



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

**Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap**

Institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsovetenskap (BVF)

Stora blodmasken

Hur påverkas prevalensen av selektiv avmaskning?



Ellen Andersson

*Uppsala
2016*

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serien: 2016:4

Stora blodmasken

Hur påverkas prevalensen av selektiv avmaskning?

Strongylus vulgaris

Is the prevalence affected by selective treatment?

Ellen Andersson

Handledare: *Eva Tydén, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap (BVF)*

Examinator: *Eva Tydén, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap (BVF)*

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: grund nivå, G2E

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2016

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serie: 2016:4

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

Nyckelord: *Strongylus vulgaris, stora blodmasken, selektiv avmaskning, prevalens*

Key words: *Strongylus vulgaris, large strongyles, selective treatment, selective therapy, prevalence*

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap (BVF)

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

SAMMANFATTNING.....	1
SUMMARY.....	2
INLEDNING.....	3
MATERIAL OCH METODER.....	4
LITTERATURÖVERSIKT.....	4
Fylogeni och morfologi.....	4
Livscykel.....	5
Symtom.....	6
Patofysiologi.....	7
Diagnostisering.....	7
Behandling.....	8
Selektiv avmaskning.....	10
Effekt på prevalens av selektiv avmaskning.....	10
DISKUSSION.....	11
LITTERATURFÖRTECKNING.....	14

SAMMANFATTNING

Strongylus vulgaris (stora blodmasken) är den inälvsparasit som potentiellt kan orsaka allvarligast skada hos betande hästar. Parasitens larvstadier vandrar i tarmens blodkärl som en del i livscykeln. I vissa fall kan larverna obstruera kärlen vilket orsakar kolik, och då är utgången i många fall dödlig. Den skyhöga förekomst (80-100 %) av *S. vulgaris* som sågs på 60-talet har idag sjunkit till 3-5 % tack vare årtionden av intensiva avmaskningsprogram. Massiv användning av avmaskningsmedel har dock lett till att det idag ses en omfattande resistens hos den nära släktingen *Cyathostominae* (lilla blodmasken). I nuläget finns enbart makrocycliska laktoner kvar som läkemedelsgrupp med fullgod effekt mot små blodmaskar. För att bromsa resistensutvecklingen krävs förbättrade strategier, vilket har lett fram till selektiv avmaskning. Selektiv avmaskning innebär att behandling enbart ges till hästar som vid träckprovsanalys överstiger 200 blodmaskägg/gram. Denna strategi tillämpas idag i Sverige och flertalet andra EU-länder. Sedan några år tillbaka finns dock misstankar om att stora blodmasken har ökat i förekomst till följd av selektiv avmaskning.

Den här litteraturstudien syftar därför till att undersöka hur parasitens prevalens i Sverige kan ha påverkats av denna strategi. Det visade sig att en tydligt ökad förekomst påvisats i Danmark, ett land som införde selektiv avmaskning redan år 1999. Därför är det möjligt att en framtida studie i Sverige kommer att visa samma resultat, även om andra tillämplande länder som exempelvis Tyskland ännu inte sett någon förändring. För att förebygga en prevalensökning är det viktigt att hästägare begär odling av träckprover så att stora blodmaskar konsekvent diagnostiseras och därefter behandlas vid minsta förekomst. Utebliven odling leder till att hästar med låga, positiva analysvärden ($0 < x < 200$ ägg/gram) lämnas oavmaskade, utan vetskap om en eventuell förekomst av stor blodmask. I nuläget innebär diagnostisering en två veckor lång larvodling, eftersom nya, snabba och känsliga metoder med PCR (polymerase chain reaction) ej fått genomslag ännu p.g.a. höga kostnader.

För att optimera användning av avmaskningsmedel och därmed minska påverkan på resistensutvecklingen är det även viktigt att hästägare skickar in träckprov vid rätt tid på året, d.v.s. i april-juni innan betessläpp. Om träckprov tas tidigare finns risken att de larver av *S. vulgaris* som infekterat hästarna på fjolårets bete inte hunnit utsöndra ägg. Målet bör därför vara att öka medvetenheten och förståelsen hos svenska hästägare om lämpligaste tidpunkt för träckprov och varför det är betydelsefullt att begära odling av dessa.

SUMMARY

The large strongyle, *Strongylus vulgaris*, is considered the most pathogenic helminth in grazing horses. The larvae of *S. vulgaris* migrate through the arteries of the small intestine on their way of becoming adults, where obstruction of the blood flow is a potential risk. These obstructions can cause severe colic which often leads to death. The high prevalence of *S. vulgaris* were alarming back in the 60's (80-100 %), but decades of anthelmintic use have led to a large decrease in prevalence which today is estimated to be 3-5 % in Swedish horses. Unfortunately, the frequent and massive use of anthelmintics like benzimidazoles has caused a growing anthelmintic resistance seen in small strongyles (*Cyathostominae*), helminths closely related to *S. vulgaris*. Currently, macrocyclic lactones are the only anthelmintic group with good effect against small strongyles. The growing resistance is supposed to be slowed down by new strategies, where selective treatment could play an important part. Selective treatment, or selective therapy, means that only horses that reach a predetermined threshold value are treated. The strategy is implemented in Sweden and some other countries within EU. For strongyles, anthelmintic treatment is recommended when the analysis exceed 200 eggs per gram (EPG). However, the implementation of selective treatment has also raised a concern that a higher prevalence of *S. vulgaris* is a possible outcome.

The aim of this study is therefore to examine how the prevalence of *S. vulgaris* in Sweden is affected by selective treatment. Denmark implemented the strategy already in 1999, and recent studies present an elevated prevalence of *S. vulgaris* on horse farms using selective treatment. In other countries like Germany it's yet too early to see any impacts of the strategy. In Sweden, the strategy was implemented around 2006 and the development is therefore considered to have reached further than in Germany, but still not as far as in Denmark. The conclusion is that a future study of the occurrence of *S. vulgaris* in Sweden could state that the prevalence is increasing. To prevent an increasing prevalence, it is of great importance that horse owners choose to test specifically for large strongyles, by asking the lab for a two week coproculture which differentiates between small and large strongyles. Otherwise, there is risk that horses with low EPG values ($0 < x < 200$ EPG) will be left untreated despite infection with large strongyles. DNA-based methods using PCR (polymerase chain reaction) have been performed with great results, but aren't frequently used yet because of the high cost.

Another important factor is the time of faecal sampling. Because of the lifecycle of *S. vulgaris*, the optimal time of sampling is before grazing period starts, between April and June. That is when it is most likely that large strongyles from last year's pasture have started to shed eggs. An increased knowledge among horse owners about the right time of sampling could prevent unnecessary use of anthelmintics and therefore decrease spreading of resistance.

INLEDNING

Hästar som går på bete utsätts för inälvparasiter. Av dessa är stora blodmasken den parasit som har potential att orsaka allvarligast skada och därmed den som genom historien har skapat mest oro (Nielsen *et al.*, 2012). På 60-talet var förekomsten så hög att 9 av 10 hästar bedömdes vara infekterade av stora blodmasken, och parasiten ansågs vara den i särklass vanligaste etiologin bakom kolikorsakade dödsfall. Åtgärderna blev därför massiva när avmaskningsmedlet bensimidazolerna presenterades på marknaden samma årtionde. Detta nya, effektiva avmaskningsmedel rekommenderades av veterinär för behandling så ofta som var 6-8:e vecka på samtliga hästar för att säkra fullgod effekt. Resultatet lät inte vänta på sig, redan i slutet på 70-talet hade prevalensen av stora blodmasken minskat till ca 60 %, och ytterligare 10 år senare visade en studie att förekomsten sjunkit till ungefär 11 % på individnivå. Bensimidazolerna hade fått sällskap av nya substanser såsom ivermektin, moxidektin och pyrantel, vilka också användes i kontrollprogram för frekvent behandling av inälvparasiter (Nilsson *et al.*, 1989; Kaplan *et al.*, 2010).

Idag är stora blodmasken mindre vanlig på svenska hästar. Sveriges veterinärmedicinska anstalt (SVA) anger på sin hemsida att prevalensen ligger mellan 3-5 % (Sveriges veterinärmedicinska anstalt, 2015). Den siffran är varken specifik för Sverige eller nyligen bekräftad, då den är baserad på svenska prevalensstudier utförda på 90-talet (Höglund *et al.*, 1997; Osterman Lind *et al.*, 1999), en dansk studie (Bracken *et al.*, 2012), samt inkommande prover till SVA (Osterman Lind, personligt meddelande). Däremot ger den en fingervisning om att risken för infektion idag är förminskad. Den låga prevalenssiffran har dock haft ett högt pris. Efter 50 år av frikostig konsumtion av anthelmintika har en påtaglig resistensutveckling iakttagits hos små blodmaskar, besläktade arter till stora blodmasken. Idag är flertalet substanser verkningslösa mot små blodmaskar, en inälvparasit som jämfört med stora blodmasken har ökat i förekomst de senaste åren. Störst är resistensen mot de tidigare effektiva bensimidazolerna. Resistensproblematiken har resulterat i nya avmaskningsstrategier för att bromsa utvecklingen. Idag tillämpas selektiv avmaskning, vilket innebär att enbart infekterade individer som överstiger ett diagnostiskt tröskelvärde avmaskas. (Kaplan *et al.*, 2010). Det finns dock en risk att stora blodmasken kommer att gynnas av den nya avmaskningsstrategin (Nielsen *et al.*, 2012).

Den här litteraturstudien har till syfte att studera hur parasiten *Strongylus vulgaris* kan orsaka skada på häst, hur diagnostiseringen går till och vilka preparat som används för behandling idag. Syftet är även att utifrån den växande anthelmintikaresistensen diskutera hur implementeringen av selektiv avmaskning kan ha påverkat prevalensen av *S. vulgaris* i Sverige.

MATERIAL OCH METODER

Insamling av artiklar har gjorts genom sökningar i databasen Web of Science och följande sökord:

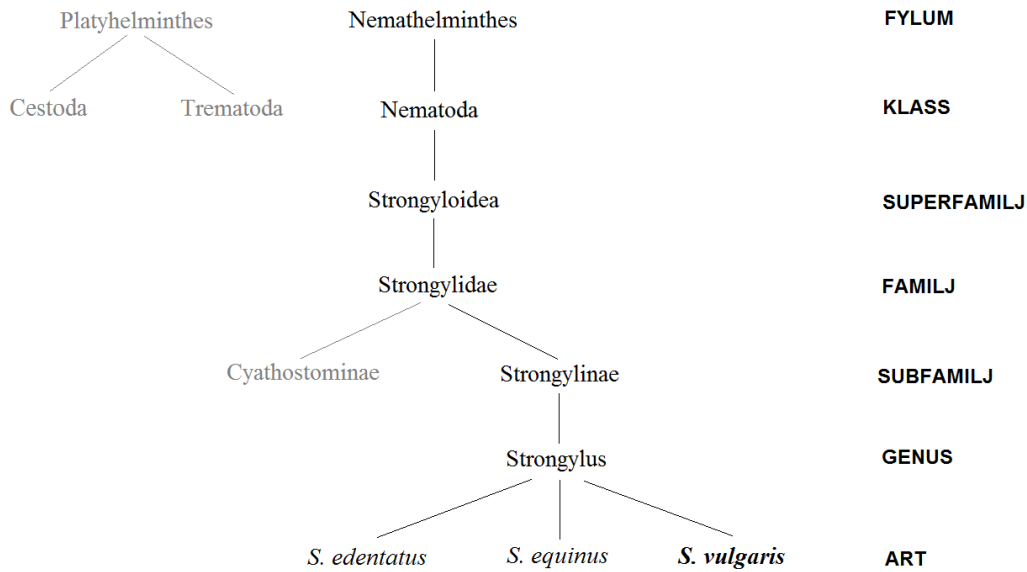
- Strongylus vulgaris AND mesenteric artery
- Strongyles AND survival AND free living
- Strongylus vulgaris AND PCR
- Strongylus vulgaris AND parasitic control
- Strongylus vulgaris AND selective treatment
- Strongyles AND Sweden
- Horse AND Swedish AND parasite control

Artiklarna har gett fakta om patofysiologi, diagnostiseringsmetoder, resistensproblematik, prevalensstudier och avmaskningsstrategier. Vidare har boklitteratur använts för information om parasitens morfologi, fylogeni samt de olika substanserna för behandling. Genom sökningar i FASS Djurläkemedel, på Läkemiddelverkets och Ridsportförbundets hemsidor har fakta om preparat och karenstider hittats. Jordbruksverket och SVA (inklusive personlig kontakt med Eva Osterman Lind, sektionen för parasitologisk diagnostik, SVA) har varit behjälpliga med fakta om parasitens prevalens och livscykel samt rekommendationer för behandling.

LITTERATURÖVERSIKT

Fylogeni och morfologi

Strongylus vulgaris är en rundmask och tillhör således klassen *Nematoda*. Parasiten ingår i familjen *Strongylidae* och subfamiljen *Strongylinae*. *Strongylinae* består i sin tur av tre arter; *Strongylus vulgaris*, *Strongylus edentatus* och *Strongylus equinus*, där *S. vulgaris* är den vanligast förekommande, högst patogena och därmed också mest betydelsefulla. I vanligt talspråk benämns *S. vulgaris* som stora blodmasken, jämfört med släktingen som kallas lilla blodmasken. Lilla blodmasken tillhör också familjen *Strongylidae*, men subfamiljen *Cyathostominae* (Taylor *et al.*, 2007, 2-4, 272-283).

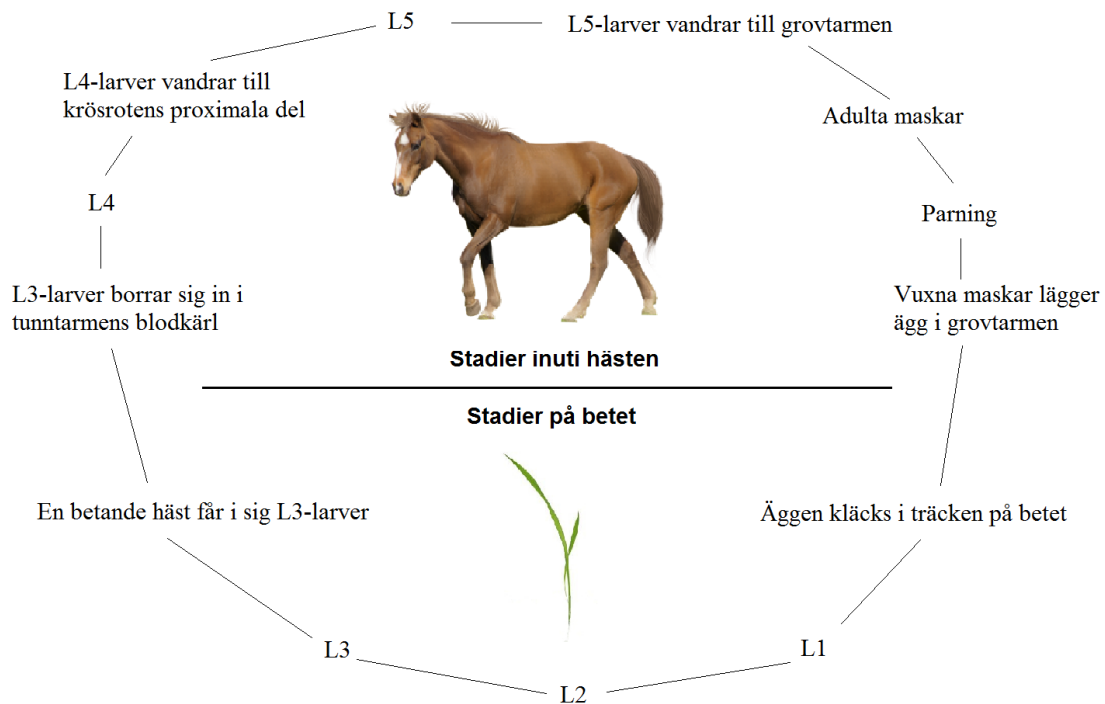


Förenklat fylogenetiskt träd för *S. vulgaris* (Taylor et al., 2007, 2-4, 272-283).

Stora blodmasken är mörkt röd och ganska kraftig till utseendet. Det går inte att urskilja någon gräns mellan huvud och kropp. Maskarna är i regel 2-3 cm långa och honorna är något större än hanarna. På den kraniala delen finns en buccal kapsel som är oval och har två öronformade tänder (Taylor et al., 2007, 272-283). Den används som mun för intag av föda. Parasiten biter loss en bit vävnad och bryter ner den i kapseln med hjälp av tänderna och enzymatisk aktivitet. Runt om den buccala kapseln finns fransliknande papiller (leaf crowns), som troligtvis används för att underlätta vidhäftandet till tarmens slemhinna under födointag. Hanarna har även en kopulatorisk bursa kaudalt belägen på kroppen. Den används för att omfamna honorna vid parning. Bursan är artspezifisk och kan användas för att skilja mellan olika nematodhanar (Taylor et al., 2007, 2-4).

Livscykel

S. vulgaris har en direkt livscykel, vilket innebär att parasiten smittar från häst till häst utan behov av en mellanvärd. Livscykeln börjar med att vuxna honor lägger ägg i hästens grovtarm. Äggen följer med faeces ut på betet där de kläcks. Ur äggen kommer larver som befinner sig i stadiet L₁. På betet börjar de sedan sin utveckling till L₂ och så småningom L₃ (Lindqvist, 2007; Statens veterinärmedicinska anstalt, 2015b). Hur lång tid den frilevande utvecklingen tar beror på årstid. I nordiskt klimat kan äggen kläckas och larverna nå det infektiösa stadiet på kortast tid under sen vår, sommar och tidig höst. Överlevnaden är högst under vår och höst när det faller mer nederbörd. Under vintrarna är utvecklingen långsam eller nästintill avstannad, men en studie gjord 2007 har visat att L₃-larver i familjen *Strongyloidea* kan överleva vintertid på betet. Förmågan att övervintra är som störst när ett konstant snölager täcker betet och minusgradig temperatur bibehålls under längre tid. Om temperaturen varierar mellan plus- och minusgrader har larverna svårare att överleva. Kännedomen om detta fenomen ger vetskap om att beten inte kan antas vara fria från parasiter vid en ny betessäsong (Nielsen et al., 2007).



Stora blodmasken genomgår fem larvstadier i sin livscykel mot att bli en adult mask (Lindqvist, 2007; Statens veterinärmedicinska anstalt, 2015b).

En häst blir infekterad av *S. vulgaris* när den får i sig L₃-larver från gräset. Larverna når tunntarmen och utvecklas till L₄ när de borrar sig genom tarmväggen och ut i dess tunna blodkärl. L₄-larver kommer så småningom börja vandra upp genom kärnen tills de når krösroten och *Arteria mesenterica cranialis* proximala del efter ungefär 3 veckor (Reinemeyer *et al.*, 2009). Här stannar larverna uppemot 4 månader innan de slutligen når L₅-stadiet, varpå de vandrar ner till grovtarmen där de som vuxna maskar blir könsmogna efter 6-8 veckor. Efter parning lägger honorna ägg som kan urskiljas i hästens faeces. Det tar ungefär 6 månader att fullfölja hela livscykeln, det vill säga då ett ägg har utvecklats till en vuxen mask som i sin tur lägger egna ägg (Lindqvist, 2007; Statens veterinärmedicinska anstalt, 2015b).

Symtom

När L₄-larverna vandrar från de tunna kärnen i tarmväggen mot *A. mesenterica cranialis*, finns risk att de skadar blodkärlen de vistas i vilket orsakar en lokal inflammation, s.k. verminös arterit (verminös = av skadedjur orsakad) (Reinemeyer *et al.*, 2009; Nationalencyklopedin, 2016). Larverna kan även täppa igen kärnen så pass att blodflödet stoppas, ischemi uppstår och en infarkt utvecklas. Sekundärt kan blodproppar bildas på grund av det förändrade blodflödet, vilka i sin tur blockerar kärnen ytterligare, s.k. tromboembolier. Obstruktionen kan även orsaka sänkt tarmmotorik och minskad nervtransmission. Det främsta symtom vi ser hos hästen är tromboembolisk kolik med varierande allvarsgrad (Statens veterinärmedicinska anstalt, 2015b). Andra symtom kan vara feber, anemi och hälta (Lindqvist, 2007).

Patofysiologi

Vad som är en karakteristisk patofysiologisk bild av verminös arterit har studerats av bland andra Marinkovic *et al.* (2009). Makroskopiskt ses en förstorad *A. mesenterica cranialis* med hypertrofierad kärlvägg och minskad elasticitet. Lumen har krympt till förmån för förtjockningen. I en del fall kan levande L₄-larverna urskiljas, antingen fria i lumen eller fästa till endotelet (*tunica interna*). Mikroskopiskt ses det inflammatoriska svaret, som spritt sig genom hela kärlväggen från *tunica interna* ut till bindväven i *tunica externa*. Inflammationen är som kraftigast intill larverna och ses därför tydligast i endotelet. Närvaro av eosinofiler, makrofager, plasmaceller och lymfocyter är vanligt förekommande. Larverna orsakar lesioner som i kombination med inflammationen så småningom leder till fibrösa förändringar. Dessa sprider sig från lumen ut i den glatta muskulaturen i *tunica media* (Marinkovic *et al.*, 2009).

Larverna, lesionerna och inflammationen i kärlväggen är alla predisponerande faktorer för trombbildning, enligt Virchows triad (Mosier, 2007). Vanligt är därför att se trombmassbildning i lumen. När en tromb bildas kan den antingen blockera kärlet på plats eller lossna och följa blodflödet som en emboli, vilken senare kan fastna på annan lokalisation. Om en emboli fastnar i benens blodkärl kan symtom bli hälta (Marinkovic *et al.*, 2009).

Ibland uppstår vad som kallas för verminös aneurysm. Det innebär att larvförekomsten blir så massiv att kärlet utvidgas och uttunnas så att ett bräck bildas. I värsta fall brister kärlet vilket leder till fatala blödningar. Det är omdiskuterat ifall verminös aneurysm kan ses som en normal del i den patologiska bilden. En del forskare anser att det är ett vanligt fynd, medan andra menar att aneurysm inte är en del av den kliniska diagnosen (Marinkovic *et al.*, 2009).

Diagnostisering

Stora blodmaskens ägg är mycket lika de från lilla blodmasken, det går därför inte att skilja dem åt okulärt. För att diagnostisera *S. vulgaris* måste en odling sättas på träcken för att kläcka fram larver, som sedan morfologiskt kan skiljas från andra arter. Efter kläckning sedimenteras L₃-larverna vanligtvis med hjälp av Baermann's trattmetod och bedöms därefter morfologiskt med hjälp av mikroskop. Det är relativt enkelt att urskilja *S. vulgaris* eftersom parasiten har 32 tarmceller, jämfört med *Cyathostominae* som maximalt har 16 stycken. Hela diagnostiseringen tar två veckor (Taylor *et al.*, 2007, 190-221, 1835-1839; Nielsen *et al.*, 2008).

Att diagnostiseringsmetoden tar lång tid är en stor nackdel. En ytterligare nackdel är svårigheten att detektera *S. vulgaris* vid förekomst i låga halter, vilket tenderar att ge falskt negativa svar. Därför har målet länge varit att hitta en metod där *S. vulgaris* kan diagnostiseras direkt i träcken, som ett steg i att förbättra övervakningen av parasiten (Nielsen *et al.*, 2008; Bracken *et al.*, 2012). År 2008 gjorde Nielsen *et al.*, en studie där de lyckades använda sig av fluorescerande realtids-PCR (polymerase chain reaction). Genom att ta fram artspecifika primers för *S. vulgaris* från redan kända ribosomala DNA-sekvenser,

fluorescensfärga dem och köra realtids-PCR kunde parasiten både detekteras och semikvantifieras direkt genom äggen med statistisk signifikans. Det är den första metoden som möjliggör både kvalitativ och kvantitativ analys av stora blodmasken inom så kort tid som en arbetsdag (Nielsen *et al.*, 2008).

Utöver realtids-PCR har även en studie gjorts för att jämföra konventionell PCR med larvodling som diagnostiseringsmetod. Konventionell PCR är en enklare metod än realtids-PCR, men detekterar enbart förekomst och ger inga kvantitativa värden. Resultatet i studien visade att konventionell PCR var överlägset bättre än larvodling för detektering av individuella träckprover. Ingen signifikant skillnad i sensitivitet kunde ses mellan individuella och poolade prover (d.v.s. prover med träck från 3-5 hästar) som körts i PCR. Slutsatsen av studien blev att konventionell PCR kan vara en effektiv metod för snabb detektering på gårdsnivå, där proverna poolas innan analys (Bracken *et al.*, 2012).

Behandling

Den vanligast använda substansgruppen är makrocycliska laktoner (ML) (Kyvsgaard *et al.*, 2011), som består av avermektiner och milbemyciner. De substanser som är godkända för behandling är ivermektin av avermektinerna och moxidektin av milbemycinerna (Lanusse *et al.*, 2009b).

Makrocycliska laktoner administreras oralt genom tuggtablett, pasta eller gel (FASS Djurläkemedel, 2016). De verkar avdödande på parasiten genom att binda till dess glutamatreglerade kloridjonkanaler och därigenom orsaka förlamning av nerv- och muskelceller. Substansen kan vid högre koncentrationer även konkurrera med GABA-receptorer (gamma-aminosmörtsyra) vilket förstärker effekten. Makrocycliska laktoner anses mycket säkra eftersom däggdjur saknar glutamatreglerade kloridjonkanaler och GABA enbart återfinns i CNS dit substansen normalt inte distribueras. En fördel är också att substansgruppen har effekt mot både adulta maskar och de arteriella larvstadierna (Lanusse *et al.*, 2009b). Nackdelen är att karenstiden för slakt är lång, från 14 uppemot 35 dygn beroende på preparat (Läkemedelsverket, 2016).

Preparat med makrocycliska laktoner (ivermektin eller moxidektin) är ofta kombinerade med prazikvantel för att uppnå ett läkemedel som är verksamt mot alla de parasiter som vanligen förekommer på häst (leddjur, rundmask, flundror och bandmask). Prazikvantel är ett kinolinderivat som genom att binda till och öppna kalciumkanaler har en paralyserande och avdödande effekt på bandmask (*cestoda*) och flundror (*trematoda*) (Lanusse *et al.*, 2009c; FASS Djurläkemedel, 2012).

Fenbendazol och febantel är båda bensimidazoler (BZ), vilket också är en vanlig substansgrupp vid behandling av stora blodmasken. Bensimidazoler kan ges i form av oral pasta, oral suspension eller granulat (FASS Djurläkemedel, 2016). Febantel är en prodrug som aktiveras först vid metabolism i djuret, medan fenbendazol är aktivt direkt efter

administrering. Substanserna verkar genom att binda till parasitens β -tubulin och därmed hämma celldelning och -transport hos såväl adulta maskar som arteriella larvstadier. Säkerheten i dessa preparat ligger hos affiniteten, vilken är flera gånger högre till parasitens tubulin än däggdjurens (Lanusse *et al.*, 2009a). Användning för behandling mot blodmaskar bör dock inte ses som ett förstahandsalternativ eftersom små blodmaskar är mycket resistenta mot substansen. Det selekterar då för ytterligare resistens mot de små, eftersom små och stora blodmaskar sannolikt förekommer i samma träck (Nielsen, 2012; Lindqvist, 2007). Jämfört med makrocycliska laktoner är slaktkarensen kortare, endast 5 dygn (Läkemedelsverket, 2016).

Pyrantel är den tredje använda substansen. Den ges som oral pasta och tillhör gruppen tetrahydropyrimidiner (THP). Pyrantel verkar genom agonism på nikotin-acetylkolin-receptorn, vilket resulterar i förlamning som dödar parasitens larv- och vuxenstadier. Substansen är 100 gånger mer potent än acetylkolin och kan således konkurrera ut receptorns naturliga ligand (Lanusse *et al.*, 2009a; FASS Djurläkemedel, 2015). Den har ingen karenstid för slakt, utan enbart 4 dygn för tävling. Samma tävlingskarens gäller för samtliga av de ovannämnda substansgrupperna (Svenska ridsportförbundet, 2014; Läkemedelsverket, 2016).

Tabell 1. Nedanstående preparat är de som finns godkända på marknaden idag för behandling mot stor blodmask (FASS Djurläkemedel, 2016).

Preparat	Substans	Grupp	Administreringsform
Bimectin® vet	Ivermektin	ML	Oral pasta
Eraquell® vet	Ivermektin	ML	Oral pasta, tuggtablett
Ivomec® vet	Ivermektin	ML	Oral pasta
Noromectin vet	Ivermektin	ML	Oral pasta
Equimax® vet	Ivermektin, prazikvantel	ML	Oral gel
Equimaxtabs® vet	Ivermektin, prazikvantel	ML	Tuggtablett
Ivomec® comp	Ivermektin, prazikvantel	ML	Oral pasta
Cydectin® vet	Moxidectin	ML	Oral gel
Cydectin comp vet	Moxidectin, prazikvantel	ML	Oral gel
Axilur® vet	Fenbendazol	BZ	Oral pasta, oral suspension, granulat
Rintal® vet	Febantel	BZ	Oral suspension, granulat
Banminth® vet	Pyrantel	THP	Oral pasta
Fyrantel® vet	Pyrantel	THP	Oral pasta

Selektiv avmaskning

Att genom träckprov analysera antal ägg per gram och enbart behandla de individer som överstiger ett visst tröskelvärde är vad som kallas för selektiv avmaskning. Strategin har utvecklats till följd av den ökande resistens som ses hos flertalet av hästens inälvparasiter (Nielsen *et al.*, 2012). Den här metoden har rekommenderats längre tid än vad den tillämpats, av den enkla anledningen att kostnaden för analysen till en början var högre än den för avmaskningsmedlet (Nielsen, 2012). År 2007 visade en studie att enbart 1 % av Sveriges hästägare valde att analysera träckprov innan avmaskning (Osterman Lind *et al.*, 2007). Men vid ungefär samma tid som studien gjordes kom ett nytt EU-direktiv om godkännande av läkemedel för försäljning. Där anges att alla avmaskningsmedel ska vara receptbelagda, eftersom de vid felaktig användning kan utveckla parasitresistens och indirekt riskera djurs hälsa (EU-kommissionen, 2006). Det här direktivet ändrade effektivt avmaskningsbeteendet i Sverige, då läkemedlen blev tvungna att förskrivas av veterinär. Idag är selektiv avmaskning den metod som rekommenderas i Sverige (Statens veterinärmedicinska anstalt, 2014). Inom EU tillämpas metoden även i Danmark, Nederländerna, Finland, Italien och Storbritannien. Totalt sett ses en ökning inom EU (Nielsen *et al.*, 2014).

Eftersom stora och små blodmaskar normalt behandlas tillsammans och inte regelmässigt diagnostiseras var för sig, är tröskelvärdet för behandling gemensamt. I Jordbruksverkets rekommendationer från 2007 anges att avmaskning mot blodmask bör ske när värdet är eller överstiger 200 ägg/gram. Det anges dock även att om stora blodmasken påvisas bör avmaskning mot denna ske oavsett analysvärde (Lindqvist, 2007).

Effekt på prevalens av selektiv avmaskning

Det har sedan ett par år tillbaka funnits teorier om att den selektiva avmaskningen kan ha gynnat de stora blodmaskarna. Träckprov kvantifieras vanligtvis med McMaster-metoden och hästar vars analysvärden understiger 200 ägg/gram lämnas obehandlade enligt rekommendation från veterinär. Om kvantifiering inte följs av en odling av L₃-larver leder det till utebliven diagnostisering av *S. vulgaris* eftersom odling krävs för att kunna bekräfta dess förekomst. Risken är stor att hästar med låga, positiva värden lämnas oavmaskade trots att förekomst av *S. vulgaris* inte utesluts (Lindqvist, 2007; Nielsen *et al.*, 2012; Statens veterinärmedicinska anstalt, 2015a).

Om stora blodmasken gynnats av dessa rekommendationer undersökte M.K. Nielsen och hans kollegor för några år sedan hemma i Danmark. De jämförde hästgårdar som avmaskade rutinemässigt med de som selekterade djuren de behandlade och kom fram till att prevalensen av stora blodmasken på gårdsnivå var högre på de gårdar där träcken analyserades (83,3 %), jämfört med dem som avmaskade alla individer på rutin (38,9 %) (Nielsen *et al.*, 2012).

Även i Tyskland gjordes nyligen en jämförande studie för att undersöka om förekomsten av *S. vulgaris* påverkats av den selektiva behandlingsmetoden. Eftersom enbart två av 841 tester i

studien visade positivt resultat för parasiten kunde inga slutsatser dras om skillnaden i effekt mellan rutinmässig och selektiv avmaskning. Risken för infektion ansågs vara fortsatt låg (Schneider *et al.*, 2014), vilket skiljer sig nämnvärt från de resultat som redovisats i Danmark.

DISKUSSION

Det finns ännu ingen upptäckt resistens hos stora blodmasken (Coles *et al.*, 2006). Problematiken vid behandling ligger därför inte hos denna, eftersom både larver och adulta maskar kan elimineras med samtliga preparat som nämnts i litteraturöversikten. Det är istället de små blodmaskarna som försvårar situationen, eftersom de idag innehar resistens mot såväl bensimidazoler som pyrantel. Resistens mot makrocycliska laktoner har ännu inte setts hos små blodmaskar, men eftersom nematodarter hos lantbruksdjur har uppvisat resistens mot dessa substanser är det mycket troligt att det tids nog även uppstår hos hästens små blodmaskar, liksom det redan har gjort hos hästens spolmask (*Parascaris equorum*) (Kaplan, 2004; Kaplan *et al.*, 2010).

Hur bör förhållningssättet vara för att i bästa möjliga mån bromsa blodmaskars resistensutveckling? Det är bevisat att resistensen hos små blodmaskar främst är grundad i en alltför hög konsumtion av anthelmintika (Nielsen *et al.*, 2012). Förhoppningen är därför att den selektiva avmaskningen ska kunna bromsa utvecklingen. För de individer som vid träckprov uppvisar blodmaskinfektion om minst 200 ägg/gram gäller dock att välja det preparat som selekterar minst för ytterligare resistens. Därför är makrocycliska laktoner den substansgrupp som idag finns kvar att välja vid behandling mot små blodmaskar, trots en förmodan om att dessa preparat inom snar framtid kan komma att bli verkningslösa (Kaplan, R.M., 2004). Jag anser även att makrocycliska laktoner är den substansgrupp som bör användas mot stora blodmaskar, eftersom avmaskning mot små och stora blodmaskar ofta sker samtidigt. I bästa fall kan framtiden erbjuda nya, effektiva preparat, men oavsett måste dagens avmaskningsbeteende optimeras utan att involvera någon sådan förväntning (Kaplan, 2004; Kaplan *et al.*, 2010).

De prevalensstudier som nyligen publicerats i Danmark och Tyskland tyder på att selektiv behandling har lett till helt olika följder sett till förekomsten av *S. vulgaris*. I den danska studien påvisades en tydligt ökad prevalens på de hästgårdar som tillämpade selektiv avmaskning (83,3 % jämfört med 38,9 %) (Nielsen *et al.*, 2012), medan den tyska studien inte kunde dra några slutsatser om en prevalensskillnad på grund av ett för litet antal positiva resultat (2 av 841 prover positiva för *S. vulgaris*). Slutsatsen i den tyska studien blev istället att prevalensen är fortsatt låg (Schneider *et al.*, 2014). Eftersom studiedesignerna är likartade och antalet individer är stort i båda studierna, anser jag att de på ett grovt plan kan vara jämförbara. Vad beror då den stora skillnaden på? Den har troligtvis flertalet förklaringar, men vad jag primärt vill lyfta fram är de olika veterinära förhållningssätten som verkar förekomma i respektive land. Danmark införde receptbeläggning på samtliga avmaskningsmedel redan år 1999, vilket även innefattade förbud mot profylaktisk behandling samt krav på parasitologisk diagnos. Utåt sett verkar den danska veterinärkåren ha följt denna

förhållningsorder strikt sedan dess (Nielsen *et al.*, 2012). I Tyskland har selektiv avmaskning börjat implementeras på flertalet hästgårdar, men strategin har tillämpats kortare tid än i Danmark och innefattar ännu inte hela landet. Hästarna som användes i studien hade enbart behandlats selektivt i 1-2 år när proverna togs (Schneider *et al.*, 2014). Slutsatsen som dras av dessa skillnader är därför att Danmark ger en bättre bild av vad som händer med prevalensen av *S. vulgaris* efter en längre tids tillämpning av selektiv avmaskning. En ökning är möjligtvis den utveckling som kan förväntas.

Hur ligger Sverige till i förhållande till dessa länder? Det finns ännu ingen forskning på hur selektiv avmaskning påverkat förekomsten i Sverige. Däremot är det mycket intressant att spekulera kring vad en studie skulle kunna visa. Med avseende på tid sedan selektiv avmaskning introducerats, graden av implementering samt det veterinära beteendet bör Sverige ligga någonstans i spannet mellan Danmark och Tyskland. Jag menar därför att utvecklingen borde nått längre i Sverige än Tyskland, medan Danmark befinner sig längst fram. Det är därför hypotetiskt troligt att en ökad förekomst av *S. vulgaris* skulle upptäckas vid en jämförande studie i Sverige.

Värt att diskutera är hur de enskilda hästägarna kan handla på bästa sätt för att motverka en potentiellt ökad förekomst av stora blodmaskar i Sverige. Ett stort problem är det faktum att få hästägare väljer att få sina träckprover utodlade. Om inte odling ingår i det kontrollprogram som laboratoriet erbjuder är det upp till hästägaren själv att begära detta (Statens veterinärmedicinska anstalt, 2015a). Risken är att denna begäran ofta uteblir då en odling är mer kostsam och hästägaren sällan är medveten om vad dess syfte är, eftersom behandlingsmetoden är densamma oavsett blodmasktyp. Följden av detta blir att blodmaskarna analyseras generellt och behandlas först vid överstiget tröskelvärde (200 ägg/gram) (Lindqvist, 2007). Luckan i detta resonemang uppstår för de blodmaskanalyser som är positiva men understiger tröskelvärdet ($0 < x < 200$ ägg/gram). I dessa fall finns risken att stora blodmaskar lämnas obehandlade, vilket gör att prevalensen ökar sekundärt till följd av att populationen ges möjlighet att växa. Därför anser jag att krav på odling vid träckprovsanalys vore ett stort steg i det förebyggande arbetet mot en ökad prevalens av *S. vulgaris*.

Den traditionella diagnostiseringen som innefattar odling av stora blodmaskens larver tar två veckor att fullfölja. Trots att tidsperioden inte kan förkortas vill personal på laboratorier i största möjliga mån effektivisera arbetsprocessen inför odling. Därför är det vanligt att proverna samlas i pooler om 3-5 hästar vid gårdsövervakning, vilket inte ger individspecifika provsvar. Denna förutsättning, i kombination med det faktum att träckprovodlingar ger dålig sensitivitet vid låga halter, skvallrar om att diagnostiseringsmetoden enbart ger en grov bedömning (Bracken *et al.*, 2012). Kanske bör analysiffrorna tolkas mer som riktlinjer än sanning.

Problemet med en grov diagnostiseringsmetod är dess påverkan på övervakningen och prevalensbedömningen av parasiten. Ju fler larver som passerar mikroskopet som falskt negativa, desto mer felaktig blir statistiken. Forskning har lett fram till nya tekniker som är både snabbare och känsligare än den traditionella odlingen, men trots detta har metoder som PCR ännu ej fått genomslag (Nielsen *et al.*, 2008; Nielsen, 2012). Vad beror detta på? Orsaken lär främst vara den ekonomiska faktorn då PCR må vara effektivt men både dyrt och arbetsamt (Bracken *et al.*, 2012). Följderna av den bristande känsligheten vid odling anses inte tillräckligt allvarliga för att PCR-metoden ska vara värd sitt nuvarande pris, men bör absolut tas i beaktning som felkälla vid prevalensstudier. Det blir intressant att följa huruvida framtida utveckling av PCR kommer möjliggöra förändring av dagens praxis och därmed förbättring av parasitövervakningen.

S. vulgaris har en livscykel som slutförs efter ett halvår (Statens veterinärmedicinska anstalt, 2015b). Det innebär att en häst som blir infekterad på betet utsöndrar ägg först under vintern därpå. Om träckprov tas under hösten kommer analysen därför att visa negativt svar eftersom den inte kan påvisa larver som vilar i blodkärlen. SVA anser att bästa tiden för att ta träckprov är april till juni (Statens veterinärmedicinska anstalt, 2015a), vilket är baserat på att maskarna vid den tiden har börjat utsöndra ägg i faeces och då kommer att synas vid analys. På så sätt kan infekterade hästar behandlas innan betessläpp, vilket inte bara gynnar den individuella hästen utan även övriga hästar i hagen då parasittrycket sjunker.

En studie från 2007 som undersökte avmaskningsvanorna i Sverige visade att 38 % av de hästägare som tillfrågats föredrog att avmaska hästarna mellan oktober och december (Osterman Lind *et al.*, 2007). Den här studien gjordes innan träckprovsanalyserna introducerades och siffran kan därför ha förändrats sedan dess. Det finns däremot inte någon studie som undersökt när de flesta hästägare i Sverige föredrar att analysera träckprov sedan selektiv avmaskning började tillämpas. Förhoppningen är förstås att rekommendationer liknande de från SVA har fått genomslag och förändrat många hästägares beteende till att istället provta under våren. Ju fler hästägare som tar prover vid rätt tidpunkt, desto mer korrekt blir diagnostiken. En korrekt diagnostik optimerar i sin tur vilka djur som bör behandlas vilket leder till en minskad påverkan på resistensutvecklingen.

Sammanfattningsvis kan konstateras att den selektiva avmaskningen fortfarande är så pass nyligen implementerad i såväl Sverige som övriga tillämpande länder att det är för tidigt att veta vilka effekter som kommer att uppstå. En prevalensökning av stora blodmaskar i Sverige är en möjlig negativ följd. För att förebygga denna ökade prevalens är det betydelsefullt att hästägare får en förbättrad kunskap om när träckprover bör tas och varför det är viktigt att odla ut blodmaskar. På så sätt förbättras övervakningen av *S. vulgaris*, samtidigt som användningen av läkemedelssubstanser optimeras. I slutändan kan detta förhållningssätt ha en bromsande effekt på nematoders resistensutveckling.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Bracken, M.K., Wøhlk, C.B.M., Petersen, S.L., Nielsen, M.K. (2012), Evaluation of conventional PCR for detection of *Strongylus vulgaris* on horse farms, *Veterinary parasitology*, 184:387-391
- Coles, G.C., Jackson, F., Pomroy, W.W., Prichard, R.K., von Samson-Himmelstjerna, G., Silvestre, A., Taylor, M.A., Vercruyse, J. (2006), The detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance, *Veterinary Parasitology*, 136:167-185
- EU-kommissionen, 2006, KOMMISSIONENS DIREKTIV 2006/130/EG av den 11 december 2006 om genomförande av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/82/EG när det gäller fastställande av kriterier för undantag från kravet på veterinärrecept för vissa veterinärmedicinska läkemedel till livsmedelsproducerande djur, Tillgänglig: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-5/dir_2006_130/dir_2006_130_sv.pdf [2016-03-21]
- FASS Djurläkemedel (2012-12-17), *Equimax vet.*, Tillgänglig: <http://www.fass.se/LIF/product?userType=1&nplId=20030321000070> [2016-03-09]
- FASS Djurläkemedel (2015-07-27), *Banminth® vet.*, Tillgänglig: <http://www.fass.se/LIF/product?userType=1&nplId=19790223000014> [2016-02-26]
- FASS Djurläkemedel, *Veterinärt ATC-register*, Tillgänglig: <http://www.fass.se/LIF/atcregister?userType=1> [2016-03-09]
- Höglund, J., Ljungström B.L., Nilsson, O., Lundquist, H., Osterman, E., Uggla, A. (1997), Occurrence of *Gasterophilus intestinalis* and some parasitic nematodes of horses in Sweden, *Acta Veterinaria Scandinavica*, 38:157-165
- Kaplan, R.M. (2004), Drug resistance in nematodes of veterinary importance: a status report, *Trends in Parasitology*, 20:477-481
- Kaplan, R.M., Nielsen, M.K. (2010), An evidence-based approach to equine parasite control: It ain't the 60s anymore, *Equine Veterinary Education*, 22:306-316
- Kyvsgaard, N.C., Lindbom, J., Lundberg Andreassen, L., Luna-Olivares, L.A., Nielsen, M.K., Monrad J. (2011), Prevalence of strongyles and efficacy of fenbendazole and ivermectin in working horses in El Sauce, Nicaragua, *Veterinary Parasitology*, 181:248-254
- Lanusse, C.E., Alvarez, L.I., Sallovitz, J.M., Mottier, M.L., Sanchez Bruni, S.F., 2009a, Antinematodal drugs I: Riviere, J.E., Papich, M.G., *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 9:e upplagan: Blackwell Publishing, 1054-1056, 1079-1081
- Lanusse, C.E., Lifschitz, A.L., Imperiale, F.A., 2009b, Macrocyclic lactones: Endectocide compounds I: Riviere, J.E., Papich, M.G., *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 9:e upplagan: Blackwell Publishing, 1119-1131
- Lanusse, C.E., Virkel, G.L., Alvarez, L.I., 2009c, Anticestodal and antitrematodal drugs I: Riviere, J.E., Papich, M.G., *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 9:e upplagan: Blackwell Publishing, 1097-1098
- Lindqvist, Å. (2007), *Hästens parasiter*, Jönköping: Jordbruksverket (Jordbruksinformation, 18) Tillgänglig: http://www2.jordbruksverket.se/webdav/files/SJV/trycksaker/Pdf_jo/JO07_18.pdf [2016-03-08]
- Läkemedelsverket, 2016-03-07, *Karenstider för veterinärläkemedel*, Tillgänglig: https://lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/forskrivning/vet-karenstider/gk_karenstider_2016-03-07.pdf [2016-03-15]
- Marinkovic D., Sanja AK., Krstic V., Milijana K (2009), Morphological findings in the cranial mesenteric artery of horses with verminous arteritis, *Acta Veterinaria-Beograd*, 59:231-241

- Mosier D.A., 2007, Vascular disorders and Thrombosis I: McGavin, M.D., Zachary, J.F., *Pathologic Basis of Veterinary Disease*, 4:e upplagan, St. Louis: Mosby, Inc., 86-87
- Nationalencyklopedin, 2016, *Vermin*, Tillgänglig:
http://www.ne.se/ordb%C3%B6cker/#/sok/norstedts-stora-en-sv?q=vermin&_k=kzgmem [2016-03-15]
- Nielsen, M.K. (2012), Sustainable equine parasite control: Perspectives and research needs, *Veterinary Parasitology*, 185:32-44
- Nielsen, M.K., Kaplan, R.M., Thamsborg, S.M., Monrad, J., Olsen, S.N. (2007), Climatic influences on development and survival of free-living stages of equine strongyles: Implications for worm control strategies and managing anthelmintic resistance, *The Veterinary Journal*, 174:23-32
- Nielsen, M.K., Peterson, D.S., Monrad J., Thamsborg S.M., Olsen S.N., Kaplan R.M. (2008), Detection and semi-quantification of *Strongylus vulgaris* DNA in equine faeces by real-time quantitative PCR, *International Journal for Parasitology*, 38:443-453
- Nielsen, M.K., Vidyashankar, A.N., Olsen, S.N., Monrad, J., Thamsborg, S.M. (2012), *Strongylus vulgaris* associated with usage of selective therapy on Danish horse farms – Is it reemerging?, *Veterinary Parasitology*, 189:260-266
- Nielsen, M.K., Pfister, K., von Samson-Himmelstjerna, G. (2014), Selective therapy in equine parasite control – Application and limitations, *Veterinary Parasitology*, 202:95-103
- Nilsson, O., Lindholm, A., Christensson, D. (1989), A field evaluation of anthelmintics in horses in Sweden, *Veterinary Parasitology*, 32:163-171
- Osterman Lind, E., Höglund, J., Ljungström B.-L., Nilsson, O., Uggla, A. (1999), A field survey on the distribution of strongyle infections of horses in Sweden and factors affecting faecal egg counts, *Equine veterinary Journal*, 31:68-72
- Osterman Lind, E., Rautalinko, E., Uggla, A., Waller, P.J., Morrison, D.A., Höglund, J. (2007), Parasite control practices on Swedish horse farms, *Acta Veterinaria Scandinavica*, 49:25
- Reinemeyer, C. R., Nielsen, M. K. (2009), Parasitism and Colic, *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 25: 233-245
- Schneider, S., Pfister, K., Becher, A.M., Scheuerle, M.C. (2014), Strongyle infections and parasitic control strategies in German horses – a risk assessment, *BMC Veterinary Research*, 10:262
- Statens veterinärmedicinska anstalt (2014-02-10), *Övervakning av parasiter i hästbesättningar*, Tillgänglig: <http://www.sva.se/djurhalsa/hast/parasiter-hos-hast/trackprov-hast/overvakning-av-parasiter-i-hastbesattningar> [2016-03-08]
- Statens veterinärmedicinska anstalt (2015a), *Träckprov från häst*, Tillgänglig: <http://www.sva.se/djurhalsa/hast/parasiter-hos-hast/trackprov-hast> [2016-03-16]
- Statens veterinärmedicinska anstalt (2015b), *Invärtes parasiter (endoparasiter) hos häst*, Tillgänglig: <http://www.sva.se/djurhalsa/hast/parasiter-hos-hast/invertes-parasiter-endoparasiter-hast> [2016-02-23]
- Svenska ridsportförbundet (2014-12-30), *Karenstider för läkemedel till häst*, Tillgänglig: <http://www3.ridsport.se/Tavling/Dopning/Karenstidslistor/Karenstider-for-lakemedel/> [2016-03-01]
- Taylor, M.A., Coop, R.L., Wall R.L., 2007, *Veterinary Parasitology*, 3:e upplagan, Oxford, Blackwell Publishing

Icke publicerat material

Osterman Lind, E., sektionen för parasitologisk diagnostik, Statens Veterinärmedicinska anstalt, personligt meddelande [2016-03-16]