggdjur men affiniteten för BZ är betydligt högre till tubulin hos olika parasiter, varav den relativt höga säkerhetsmarginalen (Lacey, 1988, 1990).

Flitigt användande av BZ har lett till en utbredd resistens framförallt bland magtarm-parasiter hos får och hästar i flera länder (Fass vet., 2011). Resistensmekanismen är relativt väl känd i jämförelse med andra anthelmintika. Mekanismens princip är att BZ affinitet till tubulinet minskar. Detta har visats kunna ske via substitution av aminosyror i kodon nr 167, 198 och 200 i olika nematoder (Von Samson-Himmelstjerna et al., 2007). För vidare läsning se även Lacey (1988) samt Lacey och Gill (1994).

### Substanser och preparat

Enligt hemsidan Fass (2012) finns det fem olika substanser av BZ, som är tillåtna att använda i Sverige, fördelade på sex olika preparat (se Tabell 1). Endast en substans med ett preparat finns registrerat för humant bruk (Tabell 1). För veterinärmedicinskt bruk finns det även flera kombinationspreparat med t.ex. febantel men dessa kommer inte att beröras vidare i detta arbete.

Djurslagsindikationerna är i enlighet med Fass vet. (2011) men i litteraturen (Riviere & Papich, 2009) finns även data och dosrekommendationer för andra djurslag. Se avsnittet ”Spektrum” nedan för ytterligare information om bl.a. behandlings-indikationer.

BZ är mycket svårslösliga i vatten vilket begränsar antalet tillgängliga beredningsformer. I huvudsak finns det bara preparat för oral eller intra-ruminal administrering, vilket även hänger ihop med att lösligheten för BZ ökar vid surt pH (Riviere & Papich, 2009). Mer information om intra-ruminalinlägg tas upp i kinetikavsnittet.

Tabell 1. Substanser och preparat, med respektive beredningsformer och djurslagsindikationer, som finns att tillgå i Sverige (Fass, 2012)

Substanser	Preparat	Djurslagsindikationer	Beredningsformer
Albendazol (ABZ)	Valbazen vet.	Får	Oral suspension
Febantel (FBT)	Rintal vet.	Får, häst, nöt, svin	Granulat
		Får, häst, nöt	Oral suspension
Fenbendazol (FBZ)	Axilur vet.	Häst, nöt, hund, katt	Granulat
		Häst	Oral pasta
		Får, häst, nöt, hund, katt	Oral suspension
		Svin	Oralt pulver
		Hund, katt	Tablett
Flubendazol (FLBZ)	Flubenol vet.	Hund, katt	Oral pasta
	Verminator vet.	Kyckling, svin	Oral emulsion
Mebendazol (MBZ)	Vermox	Human	Oral suspension, Tablett
Oxfendazol (OFZ)	Systamex vet.	Nöt	Intra-ruminalinlägg

## Kemisk struktur

När det upptäcktes att TBZ uppvisar anthelmintisk effekt syntetiserades tusentals slumpmässiga varianter av BZ. Dessa testades sedan systematiskt och det visade sig att potensen och effektiviteten hos de olika substanserna varierade beroende på deras kemiska struktur. Som namnet bensimidazol antyder består de av en fusion av en bensenring med imidazole, se figur 1 (Townsend & Wise, 1990). Det har visat sig att positionerna 2 och 5 (Figur 1) i den bicykliska ringen är mest avgörande för den anthelmintiska förmågan.

### Position 2

På position 2 testades olika substitut (d.v.s. olika kemiska föreningar) och det utan tvekan mest aktiva ämnet visade sig vara karbamat. Ersättning av t.ex. en amid, som är strukturellt väldigt likt karbamaten, minskar aktiviteten med en faktor runt 10. Den karbamat som ofta används är metylkarbamat, eftersom längre karbamater (propyl, butyl, osv.) minskar aktiviteten. Etylkarbamat ger enligt Lacey (1988) en något förhöjd aktivitet samtidigt som Latif och Surin (1993) hävdar det motsatta. Metylkarbamat har gett namnet åt den utan tvekan mest använda gruppen av BZ, nämligen metylkarbamater. Alla substanserna i tabell 1 är metylkarbamater förutom TBZ och FBT.

FBT är en så kallad pro-bensimidazol. Pro-bensimidazoler kallas de substanser som metaboliseras i kroppen till BZ, och just FBT omvandlas specifikt till metylkarbamaterna FBZ och OFZ. Figur 1 visar även de kemiska strukturerna för substanserna som finns i tabell 1, d.v.s. de substanser som används i Sverige idag och som följaktligen behandlas i detta arbete. Skillnaden i kemisk struktur mellan dessa substanser finns enbart på position 5.

## **Position 5**

När man undersökte egenskaperna hos TBZ *in vivo* upptäcktes att det sker en inaktiverande hydroxylering i position 5 genom värddjurets metabolism. Detta resulterade i att ett stort antal 5-substituerade substanser skapades och testades för att förhindra detta (Townsend & Wise, 1990). Man upptäckte att substitutets storlek och konformation (steriska effekter), elektronegativitet samt polaritet är viktiga faktorer för den anthelmintiska aktiviteten. Exempelvis polära eller förgrenade substitut, som t.ex. SO<sub>2</sub> respektive isopropyl, gav en minskad eller upphävd aktivitet (Lacey, 1988). Allra viktigast för aktiviteten är dock den molekyl som direkt binder till 5 positionen, d.v.s. bryggan mellan den bicykliska ringen och substitutet. Försök har visat att ju högre elektronegativitet denna har, desto högre anthelmintisk aktivitet erhålls (Latif & Surin, 1993). Detta beror på att syre (O) är effektivare än svavel (S), som i sin tur är bättre än selen (Se). Syre har nämligen högst elektronegativitet bland dessa ämnen medan Se har lägst.

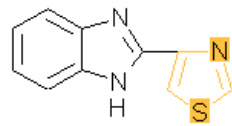
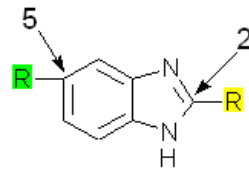
## **Jämförelse**

I figur 1 kan man även se att alla metylkarbamaterna, utom ABZ och dess metabolit ABZ-sulfoxid (ABZSO), har aromatiska 5-substitut (aryler). Dessa substanser har istället alkyler som enligt Latif och Surin (1993) har ungefär samma potens, om än med vissa undantag. Lacey (1988) rangordnade BZ baserat på deras potens *in vivo* (dos i mg per kg kroppsvikt) där de äldsta substanserna, som TBZ, är mindre potenta än de nyare metylkarbamaterna. Han menar också att FBZ, ABZ, OFZ och ABZSO har ungefär samma potens *in vivo* medan den är något lägre hos MBZ. Den enda skillnaden i kemisk struktur mellan ABZ och FBZ är just alkylen hos ABZ respektive arylen hos FBZ då båda substanserna har S som binder till 5-positionen. Likaså är det endast alkylen hos ABZSO respektive arylen hos OFZ som skiljer dessa åt. Mer om ABZ och FBZ samt deras sulfoxider, ABZSO respektive OFZ, avhandlas i kinetikavsnittet.

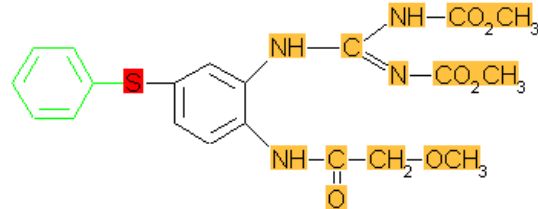
MBZ skiljer sig endast från OFZ då det har en kolatom (C) istället för S i 5-positionen, vilket i sin tur leder till en avsevärd skillnad i potens. Skillnaden mellan MBZ och FLBZ är endast en fluoratom (F) på FLBZ substitut. Det har visat sig att substanserna är olika potenta mot olika utvecklingsstadier hos parasiten. T.ex. F-atomen i FLBZ ökar potensen mot de vuxna maskarna i jämförelse med MBZ som saknar F-atomen. MBZ är dock effektivare mot vuxna maskar än OFZ tack vare sitt C på 5-positionen istället för S som hos OFZ. Omvänt gäller även att fluor-atomen i FLBZ minskar potensen mot larvstadierna i jämförelse med MBZ som saknar F på sitt substitut, samt att S på 5-positionen i OFZ ökar potensen mot de juvenila maskarna i jämförelse med C på 5-positionen i MBZ (Latif & Surin, 1993).

Generellt sett anser man att alla BZ är mer potenta mot yngre stadier än mot vuxna (matura) parasiter. Detta kan dels förklaras av den primära mekanismen mot den mitotiska spindeln så att celldelningen störs, vilken är mer aktiv hos unga växande larver än hos vuxna (adult) maskar. Ett annat samband är att substanser med hög potens mot unga stadier har låg potens mot aduler och vice versa (Latif & Surin, 1993).

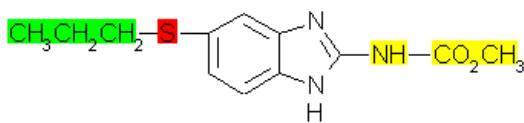
- Metylkarbamat
- Annat än metylkarbamat
- 5-substitut
- Svavel på position 5
- Kol på position 5
- Flour i flubendazol



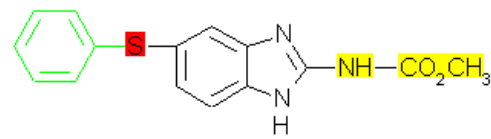
Thiabendazol



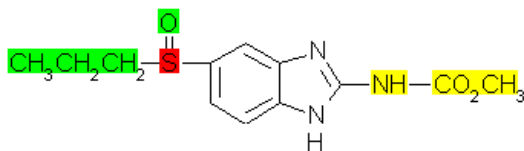
Febantel



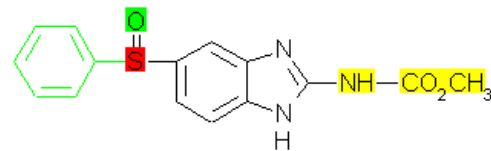
Albendazol



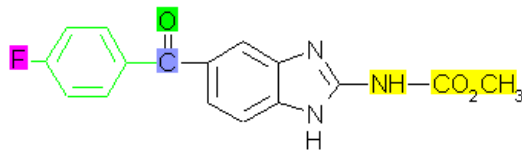
Fenbendazol



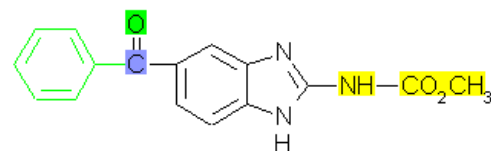
Albendazol sulfoxid



Oxfendazol



Flubendazol



Mebendazol

Figur 1. Kemiska strukturer för de bensimidazoler och pro-bensimidazoler som i huvudsak används inom veterinär- och humanmedicin i Sverige. Den generella bensimidazolen överst på bilden har de viktiga positionerna 2 och 5 markerade, mer information i texten (Modifierad ur Riviere & Papich, 2009).

## Kinetik

Effektiviteten hos BZ är inte enbart beroende av hur stark affinitet de har till tubulin, utan även deras kinetiska egenskaper har stor betydelse. Exempel på kinetiska egenskaper är substansens lösningsförmåga, distribution till parasiten, upptag i parasiten, värdjurets absorption, metabolism och exkretion (Thompson et al., 1993). Kinetiskt utmärkande för BZ är att de är svårlösliga i vatten. Eftersom läkemedlet måste lösas ut i magtarmvätskan för att kunna absorberas av värdjuret är absorptionen och biotillgängligheten relativt låg hos denna substansgrupp. Den långsamma upplösningen av BZ inuti värdjuret innebär dock att läkemedlet även passerar värdjurets mage/magar långsamt, då olösta partiklar hålls kvar längre än lösta partiklar innan de portioneras vidare i magtarmkanalen. Därmed kan det absorberas av värdjuret under en lång tid, vilket ökar tiden då läkemedlet finns i kroppen. Metylkarbamaternas högre effektivitet i jämförelse mot TBZ anses dels bero på att de är mer svårlösliga, vilket innebär att de verkar under längre tid (Riviere & Papich, 2009).

### ***Idisslare och enkelmagade djur***

Det finns stora skillnader i kinetiken hos BZ när de ges till idisslare respektive enkelmagade djur. Våmmen har en stor volym och den töms dessutom aldrig helt på föda. Här blandas födan noggrant och den passerar sedan långsamt vidare ner till löpmagen och tarmen. Detta gör våmmen till en perfekt plats för absorption av BZ. Den fungerar som en reservoar för läkemedlet och ökar dess absorptionstid, biotillgänglighet samt tiden då läkemedlet finns i kroppen. Däremot är BZ mer lösligt vid ett lågt pH, som i t.ex. löpmagen hos idisslare eller i magsäcken hos enkelmagade djur, vilket i sin tur ökar värdjurets absorption av läkemedel i just dessa organ (Hennessy, 1993). Biotillgängligheten ökar dock vid oral eller intra-ruminal administrering i jämförelse med intra-abomasal eftersom förarbetet i våmmen och den långsamma passagetiden till löpmagen är av stor betydelse (Prichard & Hennessy, 1981). Hos enkelmagade djur observeras alltså en snabbare passagetid för BZ genom magtarmkanalen. Detta minskar biotillgänglighet och ger en större andel olöst läkemedel som kommer ut via träcken utan att ha utövat någon effekt. Därför rekommenderas högre doser och/eller administrering under flera dagar vid avmaskning av enkelmagade djur, inklusive människor, för att det ska vara möjligt att uppnå en tillräckligt hög anthelmintisk effekt (McKellar et al., 1993).

### ***Jämförelse***

Gemensamt för alla BZ och pro-BZ är att de metaboliseras snabbt och i hög grad hos värdjuret. Oxidation och hydrolys är de huvudsakliga metaboliska omvandlingar som sker och dessa äger framförallt rum i levern. Produkterna blir då mer vattenlösliga, vilket underlättar elimineringen, men vilket samtidigt leder till en försämrad anthelmintisk aktivitet (Riviere & Papich, 2009).

Som nämnt tidigare är det substitutet på position 5 som skiljer metylkarbamaterna åt kemiskt, men de kemiska skillnaderna ger även metaboliska skillnader. Både ABZ och FBZ har S som binder in substitutet till position 5 och här sker en sulfoxidering *in vivo* vilket ger produkterna ABZSO respektive OFZ, vilka är mer lösliga i vatten men har en lägre anthelmintisk aktivitet. Vidare oxidering av dessa ämnen sker i låg grad vilket ger inaktiva sulfoner. Dessa

tillsammans med sulfoxiderna (ABZSO och OFZ) utgör de huvudsakliga metaboliterna av ABZ och FBZ (Lanusse et al., 1995). Att sulfoxider och sulfoner har lägre aktivitet beror dels på att de har lägre affinitet för tubulin, samt att distributionen ut i vävnaderna och upptaget in i parasiten minskar. Detta hör ihop med den högre vattenlösligheten hos metaboliterna i jämförelse med den hos ursprungssubstansen (Mottier et al., 2005).

Det tar längre tid för levern att oxidera FBZ och OFZ än ABZ och ABZSO, vilket beror på att de först nämnda har aromatiska substitut medan de andra har alkyler på position 5. Ometaboliserad FBZ kan följaktligen hittas i blodplasma både efter oral och intraruminal administrering medan detta inte är fallet för ABZ. Även tiden då FBZ finns i kroppen, d.v.s. halveringstiden, är högre i jämförelse mot ABZ. Detta kan ses som en farmakokinetisk fördel men teoretiskt sett kan det även öka risken för resistensutveckling (tail selection). Elimineringen av ABZ och FBZ är olika då oxideringen av ABZ till ABZSO är tillräcklig för att det ska kunna utsöndras via urinen, vilket också sker i stor utsträckning. FBZ däremot elimineras främst ometaboliserat via gallan och träcken (Hennessy, 1993; Lanusse et al., 1995).

FBT är den enda pro-BZ som finns att tillgå i Sverige och den är anthelmintiskt inaktiv i sin grundform. Det omvandlas dock snabbt i levern till aktivt FBZ, som i sin tur oxideras till OFZ och den inaktiva sulfonen (Beretta et al., 1987).

MBZ metaboliseras i levern främst till två metaboliter och utsöndras framförallt via gallan. Metaboliterna uppkommer via reduktion och dessa har låg aktivitet, vilket betyder att den huvudsakliga effekten utövas av MBZ i sin ursprungliga form. Absorptionen har rapporterats vara så låg som knappt 10 % hos människa och hund vilket i sin tur resulterar i låg effekt mot exempelvis nematoder i lungorna (Riviere & Papich, 2009).

FLBZ metaboliseras också snabbt till två huvudmetaboliter som uppkommer via reduktion eller hydrolys via leverenzymerna. I jämförelse med ABZ och OFZ så har FLBZ högre distributionsvolym (d.v.s. sprids lättare i kroppen), vilket kan vara avgörande mot parasiter som lever ute i olika kroppsvävnader och där en tillräckligt hög koncentration under en tillräckligt lång tid är avgörande för effekten (Moreno et al., 2004).

Som tidigare nämnt är BZ mer lösliga vid surt pH. Magtarmkanalens låga pH fungerar därför som en jonfälla då en pH-gradient mellan plasma och magtarmkanalen skapas. Den största pH-gradienten uppnås i löpmagen/magsäcken och därmed ansamlas mycket av substanserna just i dessa organ. I motsats till leverns oxidativa metabolism (exempelvis FBZ oxideras till OFZ) så sker en återreduktion av substanserna via bakterier i magtarmkanalen (exempelvis OFZ återreduceras till FBZ). Därför kan man hitta FBZ och ABZ efter oral administrering av OFZ respektive ABZSO hos samtliga djurslag (Lanusse et al., 1992). Detta förklarar varför OFZ och ABZSO har likvärdig terapeutisk effekt *in vivo* som både FBZ och ABZ trots deras lägre anthelmintiska aktivitet.

## Spektrum

Generellt sett är BZ bredspektrumverkande anthelmintika om än med vissa undantag. Alla de substanser som tas upp i detta arbete har indikationer till olika parasiter, framförallt mot rundmaskar (nematoder) hos de djurslag som anges i tabell 1 (Fass vet., 2011). Allmänt har BZ störst effekt mot olika magtarm- och lungmaskar, men även mot vissa bandmaskar (cestoder) och undantagsvis även mot flundror (trematoder). För ytterligare information se t.ex. Fass (2012). I allmänhet krävs dock högre doser för att avdöda cestoder och trematoder jämfört med nematoder. Vaskulära parasiter och intrestitiella vävnadsstadier är också mindre känsliga än lumenala vuxna parasiter (Lacey, 1988). Alla substanserna uppvisar oxicid effekt *in vivo* (Riviere & Papich, 2009). Som nämnt tidigare har BZ högre potens mot yngre immatura stadier än mot de vuxna (adult) parasiterna.

I Fass vet. (2011) saknas några djurslagsindikationer om man jämför med andra källor som t.ex. Riviere och Papich (2009). Exempelvis finns OFZ endast som intraruminalinlägg till nöt enligt Fass vet. (2011), trots att samma substans finns godkänt i andra länder i olika beredningar och till flera djurslag (får, get, häst, gris och hund) enligt den ovan nämnda källan. Samma gäller för MBZ, som i Sverige endast är godkänt till människor, men i länder utanför Sverige även har dosrekommendationer till djurslag som häst, får, get, gris, fågel och hund. Detta kan vara av intresse vid ”off label” förskrivning. Spektrum och indikationer överensstämmer i hög grad mellan källorna men med vissa undantag som t.ex. vid behandling av *Giardia* hos hund och hos lantbruksdjur. Vissa protozoer som *Giardia* har visat sig vara känsliga för samtliga bensimidazoler som tas upp i denna uppsats, dock förefaller det som om OFZ har något lägre aktivitet än de övriga (Katiyar et al., 1994).

Eftersom OFZ är en metabolit av FBZ så har dessa substanser snarlika spektrum. Likaså FBT har likvärdigt spektrum då det metaboliseras till FBZ och OFZ *in vivo*. Dessa har effekt mot vissa trematoder men är inte indikerade för detta i Fass vet. (2011). ABZ däremot har bl.a. leverflundror som indikation men finns endast att tillgå till får.

## Resistens

Resistensläget för anthelmintika anses vara mycket bra i Sverige i jämförelse med andra delar av världen. Utbredningen är störst på södra halvklotet och gäller främst magtarm-nematoder hos får. I Sverige finns det framförallt utredningar för häst och får, men det saknas utförliga underlag angående resistensläget för många djurslag, parasiter och preparat. Resistens mot BZ hos små blodmaskar, *Cyathostominae*, hos häst upptäcktes för över 10 år sedan och har även beskrivits för *Haemonchus contortus* (Fass vet., 2011. Kap. Avmaskningsmedel av Höglund, J.).

Resistensläget hos *Cyathostominae spp.* hos häst har undersökts relativt nyligen och då visades att resistens förekom mot FBZ hos över 70% av de testade besättningarna (Osterman Lind et al., 2007). Resultaten jämfördes mot utredningar gjorda för ca 25 år sedan, men trots att BZ endast har använts mycket begränsat till häst under de senaste 20 åren så påvisades ingen signifikant skillnad. Slutsatsen av detta är att resistensutbredningen inte har minskat



trots den minskade användningen. Även resistens mot FBT hos *Cyathostominae* rapporteras i Fass vet. (2011) men då FBT är en pro-BZ som omvandlas till FBZ och OFZ är detta väntat.

En utredning har även nyligen gjorts angående resistens hos hästens spolmask, *Parascaris equorum*, där FBZ påvisades ha fullgod effekt i samtliga hästar (Osterman Lind & Christensson, 2009). En annan studie (Demeler et al., 2009) visar att det inte heller finns någon utbredd resistens mot ABZ hos de vanligaste magtarm-nematoderna hos nöt i Sverige även om antalet undersökta besättningar är lågt.

Resistensläget hos får har också blivit utvärderat relativt nyligen och det är fortfarande enbart *Haemonchus contortus* som verkar ha en avsevärd resistensutbredning. I en studie påvisades resistens mot ABZ hos endast 4% (2/45) av besättningarna via ”Faecal egg count reduction test”, men i över 40% av besättningarna med *H. contortus* påvisades en allel för resistens mot BZ (Höglund et al., 2009). Beroende på resistenskriterierna så uppnås alltså olika prevalenser.

## DISKUSSION

Bland de substanser av BZ som används inom veterinärmedicinen i Sverige finns idag fyra metylkarbamater (albendazol, fenbendazol, flubendazol och oxfendazol) samt en pro-BZ (febantel). Inom humanmedicinen, där parasiter inte är ett lika stort problem, finns enbart mebendazol. De olika substanserna är fördelade på 7 preparat med en mängd olika beredningsformer och djurslagsindikationer, se tabell 1. Internationellt finns det dock fler beredningsformer, fler djurslagsindikationer samt dosrekommendationer för andra djurslag beskrivna jämfört med vad som tillämpas i Sverige (Riviere & Papich, 2009). Detta tycker jag är märkligt då läkemedelsföretag borde tjäna på att inkludera dessa indikationer och beredningsformer samtidigt som veterinärer får ett större utbud. Exempelvis behandling av *Giardia* indikeras inte för någon substans i Fass vet. (2011) men samtliga BZ har visats vara effektiva (Katiyar et al., 1994). Saknas denna kunskap kanske man väljer ett humanpreparat istället, vilket egentligen skulle strida mot kaskadprincipen. Jag anser att läkemedelsföretagen borde uppdatera sig angående detta då det finns konkret forskning som stöd. Jag kontaktade läkemedelsverket för att få deras syn om varför inte fler indikationer inkluderas i Sverige. De trodde att brist på tid, pengar och intresse var anledningarna, eftersom marknaden i Sverige helt enkel är för liten. De trodde dock att veterinärer undkommer problemet då de har fri förskrivningsrätt och kan göra ”off label” förskrivningar. För specifika indikationer se hemsidan Fass (2012).

Enligt dosrekommendationer och andra källor (Riviere & Papich, 2009; Lacey, 1988) krävs högre doser för att behandla cestoder och trematoder i jämförelse med nematoder. Däremot, enligt Riviere och Papich (2009), är upptaget av BZ högre hos cestoder och trematoder, vilket är motsägelsefullt mot de högre behandlingsdoserna. Anledningen till det lägre upptaget hos nematoder är att deras kutikula har en mer komplex struktur jämfört med cestodens/trematodens tegument, samt att de via metabolism kan sänka pH-värdet i sin närmiljö till omkring 5. Vid lägre pH joniseras mer BZ och blir då mer vattenlösligt. Detta minskar upptaget till parasiten då det är beroende av substansens fettlöslighet. Jag har inte lyckats hitta några utredningar om varför nematoder är känsligare mot BZ än de övriga

helminterna men klinisk erfarenhet visar trots allt detta. Tänkbara förklaringar kan vara att BZ kan ha högre affinitet till sina mål- strukturer och vävnader hos nematoder och/eller att de har en annan metabolism och detoxifierar därmed inte BZ i lika hög grad som andra maskar. En annan förklaring kan vara att vävnadsaffiniteter i värdjuret skiljer sig åt. Detta kan betyda att högre koncentrationer av BZ uppnås i de vävnader där nematoderna normalt befinner sig, men kanske inte i de vävnader där de andra typerna av helminter finns. Mer forskning är nödvändigt för att klargöra skillnaderna i känslighet mellan helminter. Resultaten kan tänkas vara användbara för att vidare effektivisera preparaten. Triclabendazol är en BZ som enbart utövar effekt mot leverflundror, men då licens krävs i Sverige för preparat med triclabendazol har jag uteslutit dessa i arbetet.

Resistensläget för BZ anses vara under kontroll i Sverige och de största problemen finns hos vissa nematoder hos häst och får. En utbredd resistens hos små blodmaskar hos häst har sedan länge konstaterats men även sedan länge hos den stora löpmagsmasken *Haemonchus contortus*. Trots minskad användning av bensimidazoler hos häst omkring de senaste 20 åren så har inte resistensutbredningen minskat signifikant. Det är just nematoder hos häst och får som har studerats noggrannast, medan studier om andra parasiter och djurslag till stor del saknas. Jag anser därför att man inte helt kan utesluta en resistensökning, samt att kontinuerliga undersökningar behövs för att följa utvecklingen.

Kemiskt sett är BZ relativt lika varandra då alla är metylkarbamater, med undantag för pro-BZ FBT. Skillnader mellan de olika metylkarbamaterna finns enbart på position 5, se figur 1. Det finns dock en motsatt uppfattning i litteraturen angående substitutet på position 2. Etylkarbamat på position 2 ger nämligen enligt Lacey (1988) en något förhöjd aktivitet, samtidigt som Latif och Surin (1993) hävdar det motsatta. Personligen tror jag mer på Latif och Surin då det enbart är metylkarbamater som används. Varför finns i så fall inte etylkarbamater på marknaden om de var effektivare? Dessutom finns det indikationer på att aktiviteten sjunker ju längre karbamaterna blir. Latif & Surin har istället tvivelaktiga påståenden angående molekylens som binder in till position 5 på BZ. De hävdar att försök har visat att högre elektronegativitet ger högre anthelmintisk aktivitet, och att syre därför är effektivare än svavel då det har högre elektronegativitet. Varför används då inte syre på 5-positionen istället för svavel eller kol som är de atomer som används i dagens preparat? Mer forskning kan vara viktigt för att reda ut de kemiska skillnaderna ordentligt så att nya effektivare substanser kan skapas, vilket i sin tur eventuellt skulle kunna bromsa en sannolik resistensutveckling.

Kinetiskt sett är olika BZ väldigt lika varandra. Exempelvis OFZ är en av de huvudsakliga metaboliterna av FBZ. OFZ i sin tur kan reduceras av magtarmbakterier till FBZ. Även Pro-BZ FBT metaboliseras till FBZ och OFZ, vilket gör effekten av behandling med dessa tre substanser väldigt likvärdig *in vivo* med bl.a. avseende på spektrum. De största skillnaderna i kinetiken beror inte främst på substanserna själva utan snarare på metabolismen hos det djurslag som medicineras. Stora skillnader i effektivitet finns t.ex. mellan idisslare och enkelmagade djur. Snabbare passagetider för BZ genom magtarmkanalen hos enkelmagade djur ger en lägre biotillgänglighet, vilket har lett till att högre doser och framförallt administrering under flera dagar rekommenderas. Även mellan idisslarna själva finns

skillnader, som exempelvis mellan får och getter. Getter har högre metabolism än får och har därmed en snabbare eliminering och lägre biotillgänglighet (Riviere & Papich, 2009). Detta innebär att högre doser krävs till getter för att nå samma terapeutiska effekt som hos får. Endast en bråkdel av den stora mängd forskning som finns inom kinetiken för BZ berörs i detta arbete. Jag hoppas att de aspekter jag har sammanfattat i litteraturoversikten kan ge en överblick av ämnet och att referenserna kan leda till vidare fördjupning hos intresserade.

### **Slutsats**

Bensimidazoler är generellt sett värdefulla anthelmintika då de har en hög säkerhetsmarginal och i de allra flesta fall garanterar en hög effekt mot ett brett spektrum av parasiter. Hotande resistensspridning samt bristen på nya substanser innebär dock att vi måste värna om bensimidazolerna så gott vi kan. Vidare forskning för att reda ut bl.a. kemiska, farmakokinetiska och farmakodynamiska skillnader tycks behövas för att vidare effektivisera substanserna och därmed bromsa resistensutvecklingen.

## REFERENSER

- Beretta, C., Fadini, L., Stracciari, J. M., & Montesissa, C. (1987). In vitro febantel transformation by sheep and cattle ruminal fluids and metabolism by hepatic subcellular fractions from different animal species. *Biochemical Pharmacology*, 36, 3107–3114.
- Demeler, J., Van Zeveren, A. M. J., Kleinschmidt, N., Vercruyse, J., Höglund, J., Koopmann, R., Cabaret, J., m.fl. (2009). Monitoring the efficacy of ivermectin and albendazole against gastro intestinal nematodes of cattle in Northern Europe. *Veterinary Parasitology*, 160, 109–115.
- Hennessy, D. R. (1993). Pharmacokinetic disposition of benzimidazole drugs in the ruminant gastrointestinal tract. *Parasitology Today (Personal Ed.)*, 9, 329–333.
- 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.
- Katiyar, S. K., Gordon, V. R., McLaughlin, G. L., & Edlind, T. D. (1994). Antiprotozoal activities of benzimidazoles and correlations with beta-tubulin sequence. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 38, 2086–2090.
- Lacey, E. (1988). The role of the cytoskeletal protein, tubulin, in the mode of action and mechanism of drug resistance to benzimidazoles. *International Journal for Parasitology*, 18, 885–936.
- Lacey, E. (1990). Mode of action of benzimidazoles. *Parasitology Today (Personal Ed.)*, 6, 112–115.
- Lacey, E. (1994). Biochemistry of benzimidazole resistance. *Acta tropica*, 56, 245.
- Lanusse, C. E., Gascon, L. H., & Prichard, R. K. (1995). Comparative plasma disposition kinetics of albendazole, fenbendazole, oxfendazole and their metabolites in adult sheep. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 18, 196–203.
- Lanusse, C. E., Nare, B., Gascon, L. H., & Prichard, R. K. (1992). Metabolism of albendazole and albendazole sulphoxide by ruminal and intestinal fluids of sheep and cattle. *Xenobiotica; the Fate of Foreign Compounds in Biological Systems*, 22, 419–426.
- Latif, L. A., & Surin, J. (1993). Relationships between the anthelmintic activity of eight derivatives of benzimidazole carbamates against *Trichinella spiralis* and their chemical structures. *Japanese Journal of Medical Science & Biology*, 46, 203–214.
- Lind, E Osterman, Kuzmina, T., Uggla, A., Waller, P. J., & Höglund, J. (2007). A field study on the effect of some anthelmintics on cyathostomins of horses in sweden. *Veterinary Research Communications*, 31, 53–65.
- Lind, Eva Osterman, & Christensson, D. (2009). Anthelmintic efficacy on *Parascaris equorum* in foals on Swedish studs. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 51, 45.
- Läkemedelsindustriföreningen. (2011). FASS vet. (Farmaceutiska specialiteter i Sverige för veterinärmedicinskt bruk). Stockholm (Läkemedelsindustriföreningen Service AB).
- Läkemedelsindustriföreningen. Fass.se. [online] (2012-03-08) Tillgänglig: <http://www.fass.se/LIF/home/index.jsp>. [2012-02-15 till 2012-03-08]
- McKellar, Q. A., Galbraith, E. A., & Baxter, P. (1993). Oral absorption and bioavailability of fenbendazole in the dog and the effect of concurrent ingestion of food. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 16, 189–198.
- Moreno, L., Alvarez, L., Mottier, L., Virkel, G., Bruni, S. S., & Lanusse, C. (2004). Integrated pharmacological assessment of flubendazole potential for use in sheep: disposition kinetics, liver metabolism and parasite diffusion ability. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 27, 299–308.

- Mottier, L., Alvarez, L., Ceballos, L., & Lanusse, C. (2006). Drug transport mechanisms in helminth parasites: passive diffusion of benzimidazole anthelmintics. *Experimental Parasitology*, 113, 49–57.
- Prichard, R. K., & Hennessy, D. R. (1981). Effect of oesophageal groove closure on the pharmacokinetic behaviour and efficacy of oxfendazole in sheep. *Research in Veterinary Science*, 30, 22–27.
- Riviere, J.E., Papich, M.G. (2009). *Veterinary Pharmacology & Therapeutics*. 9. Uppl. Iowa State University Press: Blackwell Publishing. Sid. 1054-1076.
- Thompson, D. P., Ho, N. F., Sims, S. M., & Geary, T. G. (1993). Mechanistic approaches to quantitate anthelmintic absorption by gastrointestinal nematodes. *Parasitology Today (Personal Ed.)*, 9, 31–35.
- Townsend, L. B., & Wise, D. S. (1990). The synthesis and chemistry of certain anthelmintic benzimidazoles. *Parasitology Today (Personal Ed.)*, 6, 107–112.
- Von Samson-Himmelstjerna, G., Blackhall, W. J., McCarthy, J. S., & Skuce, P. J. (2007). Single nucleotide polymorphism (SNP) markers for benzimidazole resistance in veterinary nematodes. *Parasitology*, 134, 1077–1086.