



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

**Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap**
Institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsvetenskap

Resistens och parasitkontroll av hästens spolmask, *Parascaris equorum*

Caroline Stålheim

*Uppsala
2015*

Kandidatarbete 15 hp inom veterinärprogrammet

Kandidatarbete 2015:28

Resistens och parasitkontroll av hästens spolmask, *Parascaris equorum*

Resistance and parasite control of the horse roundworm, *Parascaris equorum*

Caroline Stålheim

Handledare: Eva Tydén, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Examinator: Eva Tydén, institutionen för biomedicin och veterinär

Kandidatarbete i veterinärmedicin

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: grundnivå, G2E

Kurskod: EX0700

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2015

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen / Sveriges lantbruksuniversitet,
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Delnummer i serie: 2015:28

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: *Parascaris equorum*, *Parascaris univalens*, spolmask, häst, anthelmintika resistens, avmaskning

Key words: *Parascaris equorum*, *Parascaris univalens*, roundworm, horse, anthelmintic resistance

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning	3
Material och metoder	3
Litteraturoversikt	4
<i>Parascaris equorum</i> och <i>Parascaris univalens</i>	4
Livscykel	4
Symptom	5
Detektion	5
Resistensutveckling	6
Utveckling av resistens kan bero på flera olika saker:	6
Anthelmintika	7
Makrocycliska laktoner	7
Bensimidazoler	8
Tetrahydropyrimidiner	8
Parasitkontroll	9
Diskussion	10
Slutsats	12
Litteraturförteckning	13

SAMMANFATTNING

Hos häst finns två olika arter av spolmask, *Parascaris equorum* och *Parascaris univalens*. *P. equorum* har ansetts vara den av parasiterna som orsakar infektion hos häst. Huruvida väl detta stämmer är dock en fråga som nyligen lyfts fram och är betydelsefull för framtida forskning. Den här litteraturstudien kommer ändå huvudsakligen inrikta sig på *P. equorum* då tidigare studier som gjorts utgår ifrån denna art.

Resistensutvecklingen hos *P. equorum* har skett i en oroväckande hög hastighet i flera länder världen över, en inbromsning av utvecklingen är av stor betydelse. Att påvisa resistens mot ett anthelmintika i ett tidigt stadium är mycket viktigt då det tros spela en roll för hur väl resistensutvecklingen kan bromsas. Det finns flera faktorer som samverkar då resistens utvecklas, men i vilken mån de olika faktorerna spelar in är inte helt klarlagt. Vilka anthelmintika som det finns resistens mot tycks variera beroende på land, resistensen mot makrocycliska laktoner troddes tidigare vara utvecklad överallt. Nya studier har visat att makrocycliska laktoner fortfarande har effekt på vissa håll i Danmark. I Sverige har resistens ännu inte påvisats mot bensimidazoler eller pyrantel.

Många föl klarar sig igenom en infektion med *P. equorum* utan att uppvisa några symptom och tillförsäkras sig därigenom en förvärvad immunitet mot parasiten. Vid kraftig parasitbörda kan kolik och tarmobstruktion uppstå, vilket i värsta fall kan leda till enterit och perforering av tarmväggen med akut peritonit, buksmärta och hastig död.

Antalet parasitägg i hästens avföring kan mätas och användas för att konstatera en infektion. Något samband mellan antalet ägg och antalet vuxna *P. equorum* som hästen bär på finns däremot inte. Trots detta är det vid selektiv behandling endast de hästar som utsöndrar ett visst antal ägg som behandlas med anthelmintika. Selektiv behandling rekommenderas exempelvis vid behandling av cyathostomer hos vuxna hästar då det tros minska parasitens resistensutveckling. För *P. equorum* rekommenderas det i dag två behandlingar under fölets första 16 veckor och ytterligare en behandling efter påvisad infektion vid ca 10 månaders ålder. Det finns även andra parasitkontrollerande åtgärder, som beteshygien, vilka bör kombineras med anthelmintikabehandling för att hålla parasittrycket ner och minska resistensutvecklingen, dessa metoder är dock ofta tidskrävande för hästägaren.

SUMMARY

In horses there are two different species of roundworms, *Parascaris equorum* and *Parascaris univalens*. *P. equorum* has been considered the parasites that cause infections in horses, but recent studies has shown that *P. univalens* occurs more frequently. Whether this is true or not has recently been highlighted and could be an issue of importance for future research. This literature review will mainly focus on *P. equorum* since previous studies are based on this species.

The development of resistance in *P. equorum* has according to various studies occurred at an alarming high rate in several countries worldwide. A reduction of the development is of great importance. The detection of resistance against an antihelmintic in an early stage is important as it is believed to play a role in slowing down the development of resistance. There are several factors that influence the development of the resistance but the vastness of each of the different factors is not entirely clear. Resistance against different antihelmintics seems to vary depending on the country. Resistance against macrocyclic lactones were previously thought to be developed everywhere, but recent studies have shown that macrocyclic lactones still have effect in Denmark. In Sweden resistance have not yet been developed against benzimidazoles or pyrantel.

Many healthy foals make it through infection with *P. equorum* without showing any symptoms and will by age obtain an acquired immunity against the parasite. In some cases infection can cause symptoms as distress to the animal, and in worst case lead to death due to obstruction and rupture of the small intestine.

The number of parasite eggs in horse faeces can be measured and used to establish an infection but no correlation between the number of eggs and the number of adult *P. equorum* in the horse has been established. Despite this, in selective treatment it is only those horses that secrete a certain number of eggs that is treated with antihelmintic. Such selective treatment recommended for the treatment of cyathostomes in adult horses as it is believed to reduce the development of parasitic resistance. Today the recommended treatment for *P. equorum* is two treatments during the foals first 16 weeks and an additional treatment after proven infection at about 10 months of age. There are also other methods to control the parasite burden, such as pasture hygiene, which should be combined with antihelmintic treatment to keep the parasitic pressure down and to reduce the development of resistance, however these methods is often time consuming for the horse owner.

INLEDNING

Infektion med spolmask, *Parascaris equorum*, är vanligt och av betydelse hos framförallt föl och unghästar vilka ännu inte hunnit utveckla den förvärvade immunitet som ses hos äldre individer (Osterman Lind & Christensson, 2009). Merparten av alla friska och välnärda föl klarar sig igenom infektionen utan att utveckla symptom eller med endast lättare diffusa symptom (von Samson-Himmelstjerna, 2012). I allvarliga fall kan det emellertid uppstå symptom vilka kan orsaka hästen lidande exempelvis luftvägsproblem, kolik eller som värst perforering av tarmväggen och akut död i peritonit (Cribb *et al.*, 2006). Spolmaskinfektioner hos häst behandlas vanligtvis med anthelmintika men 2002 rapporterade Boersema *et al.* (2002) att resistens uppvisats mot makrocycliska laktoner i Nederländerna. Efter 2002 har ett alarmerande stort antal studier rapporterat att resistens mot ett eller flera anthelmintika förekommer hos *P. equorum*. Anthelmintika används inte bara för behandling av akut sjuka djur utan även som en övergripande behandling för att hålla gårdens parasitbörda nere men det är tveksamt om det med dagens resistensutveckling är möjligt att fortsätta på samma vis som tidigare (von Samson-Himmelstjerna, 2012).

Denna litteraturstudie fokuserar huvudsakligen på att besvara frågeställningen kring hur resistensutvecklingen ser ut och hur parasitkontroll bör ske. Vikt läggs på detektion av hästens parasitbörda, resistensutveckling och i dagsläget verksam anthelmintika samt alternativa behandlingsåtgärder som kan sänka smittrycket. För veterinärer och hästägare är detta viktiga frågor att få besvarade, inte enbart inför behandling utan även inför planering av gårdens framtida parasitprogram. Användandet av ett verkningslöst anthelmintika minskar inte hästens parasitbörda och kan därmed öka risken för utvecklandet av allvarligare symptom. Om preparatet inte dämpar maskarnas livskraft kommer dessutom spridningen av livskraftiga ägg i miljön att fortgå okontrollerat. Under ett längre tidsperspektiv är utvecklingen av resistens än mer oroande då man till slut kan bli stående utan ett enda verksamt preparat att nyttja till de individer som är allvarligt påverkade. Detta ökar intresset för alternativa eller kompletterande metoder som kan sänka parasitbördan på en gård. Om ett mer selektivt avmaskningsprogram används är det viktigt att kunna detektera de individer som har en hög parasitbörda och behandla dessa innan allvarliga symptom uppstår. För att minska gårdens smittryck är det även av intresse att identifiera de individer som sprider flest parasitägg i omgivningen.

MATERIAL OCH METODER

Det här är en litteraturstudie med inriktning på hästens spolmask, *P. equorum*, vetenskapliga artiklar har sökts i Web of Science och i Pubmed. Sökord som har använts är *Parascaris equorum* AND anthelmintika OR ivermectin OR macrocyclic lactones OR treatment AND/OR resistance samt *Parascaris univalens*. Referenser som har hittats i de vetenskapliga artiklar som funnits genom sökningen har också använts i arbetet.

FASS[®] vet. 2014 års upplaga har använts för att ta reda på vilka olika anthelmintika substanser som används mot *P. equorum* och som finns tillgängliga i Sverige. Även Sveriges Veterinärmedicinska Anstalt (SVA) har nyttjats som en källa via sin hemsida, detta för att få en klarare bild av hur man i dagsläget ser på och behandlar spolmask i Sverige.

LITTERATURÖVERSIKT

Parascaris equorum* och *Parascaris univalens

Både *P. equorum* och *P. univalens* upptäcktes för första gången för över 130 år sedan och sågs då som en gemensam art med två understammar. Senare har det fastställts att det rör sig om två olika arter som är morfologiskt omöjliga att särskilja (Nielsen *et al.*, 2014c). Detta trots att arterna skildes ifrån varandra för ca 10 miljoner år sedan (Goday & Pimpinelli, 1984). Genetiskt sett skiljer sig arterna genom att *P. univalens* har ett kromosompar medan *P. equorum* har två kromosompar. Dessutom innehåller kromosomerna ifrån *P. univalens* endast en typ av heterokromatin medan kromosomerna ifrån *P. equorum* innehåller två typer av heterokromatin (Jabbar *et al.*, 2014). Det är möjligt att *P. univalens* och *P. equorum* kan producera infertila hybrider (Goday & Pimpinelli, 1984).

För att skilja arterna åt finns i dagsläget två tillämpbara metoder, karyotyping eller gelelektrofores. Vid gelelektrofores avläses skillnader i ett flertal protein genloci (Nielsen *et al.*, 2014c). När karyotyping används räknas antalet kromosomer som syns under mitosens metafase (Goday & Pimpinelli, 1984). Framtagning av en metod som möjliggör avläsning med hjälp av PCR-analys är under försök och skulle vara mycket hjälpsamt. Detta skulle möjliggöra artidentifiering av *Parascaris* oavsett i vilket utvecklingskede parasiten befinner sig. För att avläsningar med PCR-analys ska vara möjliga behövs genomiska markörer att utgå ifrån och nya studier har visat att mitokondriella genomiska markörer är lämpliga att använda (Jabbar *et al.*, 2014). Trots möjligheter att skilja de två arterna åt så har man i de flesta, eller möjligen alla, parasitologiska och epidemiologiska studier av spolmask hos häst inte identifierat vilken art av *Parascaris* det rör sig om. Nya studier visar på att de flesta hästar med spolmask är infekterade av *P. univalens* och att studier där arterna inte är identifierade borde ses som studier av *Parascaris spp.* Vad detta betyder för resistensläget är ännu inte utrett (Nielsen *et al.*, 2014c; Jabbar *et al.*, 2014).

Livscykel

Infektion med hästens spolmask, *P. equorum*, drabbar vanligen föl och åringar vilka får i sig infektiösa ägg som spridits i hagar och stallmiljö av andra smittade hästar, smittrycket är särskilt högt på stuterier (Osterman Lind & Christensson, 2009). Omogna ägg utsöndras i avföringen och utvecklas utanför hästen till infektiösa ägg vilka kan överleva i miljön i upp till fem – tio år (Reinemeyer, 2012). Infektiösa ägg upptas oralt och efter kläckning i tunntarmen tränger larverna genom tarmepitelet och har inom en vecka efter intaget migrerat till levern och efter ytterligare en vecka har larverna migrerat ifrån lever till lungorna. Larverna tar sig upp via bronkerna och sväljs sedan ner till tunntarmen igen. De flesta larver har fullbordat sin livscykel 23 dagar efter oralt intag av infektiösa ägg. 37 dagar efter intag kan inte längre några larver påvisas i lungorna utan finns endast i tunntarmen. I tunntarmen utvecklas larverna till vuxna maskar vilka kan bli 10 – 50 cm långa, flest maskar sågs i tunntarmen vid dag 73 därefter minskade antalet medan storleken på maskarna ökade. Vuxna maskar har setts i avföringen så tidigt som efter 45 – 50 dagar och ägg har börjat läggas efter 75 – 80 dygn (Clayton & Duncan, 1979; Cribb *et al.*, 2006; Reinemeyer, 2012).

Hästarna utvecklar så småningom en starkt skyddande immunitet mot infektion och därför är infektion ovanligt hos äldre hästar. Utvecklandet av immunitet kan ske redan vid 6 månaders ålder och därefter syns infektion endast sporadiskt hos hästar över fyra år (Osterman Lind & Christensson, 2009), vanligare tycks dock vara utvecklande av immunitet vid ett års ålder och en minskning till enstaka angrepp redan vid två års ålder (Reinemeyer, 2012).

Symptom

Vid infektion med *P. equorum* syns ofta diffusa symptom som viktminskning, nedsatt tillväxt, minskad aptit, ruggig hårrem och nedstämdhet (Reinemeyer, 2009; Osterman Lind & Christensson, 2009). Då larverna vandrar i luftvägarna kan även hosta, näsflöde och andra luftvägsproblem ses (Lindgren *et al.*, 2008; Cribb *et al.*, 2006). Vid kraftig parasitbörda kan kolik och tarmobstruktion uppstå, vilket kan leda till enterit, perforering av tarmväggen med akut peritonit, buksmärta och hastig död (Lindgren, 2008; Reinemeyer, 2009). Kolik kan även uppstå i samband med avmaskning och vissa anthelmintika kan dessutom frisätta antigena komponenter vilka leder till nedsatt motilitet i tarmen (Cribb *et al.*, 2006).

Detektion

För hästar finns ett faecal egg count reduction test (FECRT) som har använts *in vivo* i många år för att mäta effektiviteten av anthelmintika och därmed resistensutvecklingen hos parasiter. Vid FECRT mäter man antalet parasitägg i hästens avföring, faecal egg count (FEC), detta sker med en kvantitativ flotationsmetod exempelvis McMaster och antalet ägg anges i antal per gram avföring, EPG (egg per gram). EPG före och efter behandlingen jämförs för att få fram FECRT som anges i procent, alternativt kan den behandlade gruppen jämföras med en obehandlad kontrollgrupp. Enligt World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (WAAVP) kan det förekomma resistens hos hästens lilla blodmask om värdet för FECRT är lägre än 90%. Detta värde används ofta som riktlinje för alla anthelmintika som används mot *P. equorum*, detta trots att ett liknande värde saknas för parasiten. Därför föreslås det att FECRT-värdena skall ändras och anpassas individuellt för olika parasiter och för olika anthelmitika (von Samson-Himmelstjerna, 2012).

Påvisandet av ägg i avföringen med hjälp av FEC kan med hög säkerhet användas för att fastställa infektion av vuxna *P. equorum* maskar. Fler påvisade ägg ger en högre säkerhet när det gäller infektionsförekomst. Däremot är sambandet mellan antalet ägg och antalet vuxna maskar mycket svagt och några direkta prognostiska slutsatser av antalet ägg finns inte. FEC kan därmed enbart betraktas som ett kvalitativt diagnostiskt test, med detta sagt bör man komma ihåg att ett viktigt syfte med avmaskningen är att minska antalet ägg i en besättning. FEC har visat sig användbart för att mäta antalet parasitägg som sprids före och efter behandling (Nielsen *et al.*, 2010).

Fastän *P. equorum* har stor betydelse för fölhälsan finns ännu inte några pålitliga metoder eller serologiska tester för att identifiera *P. equorum*. Detta fastän serologiska metoder har tagits fram för att identifiera hästens bandmask (*Anoplocephala perfoliata*) och grisens spolmask (*Ascaris suum*). Hästens bandmask och grisens spolmask kan identifieras med hjälp av indirekt ELISA, för hästens bandmask syntes en tydlig korrelation mellan optical density value (OD-

value) och parasitbördan. Att sådana metoder inte finns för *P. equorum* tyder på att det antingen är tekniskt utmanande att utveckla eller på det faktum att man tidigare haft mycket goda avmaskningsmöjligheter. Då andra metoder inte ser ut att utvecklas inom överskådlig framtid är det troligt att FEC:s kommer fortsätta vara det huvudsakliga verktyget för att designa och utvärdera parasitprogram och behandlingseffekt (Andersen *et al.*, 2013).

Resistensutveckling

Utebliven effekt av anthelmintika har rapporterats från flera olika delar av världen, den första rapporten om resistens hos *P. equorum* kom 2002 och gällde resistens mot makrocycliska laktoner (Boersema *et al.*, 2002). Därefter har mycket forskning gjorts inom detta område och sänkt eller utebliven effekt har rapporterats i flera studier för alla tre anthelmintika klasserna; makrocycliska laktoner, bensimidazoler och tetrahydropyrimidiner. Anthelmintika har visat en större effektivitet mot *P. equorum* hos äldre hästar men detta kan även bero på den åldersrelaterade immunitet mot parasiten som kommer gradvis (Reinemeyer 2009).

Utveckling av resistens kan bero på flera olika saker:

- För bredspektrum anthelmintika som vid avmaskning slår mot flera olika inälvsmaskar finns alltid en parasit som behöver en högre dos än de övriga så kallad 'dose limiting parasite' (DLP). *P. equorum* är DLP för nästan all känd anthelmintika med undantag för pyrantel (tetrahydropyrimidiner) där bandmask (*Anoplocephala perfoliata*) är DLP. Parasiter som är DLP löper större risk att utveckla resistens då flera parasiter i gruppen utsätts för subletala doser av den aktiva substansen (Reinemeyer, 2009).
- Om låga nivåer av anthelmintikan persisterar i plasma i flera dagar eller veckor efter behandling kan det ge upphov till selektion av resistent parasiter som hästen förvärvat strax efter behandlingen. Den här typen av resistensutveckling kallas för 'tail-selection' och är möjlig för makrocycliska laktoner men inte för bensimidazoler eller tetrahydropyrimidiner då de två sistnämnda inte persisterar i plasma (Reinemeyer, 2009).
- Refugia är en accepterad term inom parasitologi som betecknar alla grupper av parasitpopulationen som inte utsätts för anthelmintikabehandlingen, detta inkluderar ägg och larver av parasiten som finns i miljön, parasiter som finns i icke-behandlade djur och parasiter i det behandlade djuret som inte nås av anthelmintikan ex larver som migrerar i vävnader. Det finns även flera andra faktorer som reglerar refugian, den största är klimatförhållanden som kan påverka överlevnaden av stadier utanför värdjuret. Refugian representerar alltså en grupp parasiter där ingen selektivitet för anthelmintikan görs och om dessa parasiter får möjlighet att sprida sina gener vidare skulle alltså resistensutvecklingen hos parasiterna hållas nere. Detta har visats på får men ännu inte på häst, det anses dock som en användbar hypotes att jobba utifrån. Refugia uppstår utanför men inte i de värdjur där anthelmintikan (makrocycliska laktoner) persisterar i plasman, i dessa värdjur sker istället tidigare nämnda tail-selection (Nielsen *et al.*, 2014a).

- Om parasitens fitness sänktes vid utveckling av resistens skulle troligen en återgång till icke resistenta parasiter ses om ingen behandling skedde under en längre period. Det finns dock inga studier som påvisar ett samband mellan ökad resistens och sänkt fitness (Nielsen *et al.*, 2014a).

Förvärvad immunitet uppstår, som tidigare nämnts, i samband med ökande ålder hos hästen och har alltid varit det bästa sättet att kontrollera *P. equorum* infektion på. Det finns emellertid viss oro över att ett isolat med lägre immunogenicitet skulle utvecklas och därmed göra att *P. equorum* infektioner blir ett problem för hästar även i högre åldrar. Risk att ett sådant isolat skall utvecklas i samband med resistensutveckling för anthelmintika finns, liknande åldersspecifika isolat har utvecklats hos springmask (*Oxyuris equi*) och där tros förändrad immunitet vara en tänkbar förklaring (Reinemeyer 2009).

Att påvisa resistens i ett tidigt stadium är viktigt för att undvika fortsatt resistensutveckling och för att kunna upprätthålla effekten av ett specifikt anthelmintika. Flera undersökningar har visat att när resistens väl utvecklats och etablerats hos en inälvparasit är resistensen permanent åtminstone under flera år framöver. Fortsatt behandling med den aktuella anthelmintika klassen kommer under den tiden att vara helt verkningslöst, det är fortfarande oklart exakt i vilket skede en sådan resistens som kallas för 'point of no return' uppstår (von Samson-Himmelstjerna, 2012).

Anthelmintika

Även om FECRT på $\geq 90\%$ ofta ses som en riktlinje även för *P. equorum* bör det noteras att i alla studier som presenteras nedan under anthelmintika har inte samma tröskelvärde nyttjats. I studierna nedan har oftast alla föl i en studiegrupp fått samma dos av det anthelmintika som använts, dosen har beräknats med det största fölet i gruppen som utgångspunkt. Fölet mättes med ett vikt-måttband för att beräkna kroppsvikten och därefter skedde dosering enligt läkemedlets rekommendationer. I vissa fall gavs dubbel dos, detta skedde främst i studier med pyrantel, där bandmask är DLP och kräver dubbel dos, men det sågs även i studier där man gav ivermektin.

Makrocycliska laktoner

Ivermektin och moxidektin tillhör gruppen makrocycliska laktoner. Makrocycliska laktoner binder selektivt till gammaaminosmörtsyra (GABA)-kanaler och/eller glutamatreglerade kloridjonkanaler (s.k ligandstyrda kloridjonkanaler) och ger en hyperpolarisering av nerv- och muskelceller, vilket leder till paralys och avdödning av parasiten. Preparaten är säkra då däggdjur saknar glutamatreglerade kloridjonkanaler, makrocycliska laktoner kan dock binda till andra ligandstyrda jonkanaler ex GABA hos däggdjur men dessa finns endast innanför blod-hjärnbarriären dit läkemedlet normalt inte når. Trots den utbredda resistens som beskrivs nedan uppges makrocycliska laktoner fortfarande ha effekt mot *P. equorum* enligt FASS (FASS[®] vet. 2014).

Effekten av makrocycliska laktoner har vid det här laget i flera studier rapporterats vara mycket dålig eller uteblivit helt. Inte ens vid dubbel dos av ivermektin har tillräcklig effekt uppnåtts.

Dålig effekt av makrocycliska laktoner har setts i Nederländerna 2002 (Boersema *et al.*, 2002), i Ontario (Kanada) 2003 (Hearn & Peregrine, 2003), i Kentucky (USA) 2008 (Lyons *et al.*, 2008), i Frankrike 2011 (Laugier *et al.*, 2012) och i Australien 2014 (Armstrong *et al.*, 2014). Mer oklar utbredning av resistens har rapporterats ifrån en studie i Italien 2010 där det syntes en stor variation mellan olika stuterier. På vissa stuterier syntes mycket dålig effekt av ivermektin medan effekten på andra stuterier var medelgod till god (Veronesi *et al.*, 2010). I en finsk studie 2011 syntes antingen en minskning eller en ökning av antalet ägg i avföringen efter behandling beroende på individ. Vilket kan tyda på en början till resistensutveckling (Näreaho *et al.*, 2011). En studie ifrån Danmark visade förvånande nog på en mycket god effekt av ivermektiner (Larsen *et al.*, 2011).

I Sverige konstaterades resistens mot makrocycliska laktoner 2007 då ingen minskning av ägg syntes efter behandling. I vissa fall syntes till och med en ökning av antalet ägg (Lindgren *et al.*, 2008) och 2009 kunde samma sak konstateras i en annan studie i Sverige (Osterman Lind & Christensson, 2009).

Det har föreslagits att resistens mot makrocycliska laktoner beror på ett ökat uttryck av P – glycoprotein (Pgp) hos parasiten. Detta stärktes av en studie från 2013 som påvisade ett samband mellan ökad resistens mot ivermektiner och ett högre uttryck av Pgp-11 hos *P. equorum* (Janssen *et al.*, 2013).

Bensimidazoler

Till bensimidazoler räknas fenbendazol och febantel som är en probensimidazol. Substanserna påverkar energiupptaget hos parasiten negativt genom att hämma glukosupptaget respektive citronsyracykeln. Upptaget ifrån tarmen är litet och substanserna metaboliseras snabbt utan ackumulering i vävnader. Bensimidazoler uppges enligt FASS vara verksamt mot *P. equorum* (FASS® vet. 2014).

I flera studier har fenbendazol visat sig vara mycket effektiv mot *P. equorum* och har använts i studier för att avmaska hästar då andra preparat, främst ivermektin, har visat sig verkningslösa. Effektivitet har visats i Ontario (Kanada) 2003 (Hearn & Peregrine, 2003), i Sverige 2007 (Lindgren *et al.*, 2008) och i Sverige 2009 (Osterman Lind & Christensson, 2009). Något lägre men fortfarande väldigt god effektivitet syntes i Kentucky (USA) 2007 (Lyons *et al.*, 2008) och i Kentucky (USA) 2009-2010 (Lyons *et al.*, 2011). Sänkt effektivitet av bensimidazoler har överraskande nog synt i Australien 2014, (Armstrong *et al.*, 2014).

Tetrahydropyrimidiner

Till tetrahydropyrimidiner räknas pyrantelpamoat/pyrantel vilket är en acetylcholinagonist som stimulerar kolinerga neuroner och ger upphov till en spastisk paralyt. Substansen upptas mycket dåligt ifrån tarmen och är därför säker att ge oralt. Enligt FASS är pyrantel verksamt mot *P. equorum* (FASS® vet. 2014)

Effektiviteten av pyrantel har varierat mycket i de studier som gjorts. Redan 2007 i Kentucky (USA) visade sig pyrantel ha mycket dålig effekt mot *P. equorum* även om dubbel dos gavs

(Lyons *et al.*, 2008) och en senare studie i samma område, Kentucky (USA), 2009-2010, visade ingen förbättring av resistensläget (Lyons *et al.*, 2011). En annan studie som gjordes i Tennessee (USA) 2010 visade dock att pyrantel var mycket effektivt mot stammar av *P. equorum* som var resistenta mot makrocykliska laktoner (Reinemeyer *et al.*, 2010). Samtidigt i en studie i Italien 2010 syntes mycket god effekt av pyrantel på alla de gårdar som undersökts (Veronesi *et al.*, 2010). Resultatet var något sämre i Australien, 2014, där det syntes mycket god effekt på tre av fyra gårdar medan det på den fjärde gården syntes en något lägre effekt vilket indikerar att det finns en viss resistensutveckling i landet (Armstrong *et al.*, 2014)

I Sverige tros resistensläget vara gott då pyrantel i studier har visat sig vara effektiv mot *P. equorum*. God effekt av pyrantel har visats i två separata svenska studier, 2007 (Lindgren *et al.*, 2008) och 2009 (Osterman Lind & Christensson, 2009). Då de grupper av föl som behandlades i dessa två studier var förhållandevis små kan man inte med full säkerhet säga att resistens saknas i landet.

Parasitkontroll

Trots de allvarliga symptom som är förknippade med infektion av *P. equorum* klarar sig majoriteten av alla välskötta hästar igenom infektionen utan att visa några symptom. Utvecklingen av förvärvad immunitet efter genomgången infektion anses mycket viktigt för att kontrollera gårdens parasitbörda (von Samson-Himmelstjerna, 2012). För föl som inte klarar sig genom infektionen kan mycket allvarliga symptom ses och SVA rekommenderar att alla föl avmaskas. Avmaskning bör ske vid 8-10 veckors ålder och igen vid 16-18 veckor, dessutom behövs ofta ytterligare en avmaskning i januari-februari. Grupper av föl kan avmaskas gemensamt med åldern på det äldsta och det yngsta fölet som utgångspunkt. Det föredras att träckprov tas men detta är inget krav och kan inte göras förrän tidigast vid 12 veckor (Statens Veterinärmedicinska Anstalt, 2013). Behandling med anthelmintika är mycket viktigt för gårdarnas parasitkontroll och används ofta som ett övergripande underhåll av gårdens parasitbörda. I många fall behandlas gårdens hästar oselektivt för att minska antalet inälvsmaskar i miljön och därmed antalet infektiösa stadier på besättningsnivå. Det finns dock andra koncept som endast inkluderar behandling av de djur som uppvisar FECS över ett visst tröskelvärde, detta för att minska resistensutvecklingen. Det verkar finnas ett samband mellan infektionsintensiteten av *P. equorum* och utvecklandet av symptom. Även om detta samband inte har direkt påvisats i några studier bör hästägare och veterinärer ändå arbeta med detta som utgångspunkt för att minska gårdens parasitbörda (von Samson-Himmelstjerna, 2012).

Faktorer som spelar roll för utvecklandet av anthelmintisk resistens kan delas in i tre grupper;

- I. Skötselfaktorer: stallhygien samt betesförvaltning och beteshygien.
- II. Veterinära faktorer: behandlingsfrekvens, behandlingsmetod, val av anthelmintika, karantän av nya individer och parasitövervakning.
- III. Generella faktorer: sammansättning av flokken, klimat och betestryck.

De generella faktorerna är svårast och i vissa fall omöjliga att ändra och därför bör fokus för förändringar ligga på skötselfaktorer och veterinära faktorer. Förbättrad skötsel och hantering av beteshagar kan leda till minskad parasitbörda och där med minska användandet av

anthelmintika, vilket i sin tur kan leda till en lägre resistensutveckling (von Samson-Himmelstjerna, 2012).

Klimatet tycks spela en viss roll för antalet *P. equorum* som sprids i miljön och kan vara viktig ur parasitkontrollsynpunkt. Ett varmt klimat har visat sig ge upphov till ett högre EPG av *P. equorum*. Även regnfall verkade ge ett högre EPG men endast om regnet inte ledde till en kraftig temperatursänkning. Detta tyder på att ett varmt och fuktigt klimat är fördelaktigt för *P. equorum* (Kornaś *et al.*, 2010). Försök med frysning i -20°C under en månads tid har visat sig minska antalet överlevande ägg i avföring. Frysning i -80°C i tre dagar visade sig ge en ännu kraftigare minskning (Schurer *et al.*, 2014). Spridning av hästgödsel har visat sig öka antalet parasiter. Föl visade en högre prevalens av *P. equorum* om hagarna gödslades med hästgödsel istället för annan gödsel. Även hos föl som hölls på djupströbädd vara parasitbördan högre än för de föl som hölls i boxar som regelbundet mockades och rengjordes. Beskärning av överväxta områden i hagarna sänker parasittrycket. Överväxta områden uppstår ofta runt de platser där hästarna lämnar sin avföring och i den höga växtligheten får larver skydd mot uttorkning. Hästar undviker ofta att beta i dessa områden men överbeläggning, begränsning av betesmark och högt betetryck kan leda till att hästarna även betar i dessa områden (Fritzen *et al.*, 2010). Betesrotation med andra djurarter som nöt och får har också visat sig sänka parasittrycket (von Samson-Himmelstjerna, 2012).

Att rutinmässigt övervaka och kartlägga den anthelmintiska effekten och utvecklingen av resistens på varje enskild gård är viktigt för att kunna optimera gårdens parasitprogram, på längre sikt är det även viktigt att inkludera andra metoder än avmaskning i parasitprogrammet, detta enligt både Armstrong *et al.* (2014) och Osterman Lind & Christensson (2009). Det här är information som måste nå ut till djurägarna. Enligt en enkätundersökning som gjordes bland danska hästägare 2014 skiljde sig inte avmaskningsrutinerna nämnvärt mellan föl och vuxna hästar och träckprov gjordes i snitt bara vartannat år (Nielsen *et al.*, 2014b).

DISKUSSION

Hästar kan infekteras av två olika spolmaskarter, *P. equorum* och *P. univalens*. Skillnaderna mellan de två arterna har länge varit kända och den etablerade uppfattningen har varit att spolmaskinfektion hos häst orsakas av *P. equorum*. Nya studier angående *Parascaris spp.* är dock mycket intressanta då de indikerar att de flesta hästar är infekterade med *P. univalens* och inte med *P. equorum*. Vad det här betyder för anthelmintikabehandling och avmaskningsrekommendationer går i dagsläget inte att fastställa. Viss kunskap kanske är tillämpbar direkt på *P. univalens* medan annan fakta kanske inte är det. I vissa fall kan det mycket väl vara så att det man tror sig veta om *P. equorum* kanske egentligen är korrekt för *P. univalens*. Det här är ett fält där det behövs mer forskning, främst när det gäller artskillnader och hur mycket kunskapen som är tillämpbar på bägge arterna. När man nu fått upp ögonen för detta ligger forskningen förhoppningsvis inte allt för långt fram i tiden (Nielsen *et al.*, 2014c; Jabbar *et al.*, 2014).

Att det idag inte finns några serologiska tester för att identifiera *P. equorum* infektion är beklagligt då det endast lämnar FEC kvar som metod för att detektera infektion. Även om FEC

kan användas för att påvisa infektion är antalet EPG dåligt korrelerat till antalet maskar som hästen bär på (Andersen *et al.*, 2013). Enligt Nielsen *et al.* (2010) är FEC en bra metod att tillämpa då man väljer ut de individer i en flock som ska behandlas med anthelmintika. De individer som har ett högt FEC och alltså är de som behandlas vid en selektiv behandling är också de individer som sprider flest ägg i omgivningen. En minskad utsöndring och spridning ifrån de individer som avger flest ägg skulle kraftigt dämpa smittrycket i hela populationen vilket ur parasitkontrollsynpunkt får anses som väldigt viktigt. För att göra avmaskningen ännu mer effektiv föreslår von Samson-Himmelstjerna (2012) i sin studie att FECRT-värdena skall ändras och anpassas individuellt för olika parasiter och för olika anthelmintika. Anpassning och standardisering av FECRT-värdena kan vara intressant då EPG är dåligt relaterat till parasitbördan. Att kunna identifiera enskilda hästar med en kraftig parasitbörda kan därmed vara mycket viktigt ur hälsosynpunkt för de individer som är hårt drabbade och utvecklandet av en kvantitativ detektionsmetod skulle vara mycket hjälpsamt. Enligt Andersen *et al.* (2013) är det fortfarande långt kvar tills en sådan kvantitativ metod finns tillgänglig, varför FEC bör användas även fortsättningsvis.

Efter att resistensutveckling först noterades 2002 i Nederländerna av Boersema *et al.* (2002) har den setts på flera ställen och spridningen har skett med en nästan alarmerande hastighet. Det kan emellertid vara så att resistensutvecklingen startade redan tidigare men att det inte noterades i några studier. En anledning till att tro att resistens började utvecklas tidigare är att den refugia som finns för *P. equorum* är förhållandevis stor då äggen kan överleva i upp till tio år utanför sitt värdjur (Reinemeyer, 2012). Vilket i viss mån borde ha fördröjt resistensutvecklingen, då fler parasiter utanför värdjuren ger en större refugia (Nielsen *et al.*, 2014a). Den här teorin stämmer emellertid dåligt överens med det faktum att *P. equorum* ägg överlever sämre vid -20°C (Schurer *et al.*, 2014) och att det i Sverige därför bör finnas en lägre refugia. Därmed borde det också ha skett en snabbare resistensutveckling här vilket det enligt flera studier inte har gjort.

Resistensen ser ut att vara mest utbredd mot makrocycliska laktoner. Detta kan bero på att det här är den enda gruppen anthelmintika för vilken det sker 'tail-selection' då låga nivåer av läkemedlet persisterar i värdjurets plasma flera dagar eller veckor efter behandling. Det tros även kunna bero på ett ökat uttryck av P-gp hos parasiten. Detta innebär alltså att det finns selektionssteg för resistens mot makrocycliska laktoner som saknas hos de andra anthelmintika klasserna (Reinemeyer, 2009). Ökad resistens mot makrocycliska laktoner kan givetvis också bero på att denna typ av anthelmintika har använts mer flitigt eller under längre tid än de andra typerna, några sådan studier har dock inte gjorts. Att resistens mot makrocycliska laktoner inte syntes i Danmark enligt Larsen *et al.*, (2011) får ses som överraskande positivt. Om resistens tidigare funnits här men sedan tillbakabildats skulle detta givetvis vara mycket positivt, tyvärr är det mer troligt att resistens aldrig funnits i landet eller mer specifikt på de gårdar som undersöktes i denna studie. Danmark bör hur som helst ta till vara på ett sådant förmånligt resistensläge. Att makrocycliska laktoner sägs ha god effekt mot *P. equorum* enligt FASS[®] vet är olyckligt då resistens och fullständigt utebliven effekt har påvisats i Sverige av både Lindgren *et al.* 2008 och av Osterman Lind & Christensson, 2009. En notering i gällande produktresuméer är kanske aktuellt för att skapa medvetenhet om att de läkemedel som väljs kan vara ineffektiva och bör följas upp. Veterinärer bör givetvis hålla sig själva uppdaterade

men viss uppdatering bör kunna ske via FASS och det är därför viktigt att informationen som står i FASS är aktuell. Bensimidazoler och tetrahydropyrimidiner är enligt Lindgren *et al.* 2008 och av Osterman Lind & Christensson, 2009 fortfarande effektiva mot *P. equorum* i Sverige. I andra länder har viss resistens påvisats även mot dessa anthelmintika och vi gör därför bäst i att vara rädda om vårt goda resistensläge och i möjligaste mån undvika att selektera fram resistens mot dessa substanser.

När det gäller parasitkontroll av *P. equorum* kan det med utgångspunkt ifrån de artiklar som ingår i den här litteraturstudien konstateras att det väsentliga inte är att helt utrota parasitförekomsten på varje enskild gård. Total utrotning av parasiten på gårdsnivå får betraktas som mer eller mindre omöjligt. Det viktiga är istället att hålla smittrycket och parasitbördan nere på en hanterbar nivå. En mindre infektion under hästens första levnadsår kan i viss mån till och med vara positivt då den förvärvade immunitet som uppstår förhindrar infektion när djuret sedan blivit äldre (Reinemeyer 2009). Detta betyder naturligtvis inte att man inte ska se efter och minimera gårdens parasitförekomst så gott det går, tvärt om så bör man jobba med flera olika möjliga metoder för att sänka parasittrycket (Armstrong *et al.*, 2014; Osterman Lind & Christensson, 2009). God hygien i hagar och stall bör prioriteras högt. I stallet kan åtgärder som regelbunden mockning och rengöring av ex krubbor, vattenkoppar och ytor där hästen slickar rengöras ofta hjälpa, särskilt om dessa ytor befinner sig under svanshöjd och kan kontamineras av gödsel. I hagarna är det viktigt att hålla efter gödselspridningen och även röja undan den överväxt som uppstår. Det är extra viktigt i mindre hagar där hästarna på grund av begränsningen är mer benägna att beta i närhet till sin gödsel. Betesrotation med andra djurarter kan vara svårt att få till men om möjligheter finns bör även detta nyttjas för att sänka smittrycket (Fritzen *et al.*, 2010; von Samson-Himmelstjerna, 2012).

Anthelmintikabehandling är som sagt också mycket viktigt för att hålla parasittrycket nere och det syns en övergång till att endast behandla de individer som visar störst utsöndring av ägg enligt FEC (von Samson-Himmelstjerna, 2012). Den här metoden tillämpas även på vissa håll i Sverige men är inte standard och träckprov behöver inte tas inför anthelmintikabehandling även om det är rekommenderat att göra (Statens Veterinärmedicinska Anstalt, 2013). Viktigt är också att informera veterinärer och hästägare om hur problematiken ser ut och få dem att förstå vikten av ett ordentligt parasitprogram på gården där fler faktorer än avmaskning bör ingå. Vid spolmaskinfektion gäller det här framförallt uppfödare och hästägare som håller föl (Nielsen *et al.*, 2014b).

Slutsats

Det syns finnas en spridning av resistens hos hästens spolmask mot flera olika anthelmintika. Störst är problemet mot makrocycliska laktoner men en begynnande resistens finns även för pyrantel och för bensimidazoler. Övervakning av resistensutvecklingen är viktig och bör ske på nationell nivå. Varje enskild gård bör också ha en egen övervakning av resistensutvecklingen för just den gården. Det är även viktigt att inkludera andra åtgärder än anthelmintikabehandling i gårdens parasitprogram.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Andersen, U.V., Howe, D.K., Olsen, S.N., Nielsen, M.K. (2013). Recent advances in diagnosing pathogenic equine gastrointestinal helminths: The challenge of prepatent detection. *Veterinary Parasitology*. 192: 1-9.
- Armstrong, S.K., Woodgate, R.G., Gough, S., Heller, J., Sangster, N.C., Hughes, K.J. (2014). The efficacy of ivermectin, pyrantel and fenbendazole against *Parascaris equorum* infection in foals on farms in Australia. *Veterinary Parasitology*. 205: 572-580.
- Boersema, J.H., Eysker, M., Nas, J.W.M. (2002). Apparent resistance of *Parascaris equorum* to macrocyclic lactones. *Veterinary Record* 150, 279-281.
- Clayton, H.M., Duncan, J.L. (1979). The migration and development of *Parascaris equorum* in the horse. *International Journal for Parasitology*. 9: 285-292.
- Cribb, N.C., Coté, N.M., Bouré, L.P., Peregrine, A.S. (2006). Acute small intestinal obstruction associated with *Parascaris equorum* infection in young horses: 25 cases (1985-2004). *New Zealand Veterinary Journal*. 54:6, 338-343.
- Fritzen, B., Rohn, K., Schnieder, T., von Samson-Himmelstjerna, G. (2010). Endoparasite control management on horse farms – lessons from worm prevalence and questionnaire data. *Equine Veterinary Journal*. 42: 79-83.
- Goday, C., Pimpinelli, S. (1984). Chromosome Organization and Heterochromatin Elimination in *Parascaris*. *Science*. 224(4647): 411-413.
- Hearn, F.P.D., Peregrine, A.S. (2003). Identification of foals infected with *Parascaris equorum* apparently resistant to ivermectin. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 223(4): 482-485.
- Jabbar, A., Littlewood, D.T.J., Mohandas, N., Briscoe, A.G., Foster, P.G., Müller, F., von Samson-Himmelstjerna, G., Jex, A.R., Gasser, R.B. (2014). The mitochondrial genome of *Parascaris univalens* – implications for a "forgotten" parasite. *Parasites & Vectors* 7:428.
- Janssen, I.J.I., Krücken, J., Demeler, J., Basiaga, M., Kornaś, S., von Samson-Himmelstjerna, G. (2013) Genetic Variants and Increased Expression of *Parascaris equorum* P-glycoprotein-11 in Populations with Decreased Ivermectin Susceptibility. *PloS ONE* 8(4): e61635. Doi: 10.1371/journal.pone-0061635. 2015-02-06.
- Kornaś, S., Cabaret, J., Skalska, M., Nowosad, B. (2010). Horse infection with intestinal helminths in relation to age, sex, access to grass and farm system. *Veterinary Parasitology*. 174: 285-291.
- Larsen, M.L., Ritz, C., Petersen, S.L., Nielsen, M.K. (2011). Determination of ivermectin efficacy against cyathostomins and *Parascaris equorum* on horse farms using selective therapy. *The Veterinary Journal*. 188: 44-47.
- Laugier, C., Sevin, C., Ménard, S., Maillard, K. (2012). Prevalence of *Parascaris equorum* infection in foals on French stud farms and first report of ivermectin-resistant *P. equorum* populations in France. *Veterinary Parasitology*. 188: 185-189.
- Lindgren, K., Ljungvall, Ö., Nilsson, O., Ljungström, B.L., Lindahl, C., Höglund, J. (2008). *Parascaris equorum* in foals and in their environment on a Swedish stud farm, with notes on treatment failure of ivermectin. *Veterinary Parasitology*. 151: 337-343.
- Lyons, E.T., Tolliver, S.C., Ionita, M., Collins, S.S. (2008). Evaluation of parasitocidal activity of fenbendazole, ivermectin, oxibendazole, and pyrantel pamoate in horse foals with emphasis on

- ascarids (*Parascaris equorum*) in field studies on five farms in Central Kentucky in 2007. *Parasitology Research*. 103: 287-291. doi: 10.1007/s00436-008-0966-8. 2015-02-12.
- Lyons, E.T., Tolliver, S.C., Kuzmina, T.A., Collins, S.S. (2011). Further evaluation in field tests of the activity of three antihelmintics (fenbendazol, oxbendazole, and pyrantel pamoate) against the ascarid *Parascaris equorum* in horse foals on eight farms in Central Kentucky (2009-2010). *Parasitology Research*. 109: 1193-1197. doi: 10.1007/s00436-011-2379-3. 2015-02-12.
- Läkemedelsindustriföreningens Service AB. (2014). *FASS® vet*. Stockholm.
- Nielsen, M.K., Baptiste, K.E., Tolliver, S.C., Collins, S.S., Lyons, E.T. (2010). Analysis of multiyear studies in horses in Kentucky to ascertain whether counts of eggs and larvae per gram of feces are reliable indicators of numbers of strongyles and ascarids present. *Veterinary Parasitology*. 174: 77-84.
- Nielsen, M.K., Reinemeyer, C.R., Donecker, J.M., Leathwick, D.M., Marchiondo, A.A., Kaplan, R.M. (2014a). Antihelmintic resistance in equine parasites – Current evidence and knowledge gaps. *Veterinary Parasitology* 204, 55-63.
- Nielsen, M.K., Reist, M., Kaplan, R.M., Pfister, K., van Doorn, D.C.K., Becher, A. (2014b). Equine parasite control under prescription-only conditions in Denmark – Awareness, knowledge, perception, and strategies applied. *Veterinary Parasitology* 204, 64-72.
- Nielsen, M.K., Wang, J., Davis, R., Bellaw, J.L., Lyons, E.T., Lear, T.L., Goday, C. (2014c). *Parascaris univalens* – a victim of a large-scale misidentification? *Parasitology Research* 113:4485-4490. doi: 10.1007/s00436-014-4135-y. 2015-02-06.
- Näreaho, A., Vainio, K., Oksanen, A. (2011). Impaired efficacy of ivermectin against *Parascaris equorum*, and both ivermectin and pyrantel against strongyle infections in trotter foals in Finland. *Veterinary Parasitology*. 182: 372-377.
- Osterman Lind, E., Christensson, D. (2009). Antihelmintic efficacy on *Parascaris equorum* in foals on Swedish studs. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 51:45.
- Reinemeyer, C.R. (2009). Diagnosis and control of antihelmintic-resistant *Parascaris equorum*. *Parasites & Vectors*. doi: 10.1186/1756-3305-2-S2-S8. 2015-02-12.
- Reinemeyer, C.R. (2012). Antihelmintic resistance in non-strongylid parasites of horses. *Veterinary Parasitology* 185, 9-15.
- Reinemeyer, C.R., Prado, J.C., Nichols, E.C., Marchiondo, A.A. (2010). Efficacy of pyrantel pamoate against a macrocyclic lactone-resistant isolate of *Parascaris equorum* in horses. *Veterinary Parasitology*. 171: 111-115.
- von Samson-Himmelstjerna, G. (2012). Antihelmintic resistance in equine parasites – detection, potential, clinical relevance and implications for control. *Veterinary Parasitology*. 185: 2-8.
- Schurer, J., Davenport, L., Wagner, B., Jenkins, E. (2014). Effects of sub-zero storage temperatures on endoparasites in canine and equine feces. *Veterinary Parasitology* 204, 310-315.
- Statens Veterinärmedicinska Anstalt (2013-08-27). *Avmaskning av häst*. <http://www.sva.se/sv/Djurhalsa1/Hast/Parasiter-hos-hast/Avmaskning-av-hast/> [2015-02-26]
- Veronesi, F., Fioretti, D.P., Genchi, C. (2010). Are macrocyclic lactones useful drugs for the treatment of *Parascaris equorum* infections in foals? *Veterinary Parasitology*. 172: 164-167.