



Undersøgelse af effekten af selektiv terapi mod hestens endoparasitter

Forslag til justering af nuværende strategi i praksis

Rapport udarbejdet af:

**Dyrlæge Mette Uldahl
Vejle Hestepraksis
Fasanvej 12
7120 Vejle Øst**

Fagdyrlægestuderende, hest

Februar 2010

Undersøgelse af effekten af selektiv terapi mod hestens endoparasitter Forslag til justering af nuværende strategi i praksis

Summary

An endoparasitic control programme was implemented in two different horse herds. Faecal samples were taken from all horses twice a year and they were analysed by the McMaster method. Horses were treated with anthelmintics according to a cut-off level of 250 EPG. The obtained results from the herds were registered in three, respectively four years.

A decrease in egg shedding was seen in the horses who took part in the controlprogramme compared to horses with unknown regulation status. The effect shown by the programme varied in the two herds. In one herd the amount of de-wormers used in the herd was lowered among the regulated horses.

By dividing the horses into different groups in relation to their individual EPG level it was found that the variance in egg shedding level was relatively larger in the groups with high EPG levels. The low-shedding individuals maintained a specific range of EPG level irrespective of treatment or not. The high-shedding individuals were shedding 46-54% of the total amount of eggs even though they only constituted 12-19% of the total amount of horses in the herds. The population dynamics revealed that identification and intense control with high-shedding individuals is an important tool in designing a controlprogramme.

In 2009 the horses that needed endoparasitic treatment were divided into two randomized groups. One group was treated with moxidectin and the other was treated with ivermectin. In the herds the response to moxidectin was significantly better than to ivermectin. The total amount of egg shedding was relatively lower when treated with moxidectin compared to ivermectin. There was a higher risk of repeated treatment if the horses received ivermectin, than if they received moxidectin. The selection pressure was calculated for moxidectin respectively ivermectin based on the egg reappearance period and the level of repeated treatment for each drug in the herds. The difference in selection pressure between moxidectin and ivermectin was 1.6 weeks.

The difference between calculated selection pressure and ERP values is due to the lower response to treatment with ivermectin, which lead to more repeated treatments. Thorough knowledge of the chemotherapeutics used in the individual herds, is the foundation to base a proper ordination of suitable drugs upon.

The study showed that the cut-off level could be raised in both herds and a more intense focus on the high-shedding individuals would be beneficial.

Based on the analysis in the study an upgrade of the existing programme is suggested.

Sammendrag:

I to hestebesætninger blev der implementeret et endoparasitært kontrolprogram, hvor alle heste fik analyseret gødningsprøver via McMastermetoden 2 gange årligt. Der blev behandlet med kemoterapeutika i forhold til en fastsat cut-off værdi (250 EPG). Resultaterne for besætningerne blev registreret i henholdsvis 3 og 4 år.

Det endoparasitære program medførte en generel sænkning af ægudskillelsen hos de regulerede individer i de to besætninger. Der var variation i graden af respons i de to besætninger. I den ene besætning faldt forbruget af ormekure hos heste, som var en del af programmet.

Ved at inddele hestene i besætningerne i grupper i forhold til deres observerede ægudskillelsesniveau fandtes det, at variationen i ægudskillelsen var højere i gruppen af heste, som var højjudskillere. Lavudskillere forblev generelt indenfor en bestemt ramme af ægudskillelse, uanset om de tildelt ormemediel eller ej. Højjudskillerne udskilte 46- 54 % af den samlede mængde æg,

selv om de antalmæssigt kun udgjorde 12-19 % af hestene. Populationsdynamikken viste, at identifikation og intensiv kontrol af højjudskillere er et vigtigt værktøj i designet af et kontrolprogram.

I 2009 blev de behandlingskrævende heste delt op i to randomiserede grupper, hvor den ene gruppe fik moxidectin og den anden gruppe fik ivermectin. Responset på moxidectin i besætningerne var signifikant bedre end på ivermectin. Den totale ægudskillelse faldt mere ved behandling med moxidectin og der var større risiko for genbehandling hvis hestene havde fået ivermectin end moxidectin. Ved teoretisk beregning af selektionspresset for hhv. moxidectin og ivermectin, på baggrund af midlernes egg reappearace period (ERP) og antallet af genbehandlinger i besætningerne, fandtes der i praksis kun en forskel på 1,6 uger mellem midlerne. Det skyldes et relativt lavere respons på behandling med ivermectin, hvor flere skulle genbehandles. Større viden om kemoterapeutikas effekt i den enkelte besætning er grundlaget for at kunne ordinere fagligt korrekt.

Analyserne viste, at cut-off niveauet for behandling kunne forhøjes i begge besætninger og et øget fokus på højjudskillere ville være fordelagtigt. Der foreslås på baggrund heraf en ny opgraderet model for endoparasitær kontrol i de to besætninger.

Indledning:

I Danmark har endoparasitære midler været receptpligtige siden 1999. For at ordinere et endoparasitært middel til en hest, skal der stilles en diagnose på enkeltdyrniveau, og al forebyggende behandling er forbudt (Anonym 1998). Det er derfor efterhånden en udbredt praksis, at udtage gødningsprøver fra hestene to gange årligt; i foråret og tidligt i efteråret. De enkelte heste bliver herudfra behandlet for endoparasitter (nematoder) efter behov. Mange steder indgår hele besætninger i systematiske endoparasitære kontrolprogrammer (Nielsen *et al.* 2006 B). Kontrolprogrammerne tager primært udgangspunkt i monitorering af strongylider, idet cyathostomer er den mest almindeligt forekommende endoparasit hos heste (Hinney 2009, Nielsen *et al.* 2006 A, Love *et al.* 1999, Lind *et al.* 1999). På baggrund af prævalensen er den også den vigtigste, når det kommer til klinisk sygdom og nedsat præstation (Love *et al.* 1999, Nielsen *et al.* 2006 A).

Langtidseffekten af systematisk monitorering og selektiv terapi over en årrække i en hestebesætning er kun delvist analyseret (Nielsen og Haaning, 2000).

I det følgende vil resultatet af en systematisk endoparasitær monitorering af to hestebesætninger i Danmark gennem henholdsvis 3 og 4 år blive gennemgået.

Som udgangspunkt beskrives hver besætning individuelt i de enkelte analyser. De to besætninger er begge rideskoler, men forskellige på flere punkter. Det er derfor interessant at se, om de varierer i respons på det samme endoparasitære kontrolprogram.

Effekten af et endoparasitært kontrolprogram kan vurderes i forhold til forskellige parametre: Niveaue af den totale mængde af udskilte strongylideæg i besætningen (total EPG), mængden af forbrugt kemoterapeutika i besætningen, risiko for udvikling af resistens mod de benyttede kemoterapeutika, behandlingsfrekvens (Larsen 2009, Nielsen *et al.* 2006 A, Sangster 1999), risiko for klinisk sygdom eller nedsat præstation hos den enkelte hest i besætningen (Reinemeyer 2009).

Det traditionelt mest benyttede værktøj til regulering af ægudskillelsen hos den enkelte hest i et kontrolprogram er tildeling af kemoterapeutiske midler ud fra en fastsat cut-off værdi for behandling (Gomez & Georgi, 1991;Matthee & McGeoch 2004,). Denne metode har også været benyttet i de to besætninger, som analyseres i denne artikel.

Kontrolprogrammet analyseres i forhold til niveaue af den totale mængde udskilte æg i besætningen, samt antallet af behandlingskrævende heste ved et cut-off niveau på ≥ 250 æg pr gram gødning (EPG). Disse parametre giver et samlet billede af effekten på parasitbelastningen i en besætning (Nielsen og Haaning 2000). Vurderingen baseres på det målte niveau hos regulerede heste, som allerede indgår i programmet med kontinuerlige prøveudtagninger (mindst en tidligere prøvetagning), set i forhold til heste, som er nye i programmet og derfor har ukendt status.

I artiklen vurderes det, om ordination på baggrund af en fastsat cut-off værdi er hensigtsmæssig, idet hovedparten af parasitterne hos de voksne heste findes i en lille del af besætningen. Cirka tyve procent af hestene indeholder 80 procent af ormene (Nielsen *et al.* 2006 B; Matthee & McGeoch, 2004). Forudsætningen for at kontrollere den endoparasitære balance i en besætning er at identificere de heste, som er de primære spredere af endoparasitter. Herved kan man fokusere på behandling af en fastsat procentdel af besætningen.

Ved kun at behandle de heste i en flok, som har behov for det, opretholder man en population af endoparasitter, som ikke udsættes for kemoterapeutika: Et parasitært refugium, der angives at være en vigtig faktor i forhalingen af resistensudvikling (Sangster 1999, van Wyk 2001).

Ønsket om at undgå resistensudvikling var en af hovedårsagerne til, at endoparasitære kemoterapeutika blev gjort receptpligtige i Danmark i 1998.

Ansvaret for vurdering af behov for behandling og valg af kemoterapeutisk middel blev tildelt den ordinerende dyrlæge (Anonym 1998).

Der findes imidlertid ingen entydige kriterier for valget af kemoterapeutisk middel. Der skal tages hensyn til hestens alder, midlets dokumenterede effekt overfor gruppen af endoparasitter hesten er inficeret med, samt den rapporterede resistens på midlet både nationalt og internationalt (Larsen 2009). Økonomiske aspekter bliver også ofte taget med i betragtning (Nielsen *et al.* 2006 A).

En dansk spørgeskemaundersøgelse af Nielsen og kolleger fra 2006 viste, at 43 % af danske dyrlæger rutinemæssigt valgte det billigste middel.

Der er samtidig forskellige virkningstider på forskellige midler. Tidsrummet mellem indgivelse af kemoterapeutisk middel og tilbagevenden af nematodeæg i fæces kaldes midlets ”egg reappearance period” (ERP). ERP er en stabil parameter for det enkelte middel hos voksne heste, varigheden af perioden varierer midlerne imellem (Borgstede *et al.* 1993, Boersema *et al.* 1996, Boersema *et al.* 1998). Der er endnu ikke fuld enighed på verdensplan om metoden til beregning af ERP for det enkelte middel (Larsen 2009).

I besætningerne, som indgår i denne analyse, er næsten alle de behandlingskrævende heste blevet tildelt midlet ivermectin ud fra et ønske om et billigt og effektivt middel med en kort virkningstid i hesten. Ivermectin er det mest benyttede kemoterapeutika i Danmark og risikoen for resistens er derfor stor (Nielsen *et al.* 2006 A).

Kriterierne for valg af kemoterapeutiske midler skal defineres bedre, så der ved ordination kan tages udgangspunkt i en velbegrunderet faglig vurdering. Der bør først og fremmest tages stilling til, om behandling af hestens parasitbyrde er nødvendig, og hvornår det er mest optimalt at behandle i forhold til parasiternes livscyklus. Herved minimeres frekvensen af behandlinger og der tages hensyn til det parasitære refugium (Sangster 1999, van Wyk 2001, Kaplan 2002, Nielsen *et al.* 2006 B). Dernæst bør der laves en resistensvurdering for det valgte kemoterapeutiske middel i hver besætning (Reinemeyer 2009). Der bør også ses på midlets effekt, i form af andelen af heste som skal genbehandles ved næste prøvetagning.

Ud fra midlets effekt i besætningen kan man beregne et teoretisk selektionspres. Teoretisk selektionspres er et udtryk for hvor lang tid et kemoterapeutikum påvirker hestene i en besætning (Sangster, 1999). I beregningen foretaget i denne artikel tages højde for frekvensen af genbehandlinger (Nielsen, KU Life, København. 2010. Personlig kommunikation).

En samlet vurdering af disse parametre skaber et veterinærfagligt grundlag for sammenligning af forskellige kemoterapeutiske midler i praksis med hensyn til effekt, risiko for resistensudvikling og økonomi.

Det er i dag uvist hvilket parasitniveau, der er det mest gunstige i en hestepopulation. Det er vigtigt at analysere, hvordan endoparasitære programmer påvirker den endoparasitære balance i en besætning for at kunne opsætte en ramme for hvornår, en parasitbyrde bliver negativ for hesten og besætningen. Ud fra sådan en ramme kan der opstilles en effektiv behandlingstrategi. På baggrund af analyserne i denne artikel gives et eksempel på en opgraderet model af det nuværende endoparasitære program. Programmet baseres på identifikation og behandling af heste med en høj udskillelse af endoparasitter, mens de øvrige heste monitoreres efter et fastlagt system.

Materialer og metode:

Design

Undersøgelsen er et retrospektivt case-control studie. I besætningerne blev der anvendt EPG-tællinger efter McMastermetoden, som diagnostisk hjælpemiddel i parasitovervågningen.

Alle opstaldede heste i besætningerne blev kontrolleret for endoparasitbyrde to gange årligt med ca. 6 måneders mellemrum.

Gødningsprøver blev udtaget i følgende måneder: Forår; april-juni, efterår; august-september.

Besætninger:

Der indgik to forskellige besætninger i undersøgelsen, besætning A og besætning B. Begge besætninger er rideskoler.

Der var variation mellem besætningerne og individuelt i besætningerne med hensyn til fordeling af race, stævnedeltagelse, opstaldningsforhold, foldmuligheder, fodring og brug.

I besætning A blev programmet evalueret for perioden; forår 2006-efterår 2009. Besætningen deltog allerede før 2006 i et systematisk endoparasitært kontrolprogram.

Besætningsstørrelsen var gennemsnitlig 65 heste [48-77 stk.]. Besætningen deltog i alt i 8 prøvetagninger. Udskiftningsprocenten i besætningen varierede i intervallet 12-63 %.

I besætning B blev programmet evalueret for perioden; forår 2007-efterår 2009. Besætningen indgik først i foråret 2007 i et systematisk endoparasitært kontrolprogram.

Besætningsstørrelsen var gennemsnitlig 47 heste [41-52 stk.]. Besætningen deltog i alt i 6 prøvetagninger. Udskiftningsprocenten i besætningen varierede i intervallet 19-45 %.

Analyse af gødningsprøver

Gødningsprøverne blev udtaget frisklagte om morgenen og analyseret indenfor 12 timer.

EPG-tællingerne blev udført efter den kvantitative diagnostiske metode; McMaster-metoden, som beskrevet af Monrad og kolleger (Monrad *et al.* 1999). Ægtællingerne omfattede udelukkende strongylideæg.

Cut-off værdi

Heste med en værdi ≥ 250 æg/g (EPG) blev behandlet med et kemoterapeutika.

Kemoterapeutiske midler

Ivermectin (IVM) blev benyttet til størsteparten af behandlingerne i perioden 2006-2008.

Moxidectin (MOX) blev benyttet i enkelte tilfælde.

I foråret 2009 blev halvdelen af de behandlingskrævende heste behandlet med ivermectin og den anden halvdel med moxidectin efter en randomiseret fordeling.

Datasæt

Datasættet indeholder resultater fra i alt 868 gødningsprøver udtaget fra heste i 2 forskellige besætninger. Prøverne var fordelt med 585 stk i besætning A og 283stk i besætning B.

For de enkelte prøvetagninger er der på individniveau i besætningerne registreret:

- Hestens navn
- Analyseresultat: æg/g (EPG)
- Status i kontrolprogrammet (nyankommen; ny, eller genganger; gl)
- Behandling (+, -)
- Benyttet kemoterapeutisk middel (ivermectin, IVM eller moxidectin, MOX)

Statistiske analyser

Ved sammenligning af data, blev de korresponderende grupper testet i henholdsvis en ukorrigeret χ^2 -test, Fishers exact test, relativ procent og tosidet T- test for vurdering af statistisk signifikans.

For vurdering af biologisk signifikans blev beregnet odds-ratio (OR).

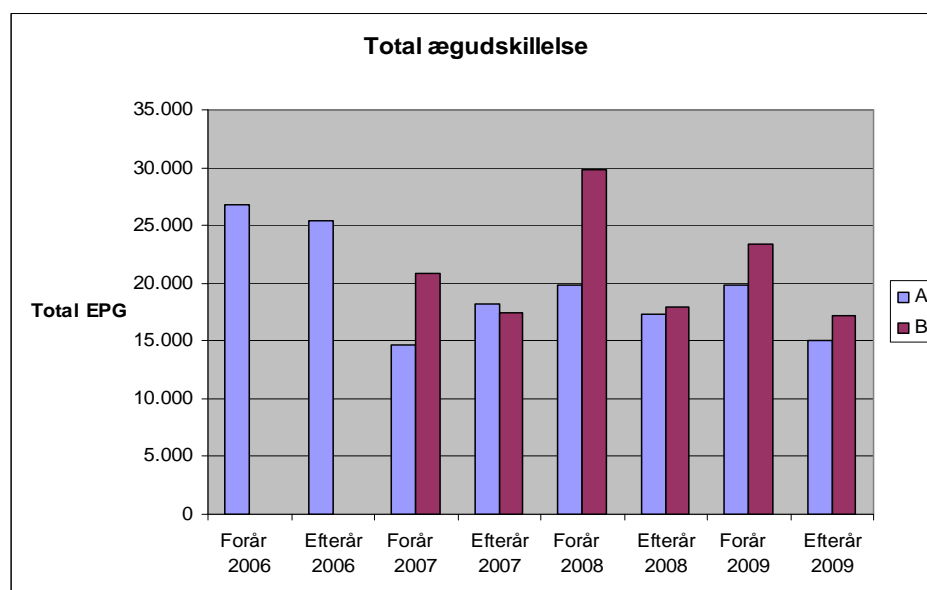
Til formålet blev anvendt Epi Info og Microsoft Excel. P-værdier under 0,05 blev betragtet som signifikante.

Besætning A og B blev analyseret hver for sig i de enkelte test. Ved teoretisk beregning af selektionspres blev data for de to besætninger analyseret samlet.

Resultater:

Total ægudskillelse i besætning A og B

Det ses af figur 1 at det basale udskillelsesniveau af total EPG over tid varierer i de to besætninger. Besætning B ligger generelt højere end besætning A på trods af, at der er flere heste i besætning A (48-77stk.) end i besætning B (41-52 stk.)



Figur 1: Total EPG niveau i besætning A og B pr. prøvetagning.

Mængden af udskilte æg (Total EPG) hos gengangere sammenlignet med nyankomne heste:

I besætning A viste en to-sidet t-test på et 95 % signifikansniveau, at den gennemsnitlige ægudskillelse hos heste, som var nye i programmet, lå højere end hos heste, der allerede var en del af kontrolprogrammet ($t\alpha = 1,78$).

Ved beregning af relativ procent var de nyankomne hestes gennemsnitlige EPG 50 % højere.

I besætning B viste en to-sidet t-test på et 95 % signifikansniveau også, at den gennemsnitlige ægudskillelse hos nyankomne heste var højere end hos gengangere ($t\alpha = 1,86$).

Ved beregning af relativ procent var de nyankomne hestes gennemsnitlige EPG 23 % højere.

Antallet af behandlingskrævende heste (cut-off niveau: ≥ 250 EPG):

Besætning A havde en statistisk signifikant reduktion i antallet af heste over cut-off niveau ved sammenligning af nyankomne heste med gengangere beregnet i en ukorrigeret χ^2 -test ($\chi^2 = 5,77$).

Der var således 1,62 gange flere nyankomne heste (oddsratio, OR), som skulle tildeles kemoterapeutika, sammenlignet med gengangere.

I besætning B kunne der ikke påvises en valid signifikant sammenhæng ved statistisk analyse ($\chi^2 = 1,19$). Det biologiske mål oddsratio viste, at der var 1,40 gange flere heste, som skulle tildeles kemoterapeutika i gruppen af nyankomne heste sammenlignet med gengangere i besætningen.

Mønster for variation i udskillelsen af EPG pr prøvetagning hos den enkelte hest:

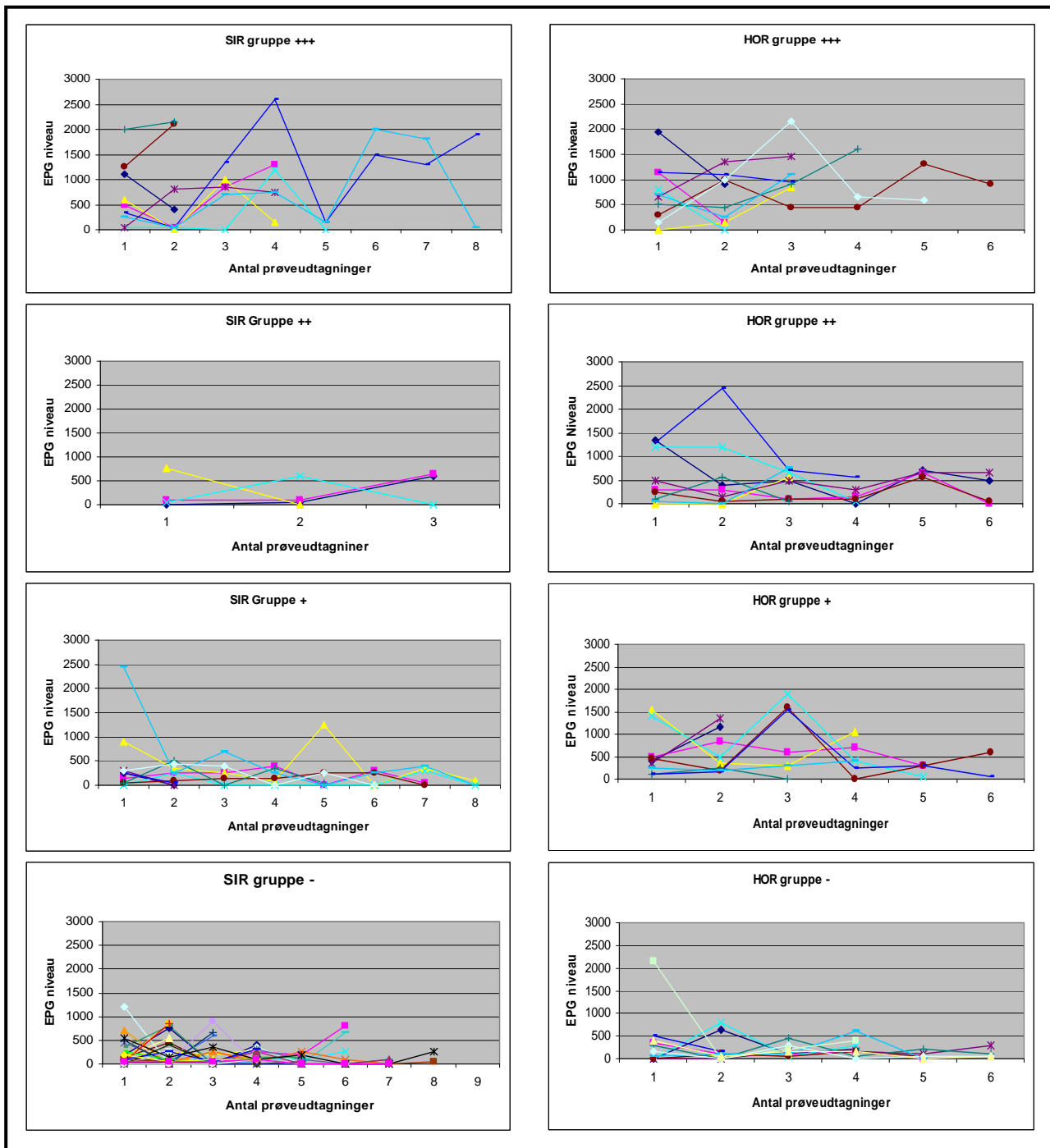
Med udgangspunkt i den enkelte hests resultat i foråret 2009 blev hestene grupperet i gruppe 1-4, se tabel 1.

Gruppe	Kategori	EPG niveau/ EPG
1	-	0-200
2	+	250-500
3	++	550-750
4	+++	≥ 800

Tabel 1: Gruppering af hestene i 4 grupper efter EPG udskillelsesniveau, baseret på deres resultat ved prøvetagningen i foråret 2009.

Alle prøvetagninger for hver enkelt hest blev plottet i en graf med udgangspunkt i grupperingen på baggrund af resultatet i foråret 2009 (figur 2).

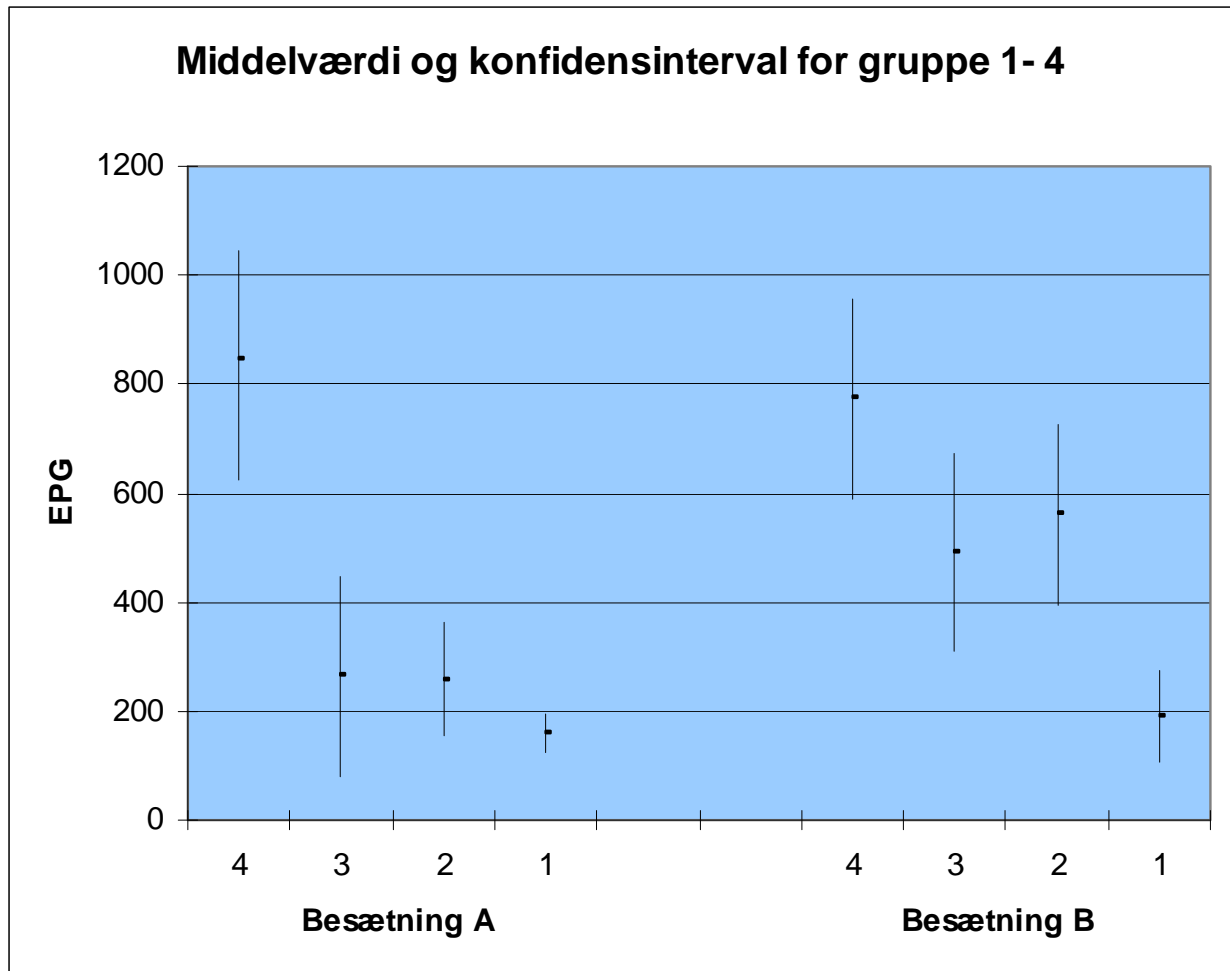
Heraf fremgår den enkelte hests udsving i EPG udskillelse set over tid. I gruppe 1 (-) og gruppe 2 (+) ses en stabil udskillelse med mindre udsving hos hestene pr. prøvetagning, mens der op gennem de øvrige grupper, særligt gruppe 4 (+++), ses en langt større variation i udskillelsen af EPG pr. prøvetagning.



Figur 2: Illustration af populationsdynamikken i de forskellige grupper i besætning A (SIR) og besætning B (HOR). I venstre side ses besætning A opdelt i gruppe et til fire (-, +, ++, +++). I højre side ses besætning B. Hestene er grupperet på baggrund af deres resultat i foråret 2009.

Spredning i EPG-niveau for de forskellige ægudskillelsesgrupper (1-4):

Middelværdi og konfidensinterval for gruppe 1-4, blev beregnet i Microsoft Excel og fremgår af figur 3. Hos heste med lav udskillelse af EPG (gruppe 1), ses en markant mindre spredning end hos heste med høj udskillelse af EPG (gruppe 4). Ved at se på den beregnede sprednings nedre grænse for en gruppe kan man fastsætte et cut-off niveau hvor man sikrer behandling af samtlige heste i gruppen. For eksempel vil cut-off niveauet for behandling af hele gruppe 4 i besætning A være cirka 600 EPG.



Figur 3: Illustration af forskellen på spredning i grupper af lavt udskillende heste sammenlignet med højt udskillende heste i besætning A og B. Alle prøvetagninger indgår i figuren, grupperingen er baseret på den enkelte hest resultat i foråret 2009.

Total ægudskillelse i gruppe 1-4 set i forhold til antallet af heste i grupperne:

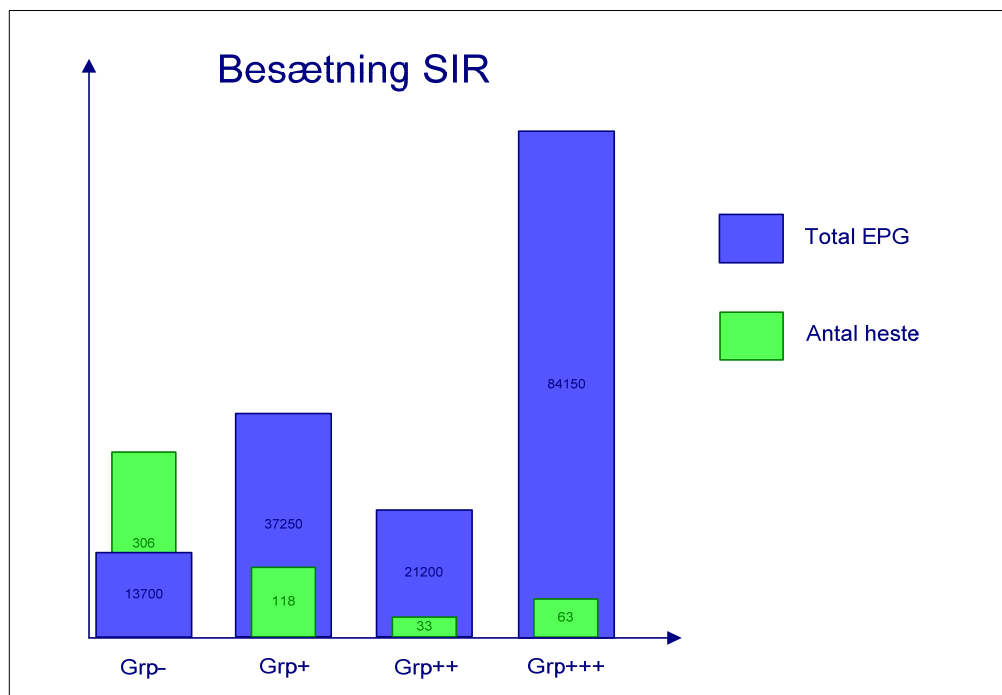
Der ses en omvendt proportionalitet i mængden af udskilte parasitæg sammenholdt med antallet af heste i gruppe 1-4.

I besætning A udskilte hestene i gruppe 4 (højudskillere) 46 % af den samlede mængde æg, selvom de kun udgjorde 12 % af det samlede antal heste (se figur 4).

Gruppe 1-3 udskilte 54 % af den samlede mængde æg, de udgjorde 88 % af det samlede antal heste.

I besætning B udskilte hestene i gruppe 4 (højudskillere) 54 % af den samlede mængde æg, selvom de kun udgjorde 19 % af det samlede antal heste.

Gruppe 1-3 udskilte 46 % af den samlede mængde æg, de udgjorde 81 % af det samlede antal heste.



Figur 4: Illustration af den omvendte proportionalitet i mængden af udskilte parasitæg sammenholdt med antallet af heste i gruppe 1-4 (-, +, ++, +++). Besætning A (SIR) som eksempel.

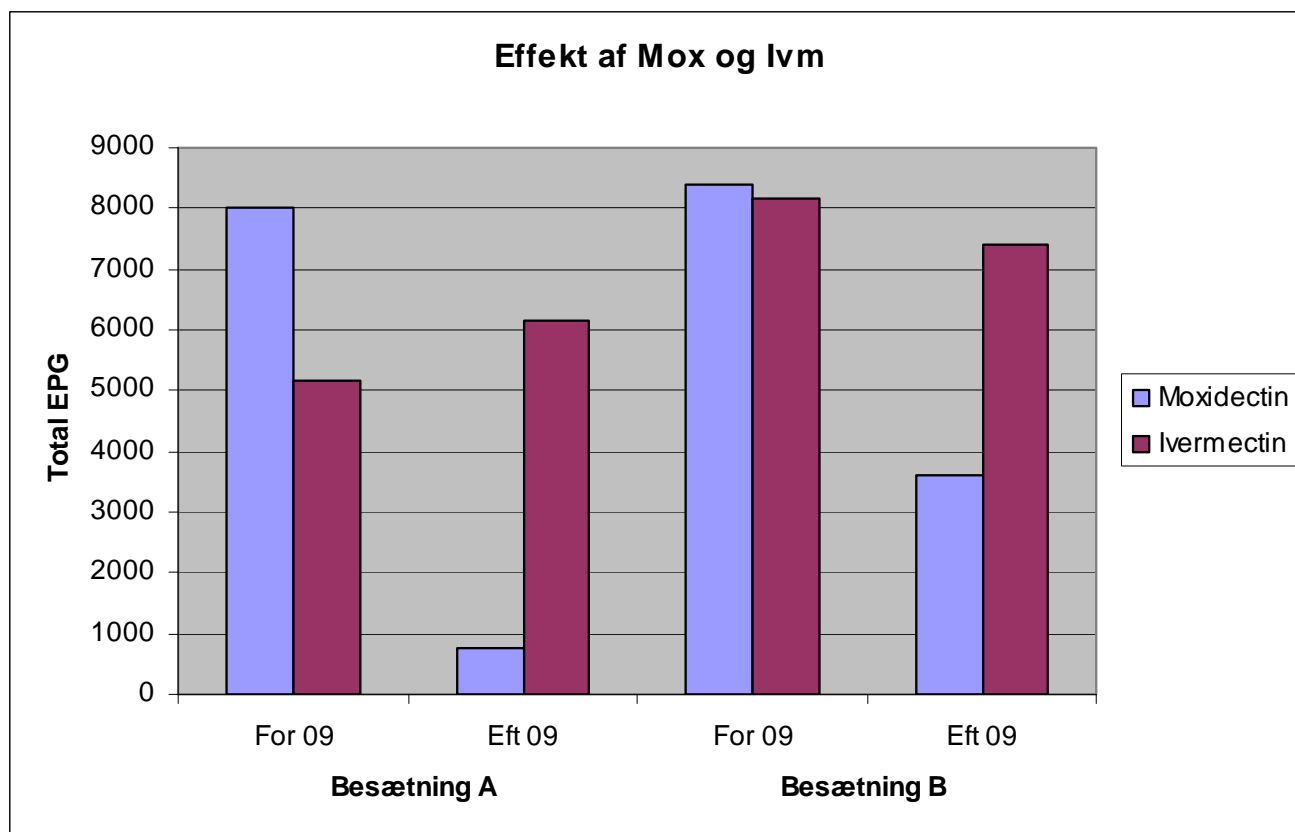
Respons på behandling med ivermectin sammenlignet med moxidectin:

I foråret 2009 blev de behandlingskrævende heste i besætning A og B ($EPG \geq 250$) opdelt i 2 randomiserede halvdele, hvori der var en ligelig fordeling af heste fra hhv. gruppe 2, 3 og 4. Den ene gruppe blev tildelt moxidectin og den anden gruppe blev tildelt ivermectin.

Der var i alt 18 heste fra besætning A, som blev behandlet i foråret 2009, som igen var med ved næste prøvetagning i efteråret 2009. Heraf var der 7 som havde fået ivermectin, og 11 som havde fået moxidectin.

I en Fischers exact test vistes et statistisk signifikant bedre respons på moxidectin, sammenlignet med ivermectin (p-værdi 0,047). Beregning af oddsratio viste, at der var 13 gange større risiko for genbehandling ved indgift af ivermectin sammenlignet med moxidectin. Se figur 5.

Der var i alt 23 heste fra besætning B, som blev behandlet i foråret 2009, som igen var med i efteråret 2009. Heraf var der 12 som havde fået ivermectin, og 11 som havde fået moxidectin. I en χ^2 -test vistes et statistisk signifikant bedre respons på moxidectin, sammenlignet med ivermectin (ukorrigeret $\chi^2 = 5,24$). Oddsratio viste her, at der var 8 gange større risiko for genbehandling ved indgift af ivermectin sammenlignet med moxidectin. Se figur 5.



Figur 5: Respons på behandling med ivermectin og moxidectin i besætning A og besætning B. I begge besætninger er antallet af genbehandlinger i efteråret 2009 markant mindre i gruppen af heste, der er behandlet med moxidectin, sammenlignet med gruppen af heste, der er behandlet med ivermectin.

Teoretisk beregning af selektionspres for besætning A+B:

Beregnet efter formel kommunikeret af Martin Krarup Nielsen, KU Life, januar 2010. Samlet beregning for besætning A og B. Resultaterne er baseret på et lavt antal observationer og skal derfor ses som tendenser.

$$\text{Selektionspres} = ((X + Y) \times Z) / X$$

- X: Antal behandlede heste (som deltager i næstkommende prøvetagning)
- Y: Heste som i næste prøveperiode kræver genbehandling
- Z: Ormemidlets egg reappearance time (ERP). Se tabel 2.

Middel	ERP/ uger	Antal behandlede heste forår 2009	Antal genbehandlede heste efterår 2009
Ivermectin	8	19	11
Moxidectin	12	22	4

Tabel 2: Heste i besætning A + B behandlet med hhv. ivermectin og moxidectin i foråret 2009 og genbehandlet i efteråret 2009. Midlernes ERP er angivet efter Lyons *et al.* 2008 og Reinemeyer 2009.

I perioden forår 2009 samt efterår 2009 fandtes der ved teoretisk beregning af selektionspres at ivermectin samlet set påvirkede besætning A+B's endoparasitter i 12,6 uger, mens moxidectin i samme periode påvirkede besætningernes endoparasitter i 14,2 uger.

Forskel i procent: 12,7 % mellem henholdsvis moxidectin og ivermectins samlede påvirkning.

Diskussion

Heste i en besætning fungerer som en enhed, der indgår i et fælles økosystem mellem heste, endoparasitter og det omgivende miljø (Uhlinger 1993). Derfor kan effekten af et kontrolprogram bedømmes ud fra ændringer i besætningens samlede ægudskillelse (total EPG) (Nielsen og Haaning 2000). Samtidig er behandlingsfrekvensen den vigtigste enkeltfaktor i forbindelse med resistensudvikling mod kemoterapeutika. Det er derfor også relevant at se på antallet af behandlinger hos heste, som deltager i programmet (Barnes *et al.* 1990, Nielsen *et al.* 2006B). Antallet af behandlinger i en besætning er delvist dikteret af det valgte cut-off niveau for behandling.

Et korrekt estimeret cut-off niveau for behandling er til stadig debat, men et niveau mellem 200-500 æg/g er oftest citeret (Matthews 2008). Det er bredt accepteret, at et ægudskillelsesniveau på under 200 æg/g er lavt, mellem 500 og 800 er moderat, og over 1000 er højt (Matthee & McGeoch 2004).

Da hestebesætninger er meget forskellige med hensyn til lokaliteter, management og sammensætning af heste, er der mange andre faktorer, som indvirker på den endoparasitære balance. Græsarealer og staldenes udformning giver for eksempel forskellige grundlag for larveudvikling i miljøet. Belægningsgrad udskiftningsprocent, rutiner for udmugning m.m. har også betydning (Nielsen & Haaning 2000, Reinemeyer 2009). Ofte er det ikke muligt i praksis, at vurdere disse faktorer indvirkning på et iværksat program (Nielsen og Haaning 2000). Det gør det relevant at se, om der er variation i effekten af et kontrolprogram i besætninger med forskellige sammensætninger.

Der fandtes variation i graden af respons i de to deltagende besætninger, hvilket er naturligt, da de er forskellige på flere punkter. Begge besætninger er rideskoler, men med forskellig management og praktiske forhold. Besætning A, som viste bedst respons på programmet var allerede en del af et systematisk endoparasitært kontrolprogram inden opsamling af data påbegyndtes, i modsætning til besætning B, som opstartede i forbindelse med opsamling af data. Besætning B havde generelt et højere niveau af ægudskillelse også set i forhold til antallet af heste i besætningen, se figur 1. Besætning A er en større besætning og havde en højere udskiftningsprocent end besætning B. Besætning A blev fulgt over en længere periode end besætning B.

Kontrolprogrammet som analyseres i denne artikel; selektiv terapi baseret på to årlige undersøgelser og en cut-off værdi på 250 EPG, medførte en generel ændring af parasitforekomsten hos de regulerede individer i besætningerne. Der var en entydig tendens til forskydning mod et lavere EPG niveau blandt heste, som var en del af kontrolprogrammet i modsætning til nyankomne heste med ukendt status. De nyankomne heste i besætningerne havde således henholdsvis 23 og 50 % højere EPG end de regulerede heste.

I besætning A faldt forbruget af kemoterapeutika hos heste, som var en del af programmet. Det samme kunne ikke påvises med statistisk signifikans i besætning B, muligvis på grund af en lavere stikprøvestørrelse. Beregning af oddsratio for begge besætninger viste, at mellem 1,4-1,6 gange flere af de nyankomne heste skulle behandles med kemoterapeutika sammenlignet med heste, som allerede var regulerede i kontrolprogrammet.

Der påvistes altså effekt af programmet med hensyn til fald i den samlede ægudskillelse i begge besætninger, samt til dels et fald i antallet af behandlingskrævende heste i begge besætninger, dog med mest valid statistisk argumentation i besætning A.

Hvis man inddeler hestene i besætningerne A og B i 4 grupper i forhold til deres observerede ægudskillelsesniveau, se skema 1, fandtes der stor forskel i variationen indenfor de enkelte grupper. Se figur 2. Variansen i grupperne steg med EPG niveauet, se figur 3. Gruppe 1 og til dels gruppe 2 bestod af heste med en forholdsvis stabil ægudskillelse, som uanset om de tildelte kemoterapeutika eller ej generelt forblev indenfor en bestemt ramme af ægudskillelse. Hestene i gruppe 3 og 4 var derimod mere varierende i deres ægudskillelse. Den observerede populationsdynamik i grupperne harmonerer med flere andre undersøgelser (Döpfer *et al.* 2004, Nielsen *et al.* 2006 B).

Det ses ud fra figur 4 at besætningerne tilnærmer sig 80/20 reglen (Tyve procent af hestene indeholder 80 procent af ormene): Gruppe 4 udgjorde den del af besætningerne, som udskilte flest æg på trods af deres relativt lille antal (Gomez & Georgi 1991, Nielsen *et al.* 2006 B).

Højjudskillerne i gruppe 4 udskilte 46- 54 % af den samlede mængde æg, selv om de antalsmæssigt kun udgjorde 12-19 % af hestene, se figur 4. Højjudskillerne var kendetegnet ved at være meget uforudsigelige i deres ægudskillelse. Højjudskillerens mønster for udskillelse er interessant at se nærmere på. Hvis man kan minimere deres påvirkning af resten af besætningen, vil det betyde relativt meget.

Ud fra figur 2 kan man se, at behandling af de stabile lavudskillere ikke gav nogen udpræget effekt, hvilket stemmer overens med andre undersøgelser (Gomez & Georgi 1991).

Cut-off niveauet kan på baggrund heraf fremover forhøjes i begge besætninger. Det ses ud fra spredningen i grupperne i besætningen, at der var forskel på det optimale cut-off niveau for den enkelte besætning, se figur 3. Det harmonerer med flere andre undersøgelser, som har fundet, at prævalensen af behandlingskrævende individer varierer i besætningen og besætninger imellem (Gomez & Georgi, 1991, Nielsen & Haaning 2000, Matthee & McGeoch 2004).

Samtidig med at cut-off niveauet for behandling forhøjes skal man intensivere indsatsen mod højjudskillerne. Højjudskillerne skal identificeres, monitoreres og behandles mere intensivt. Man kan eventuelt isolere dem i en flok for sig, og derved nedsætte deres andel af ægudskillelse til resten af besætningen (Gomez & Georgi 1991, Nielsen & Haaning 2000).

En intensiveret behandling af gruppen af højjudskillerne, under hensyntagen til resistensproblematikken, kræver viden om de enkelte kemoterapeutika. Der findes ikke entydige kriterier for valg af kemoterapeutisk middel. Kriterierne skal derfor gerne defineres bedre. Man kan blandt andet se på midlets effekt i form af andelen af heste, som skal genbehandles ved næste prøvetagning. Ud fra midlets effekt i besætningen kan man beregne et teoretisk selektionspres, som viser det antal uger hestene i besætningen samlet set påvirkes. Beregningen af

disse parametre udgør en del af grundlaget for sammenligning af forskellige kemoterapeutiske midler i praksis med hensyn til effekt, risiko for resistensudvikling og økonomi.

I de to deltagende besætninger var responset på moxidectin signifikant bedre end på ivermectin. Den totale ægudskillelse faldt relativt mere ved behandling med moxidectin end ved behandling med ivermectin.

Der var henholdsvis 8 og 13 gange så stor risiko for genbehandling, hvis hestene blev tildelt ivermectin i forhold til moxidectin. Det skyldes til dels forskellen i midlernes egg reappearance period (ERP). Moxidectin virker inhiberende på encysterede cyathostomer, hvilket ivermectin ikke gør (DiPietro *et al.* 1992).

ERP for moxidectin er angivet at være 4 uger længere end for ivermectin (Reinemeyer 2009). Ved beregning af det teoretiske selektionspres for midlerne findes der i denne undersøgelse i praksis kun en forskel på 1,6 uger i den samlede periode midlerne påvirker besætningen. Det skyldes, at der er et relativt lavere respons på ivermectin, hvilket betyder, at flere af hestene skal genbehandles.

Et af argumenterne for ikke at bruge moxidectin som førstevalg, til behandling mod strongylider, har været, at selektionen for resistens mod midlet øges, idet det påvirker hestens krop i en længere periode (Ihler & Bjorn 1996). Det argument er ikke så validt, hvis der korrigeres for antallet af nødvendige genbehandlinger med ivermectin.

En større viden om kemoterapeutikas effekt i den enkelte besætning er grundlaget for at kunne ordinere på et bredt fagligt grundlag. Man kan overveje at benytte moxidectin oftere til behandling af højjudskillerne.

Konklusion

Samlet set har undersøgelsen vist, at systematisk selektiv terapi, baseret på monitorering over en årrække på enkeltdyrsniveau i en besætning, nedsætter de deltagende hestes EPG niveau. Der findes på nuværende tidspunkt ikke nogle præcise diagnostiske metoder til påvisning af endoparasitært udløst sygdom hos den enkelte hest. Det er oftest ikke-detekterbare endoparasitter, som er knyttet til parasitært udløst sygdom (Uhlinger 1993). Det er derfor stadig i dag uvist hvilket parasitniveau, der er det mest gunstige i en hestepopulation.

Det er essentielt i fremtiden, at få en ramme til at vurdere, hvornår en parasitbyrde bliver negativ for hesten. Ud fra sådan en ramme kan en effektiv biologisk balanceret behandlingstrategi sættes op. Målet er altså stadig ikke udryddelse, men en bæredygtig parasitstrategi.

Perspektivering:

Analyserne viste, at cut-off niveauet for behandling kan forhøjes i begge besætninger og et øget fokus på højjudskillerne vil være fordelagtigt. Den nuværende model for kontrolprogrammet kan opgraderes til en ny model med udgangspunkt i ovenstående analyser.

Målet for en opgraderet model er, med den nuværende viden, at skabe bedst mulig balance i økosystemet, som besætningen indgår i, uden at skabe resistens, og uden at påvirke hestens helbred og præstationsevne negativt

Model for revideret kontrolprogram 2010 for besætning A og B:

Prøvetagning og risikogrupper:

Gødningsprøver udtages af alle heste i besætningen én gang årligt; om efteråret. Hestene inddeles i risikogrupper:

- 1) Heste under cut-off niveau klassificeres som lavudskillere og skal vurderes igen næste efterår.
- 2) Heste over cut-off niveau kommer i overvågningsgruppen:

Prøvetagning gentages i foråret af gruppe 2: Hvis EPG målingen igen er over cut-off niveau, eller hesten er identificeret som konstant høj udskiller (gentagne prøvetagninger med over 800 EPG) gentages gødningsprøven/genbehandling 1-2 gange i løbet af sommerperioden.

Analysemetode:

EPG-tællingerne udføres efter den kvantitative diagnostiske metode; McMaster-metoden (Monrad *et al.* 1999).

Cut-off niveau:

Cut-off niveau er besætningspecifikt, men over 400 EPG (op til 800 EPG).

Valg af kemoterapeutisk middel:

Der skal jævnligt udtages kontrolgødningsprøver for løbende at evaluere på de benyttede kemoterapeutikas effekt i de enkelte besætninger (Reinemeyer 2009).

Gruppe 2 kan behandles med et kemoterapeutisk middel med en længerevarende effekt, for eksempel moxidectin, under hensyntagen til selektionspresset i besætningen.

Andre tiltag:

Eventuelt yderligere tiltag mod gruppe 2: separat fold, opsamling af gødning o.l.

Evaluering:

Den ændrede strategi skal evalueres efter nogle prøveperioder.

Ved kendte blandingsinfektioner, hvor der ved fæcesundersøgelsen er fundet æg fra flere typer endoparasitter, er det nødvendigt at fastlægge strategien ud fra den individuelle hest og kendskab til besætningen.

Tak

Tak til dyrlæge PhD Martin Krarup Nielsen, KU Life for vejledning og inspiration.

Samt Virbac Danmark A/S, Scanvet Animal Health A/S og Scanimal Health ApS for økonomisk støtte.

Litteraturliste:

Anonym 1998. Lov nr 1043 af 23/12-1998 om ændring af lov om lægemidler.

Barnes, E.H., Dobson, R.J. 1990. Population Dynamics of *Trichostrongylus Colubriformis* in Sheep: Computer Model to Simulate Grazing Systems and the Evolution of Anthelmintic Resistance. *International Journal for Parasitology*, 20 (7), 823-831.

Boersema, J.H., Eysker, M., Maas, J. *et al.* 1996. Comparison of the reappearance of strongyle eggs in foals, yearlings and adult horses after treatment with ivermectin or pyrantel. *Vet Q*, 18, 7-9.

Boersema, J.H., Eysker, M., van der Aar, W.M. 1998. The reappearance of strongyle eggs in the faeces of horses after treatment with moxidectin. *Vet Q*, 18, 7-9

Borgstede, F., Boersema, J., Gaasenbeek C.P.H., *et al.* 1993. The reappearance of eggs in faeces of horses after treatment with ivermectin. *Vet Q*, 15, 24-26.

DiPietro, J.A., Paul, A.J., Ewert, K.M., Todd, K.S., Lock, T. F., Aguilar, R. 1992. Moxidectin gel: a new equine endectocide. *Proceedings 38th annual Conference of the American association of equine Practicioners*, Orlando. FL, pp 311-316.

Döpfer, D., Kerssens, C.M., Meijer, Y.G., *et al.* 2004. Shedding Consistency of strongyle-type eggs in Dutch boarding horses. *Veterinary Parasitology*, 124, 249-258.

Gomez, H.H., Georgi, J.R., 1991. Equine helminth infections: control by selective chemotherapy. *Equine Veterinary Journal* 23, 198-200.

Hinney, B. 2009. Prevalence of helminths in horse farms in the federal state of Brandenburg and risk factors for a high endoparasitic burden. *Freie Universitat Berlin, Germany*.

Ihler, C.F., Bjorn, H. 1996. Use of Two in vitro Methods for the Detection of Benzimidazole Resistance in Equine Small Strongyles (*Cyathostoma Spp*). *Veterinary Parasitology*, 65 (1, 2), 117-125.

Kaplan, R.M. 2002. Anthelmintic resistance in nematodes in horses. *Veterinary research* 33, 491-507.

Larsen, M.L.: Ivermectins effekt mod hestens nematoder under danske forhold – studie af fækal ægreduktion og egg reapperanceperiod. *Speciale KU Life 2009*.

Lind, E.O., Höglund, J., Ljungstrom, B.L., Nilsson, O., Ugglå, A. 1999. A field survey on the distribution of strongyle infections of horses in Sweden and factors affecting faecal egg counts. *Equine vet. J.* 31 (1), 68-72.

Love, S., Murphy, D., Mellor, D., 1999. Pathogenicity of cyathostome infection. *Veterinary Parasitology* 85, 113-122.

- Lyons, E.T., Tolliver, S.C., Ionita, M., Lewellen, A., Collins, S.S. 2008. Field Studies Indicating Reduced Activity of Ivermectin on Small Strongyles in Horses on a Farm in Central Kentucky. *Parasitology Research*, 103 (1), 209-215.
- Matthee, S., McGeoch, M.M., 2004. Helminths in horses: use of selective treatment for the control of strongyles. *Journal of the South African Veterinary Association* 75, 129-136.
- Matthews, J.B. 2008. An update on cyathostomins: Anthelmintic resistance and worm control. *Equine Veterinary Education* 20, 552-5560.
- Monrad, J., Bjørn, H., Craven, J., Pearman, M., Eiersted, L. 1999. Parasitologisk diagnostic I stordyrpraksis- Kvantitativ gødningsundersøgelse med henblik på indvoldsorm hos heste. *Dansk Veterinær Tidsskrift*. 4. 1999.
- Nielsen & Haaning. 2000. Anvendeligheden af EPG tællinger i overvågningen af hestens strongylider. Speciale, Den Kgl. Veterinære og Landbohøjskole Oktober 2000.
- Nielsen, M.K., Haaning, N., Olsen, S.N. 2006 (B). Strongyle egg shedding consistency in horses on farms using selective therapy in Denmark. *Veterinary Parasitology*, 135, 333-335.
- Nielsen, M.K., Monrad, J., Olsen, S.N., 2006 (A). Prescription-only anthelmintics – A questionnaire survey of strategies for surveillance and control of equine strongyles in Denmark. *Veterinary Parasitology* 135, 47-55.
- Nielsen, M.K. KU Life, København. 2010. Personlig kommunikation.
- Reinemeyer, C.R. 2009. Controlling Strongyle Parasites of Horses: A Mandate for Change. *AAEP Proceedings*, vol. 55.
- Sangster, N.C. 1999. Pharmacology of anthelmintic resistance in cyathostomes: will it occur with the avermectins/milbemycins? *Veterinary Parasitology* 85, 189-204.
- Uhlinger, C.A., 1993. Uses of fecal egg count data in equine practice. *Comp cont. Educ. Pract. Vet.* 15, 742-748.
- Van Wyk, J.A., 2001. Refugia – overlooked as perhaps the most potent factor concerning development of anthelmintic resistance. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research*. 68, 55-67.