



Norges miljø- og  
biovitenskapelige  
universitet

**Bacheloroppgave 2020 15 stp.**

NMBU Veterinærhøgskolen

Hovedveiledere: Lisbeth Hektoen og Kristoffer Tysnes

# **Behandling av *Toxocara canis* og *Echinococcus multilocularis* hos norske hunder og risiko for utvikling av anthelmintikaresistens**

Treatment of *Toxocara canis* and *Echinococcus multilocularis* in Norwegian dogs and the risk of development of anthelmintic resistance

Silje Apeland, Mathilde Hauger Delbeek og  
Caroline Østvang Gundersen

Bachelor Dyrepleie

Institutt for sports-og familiedyrmedisin

# Innholdsfortegnelse

<b>Forord</b>	5
<b>Sammendrag</b>	5
<b>Definisjoner</b>	7
<b>Innledning</b>	9
Hundens endoparasitter	10
Spolorm	11
<i>Toxocara canis</i>	11
Bendelorm	13
<i>Echinococcus multilocularis</i>	14
Anthelmintika - fra planteekstrakt til antiparasittære midler	16
Virkestoffer	17
Virkningsmekanismer	21
Avermektiner	21
Milbemyciner	21
Kinolinderivater og beslektede substanser	21
Benzimidazoler og beslektede substanser	22
Tetrahydropyrimidinderivater	22
Semisyntetiske depsipectider	22
Imidazothiazoler	22
Anthelmintikaresistente endoparasitter	23
Påvisning av endoparasitter	24
Behandling av endoparasitter	25
Spolorm	25
Regelverk	25
Anbefalinger	25
Bendelorm	26
Regelverk	26

<b>Formål</b>	28
<b>Materiale og metoder</b>	29
Litteratursøk	29
Salgstall	31
Spørreundersøkelse	32
Spørsmål om regelverket og anbefalinger	32
<b>Resultater</b>	34
Litteratursøk	34
Utviklingen av anthelmintikaresistens	41
Risikofaktorer knyttet til resistensutvikling	41
Metoder for påvisning av resistens	42
Genetiske faktorer	42
Behandling	43
Immunitet	44
Refugia	44
Forekomst av anthelmintika resistens i Norsk hundepopulasjon	44
Salgstall	45
Spørreundersøkelse	47
Spørsmål om regelverket og anbefalinger	53
<b>Diskusjon</b>	55
Litteratursøk	55
Refugia-prinsipper for hundepopulasjoner	55
Preparatvalg	55
Påvisning av AR	56
Nematoder, cestoder og trematoder	58
Salgstall	58
Spørreundersøkelse	62
Årsak til resultatene	62
Feilkilder og svakheter ved spørreundersøkelsen	65
Spørsmål om regelverket og anbefalinger	67

<b>Konklusjon</b>	70
<b>Takk til bidragsytere</b>	70
<b>Summary</b>	71
<b>Referanser</b>	72
<b>Vedlegg</b>	81
Vedlegg 1.	81
Vedlegg 2.	82
Vedlegg 3	83

## Forord

I dagens samfunn har man et stort fokus på resistensutvikling. Blant dyrehelsepersonell blir det stadig et større fokus på å finne alternativer til bruk av medikamenter, i stedet for å ukritisk skrive ut reseptpliktige medikamenter til pasientene sine. Utvikling av resistens hos endoparasitter i hund er det ikke et stort nok fokus på. Det vi ønsket å oppnå med denne oppgaven var å kaste lys over problemstillingen som omhandler risikoen for at antiparasittære midler ikke lengre skal ha noen effekt på innvollsparasitter i hund pga. resistens. Målgruppen for denne bacheloroppgaven er dyrehelsepersonell, og vi håper på å kunne skape debatt i samfunnet på om behandlingsregimet, i henhold til endoparasitter, som utføres på norske klinikker burde vært oppe til vurdering. Vi ønsker også å undersøke om anbefalingen for påvisning og behandling av endoparasitter varierer betydelig fra klinikk til klinikk, og i hvilken grad kan denne eventuelle forskjellen ha noe å si for en mulig utvikling av anthelmintikaresistens i fremtiden.

## Sammendrag

*Tittel:* Behandling av *Toxocara canis* og *Echinococcus multilocularis* hos norske hunder og risiko for utvikling av anthelmintikaresistens

*Forfattere:* Silje Apeland, Mathilde Hauger Delbekk, Caroline Østvang Gundersen.

*Veileder:* Lisbeth Hektoen. *Institutt for produksjonsdyrmedisin.*  
Kristoffer Tysnes. *Institutt for parakliniske fag.*

Den norske hundepopulasjonen kan være bærer av mange endoparasitter. I denne oppgaven er hovedfokuset på den mest vanlige spolormen i norske hunder, *Toxocara canis*, og bendelormen *Echinococcus multilocularis*, som enda ikke er påvist i Norge. Anthelmintika er hyppig brukte legemidler innenfor veterinærmedisin. Uforsvarlig bruk kan føre til negative konsekvenser gjennom utvikling av anthelmintikaresistens (AR), som allerede skaper problemer hos produksjonsdyr internasjonalt. Hva hunder angår anbefales det profylaktisk behandling av valper og drektige, eller lakterende, tisper mot spolormen *T. canis*, samt behandling mot bendelormen *E. multilocularis* ved utenlandsreiser. Dette vurderes som viktigere enn redusert bruk av anthelmintika. For å belyse hvordan anthelmintika brukes i behandling av norske hunder ble en spørreundersøkelse sendt ut til 21 smådyrklinikker. Det

ble også innhentet grossistbasert legemiddelstatistikk fra Folkehelseinstituttet. Gjennom spørreundersøkelsen kom det frem at de deltagende smådyrklinikkene er nøye med bruken av anthelmintika, salgstallene i perioden 2009-2019 viser at totalmengden brukt på nasjonal basis øker. AR er et komplekst tema, som det finnes relativt lite forskning på, blant hundens endoparasitter. Basert på kunnskap om AR hos endoparasitter i andre husdyr, kan man gjøre en viss vurdering av om behandlingspraksisen i Norge er bærekraftig. Sikker og korrekt bruk av anthelmintika kan være med på å hindre utviklingen av AR hos smådyr, samt ivareta denne dyrebare ressursen.

## Definisjoner

Begrep	Forkortelse	Definisjon	Kilder
Allel		Betegnelse på alternative utgaver av samme gen	(Voje, 2018)
Anthelmintika		Legemidler som brukes mot endoparasitter som f. eks. bendelorm og spolorm	(Øye, 2018)
Anthelmintika resistens	AR	Oppstår når en mottakelig populasjon viser noe reduksjon i respons til behandling og er fullstendig når den maksimale dosen medikament som kan tolereres av verten ikke har noen effekt	(Shalaby, 2013)
Artropoder		Leddyr (middedyr og insekter)	(Hovde og Semb-Johansson, 2019)
Benzimidazoler		En anthelmintika gruppe QP52A C i felleskatalogens ATC-register	(Felleskatalogen, 2019a)
Cestoder		Flatormer/bendelormer (f. eks. <i>E. multilocularis</i> )	(Myrvang, 2017a)
Ektoparasitter		Parasitter som lever utenpå dyret	(Støp-Bowitz, 2018)
Endoparasitter (innvollparasitter)		Parasitter som lever inne i vertens kropp	(Tønjum, 2019a)
Genbasseng		Det samme som et genforråd, kommer av det engelske uttrykket <i>gene pool</i>	(Simonsen, 2019)
Helminter		Rundorm, bendelorm og ikter	(Aabakken, 2020)
Hyperpolarisering		Oppstår når kationer (positive ioner) strømmer ut av cellen, eller anioner (negative celler) strømmer inn i cellen, noe som fører til at innsiden av cellen blir mer negativ enn utsiden	(Glover, 2019)
Hypobiose		Overlevelsesstrategien til parasitten hvor de går i dvale som larver	(Domke et al., 2013)

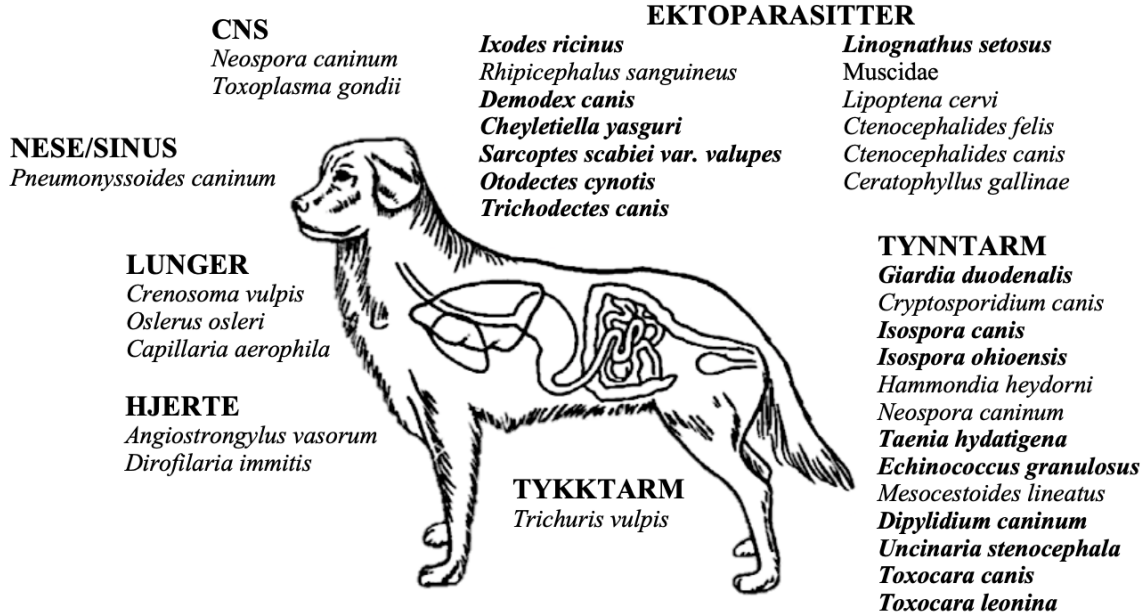
Integument		Betegnelse på dyrehud - her parasittens overflate - med avledende organer som kutikula, fjær, horn, klør, skjell, osv.	(Papirleksikonet, 2018a)
Larvestadier	L1, L2, L3, L4 og L5	Nematoder har en livssyklus som kan deles inn i 7 stadier: Egg, larvestadier (L1, L2, L3, L4 og L5) og ferdig utviklet voksen. L1 er det tidligste larvestadiet (hvor parasitten fortsatt befinner seg inni egget), mens L5 er det siste larvestadiet (hvor parasitten også kan kalles "umoden voksen/adult").	(Nematoda, u.å.)
Mikrober		Encellede organismer man ikke kan se med det blotte øyet, men må bruke mikroskop eller dyrke opp kolonier for å kunne se (også kalt mikroorganismer)	(Tønjum, 2019b)
Nematoder		Rundormer f. eks. spolormer (f. eks. <i>T. canis</i> )	(Aabakken, 2017)
Nevrotransmisjon		Når kjemiske forbindelser frigis fra en nervecelle og påvirker en annen nervecelle gjennom en synapse (kontaktpunkt mellom nerveceller)	(Jansen, 2020)
Parasittisme		Et levevis hvor en organisme (parasitten) lever av en eller flere andre organismer (vertsorganismer)	(Hjermann og Åbro, 2018)
Paratenisk vert		En permanent bærer av et ukjønna eller ikke kjønnsmodent parasittstadium, der parasitten slår seg ned i verten sitt vev	(Gjerde, 2011a)
Permeabilitet		Cellemembranens gjennomtrengelighet - dvs. hvilke molekyler og/eller stoffer som kommer inn og ut av en celle gjennom cellemembranen	(Papirleksikonet, 2019)
Prenatalt		Skjer før fødsel	(Nesheim, 2018)
Refugie		Den delen av parasittpopulasjonen som ikke blir eksponert for anthelmintika, primært frittlevende stadier (egg, larver) i naturen eller parasitter i dyr som ikke behandles med anthelmintika	(Domke et al., 2013)



Sekretinreseptorgruppe		Sekretin er et peptidhormon, og reseptorer er i vanlig forstand proteiner som er et bindingssted for signalmolekyler som for eksempel hormoner	(Jansen, 2018; Papirleksikonet, 2018b)
Trematoder		Ikter	(Støp-Bowitz, Sømme et al., 2018)

# Innledning

## Hundens endoparasitter



**Figur 1.** Oversikt av de viktigste parasittene hos hund. De viktigste artene i Norge står med uthevet skrift (Gjerde, 2011b, s. 4).

Norske hunder har en lav forekomst av mange alvorlige parasittære sykdommer, i forhold til mange andre land verden over. Årsaken til dette er at klimaet i landet ikke er optimalt for mange parasitter da de trives best i områder med høyere temperatur og fuktighet, i tillegg til at det brukes mye ressurser på å forebygge smitte og sykdom med medikamentell behandling (Jørgensen et al., 2019). En del endoparasitter er derimot regnet som vanlig i Norge (Figur 1). Parasitter kan deles inn i tre grupper. Disse gruppene er protozoer, helminter og artropoder (Statens legemiddelverk, 2010). Protozoer er encellede organismer som deles inn i amøber, ciliater, flagellater og sporozoaer (Tønjum, 2019c). Helminter er innvollsormer som snylter i menneske- og dyreorganismen (Aabakken, 2018). Artropoder er leddyr som kan deles inn i de største undergruppene: Insekter, edderkopper og krepsdyr (Hovde, 2019). Protozoer og helminter er som oftest endoparasitter, mens artropoder som oftest er ektoparasitter (Statens legemiddelverk, 2010).

Disse parasittene har ofte en indirekte livssyklus med bruk av mellomverter, eller en paratenisk vert. Det er rimelig å anta at disse parasittenes levested har utviklet seg over tid for å kunne tilpasse seg hundens diett, som består av byttedyr. Hunden fungerer som endevert, og her foregår den kjønnede delen av utviklingen i fordøyelseskanalen. Endeverten blir smittet

ved å innta mellomverter eller parateniske verter som inneholder infektive helmintlarver. Noen encellede parasitter og nematoder har, eller kan ha, en direkte utvikling i mage-tarmkanalen til hunden. Disse smitter som oftest gjennom miljøresistente cyster, oocyster eller egg (Gjerde, 2011b).

I denne oppgaven har gruppen valgt å sette fokus på de to endoparasittene *Toxocara canis* og *Echinococcus multilocularis*. Disse to er blitt valgt grunnet den hyppige forebyggende behandlingen mot *E. multilocularis* ved reise inn og ut av Norge med hund, og fordi spolormen *T. canis* er den vanligste innvollsormen hos hund i Norge, som det gjøres mye rutinemessig behandling mot.

## Spolorm

Spolormer er store nematoder og markert større enn de andre nematodene man kan finne i tarmkanalen hos hund. Hunnene produserer store mengder egg som er svært motstandsdyktige og kan overleve årevis ute i miljøet. Hunder kan bli smittet på flere måter: a) når de inntar infektive egg fra miljøet, b) ved at de spise infiserte dyr (parateniske verter) eller c) intruterin eller laktogen smitte fra tisper til valper. Ved en eventuell smitte så vil larven foreta somatisk vandring til ulike organ (Gjerde, 2011b, s. 29).

### **Toxocara canis**

*Toxocara canis* kan bli opptil 10-18 cm i lengde, avhengig av kjønn, hvor hannene er minst. Eggene de produserer er runde med en ujevn overflate, og 75-90µm i diameter. Prepatenstiden etter infeksjon med infektive egg er 32-39 dager (Gjerde, 2011b, s. 30-31).

Når yngre hunder blir smittet klekker eggene i duodenum og begynner å migrere gjennom tarmveggen til leveren, og følger blodet via hjertet og til lungene. Deretter migrerer de opp trachea til svelget og returnerer via oesophagus til tynntarmen. Dette kalles tracheal vandring. Når larven så har kommet tilbake til tynntarmen, har den blitt kjønnsmoden, og hunner og hanner vil etter hvert pare seg. Hunnene vil deretter begynne å legge egg som da blir skilt ut av tarmen sammen med feces. Dette kan betegnes som en patent infeksjon i verten.

På grunn av bedre immunitetsutvikling hos eldre hunder så gjennomgår migrerende larver i liten grad en fullstendig hepatotracheal vandring. De vil heller foreta en somatisk vandring via kapillærnett i lungene og deretter spres med det arterielle blodet rundt i kroppen. Deretter legger de seg i muskulaturen, nyrene, leveren og i sentralnervesystemet til hunden hvor de kan overleve i lengre perioder, men uten å gi en patent infeksjon (Nijssen et al., 2016). Larvene

vil etter hvert kapsles og disse kalles hypobiotiske larver. Her kan den forbli liggende ut livet til hunden, i en såkalt dvale, uten å gjøre så mye skade (Gjerde, 2011b, s. 32). Fordi nye larver ikke vil gi opphav til nye kjønnsmodne vokse ormer i tarmen så vil de fleste hunder over seks måneders alder bidra lite til forurensing av miljøet med utskilling av egg. Det finnes for øvrig tilfeller der nedsatt immunforsvar eller midlertidige endringer i immunforsvaret fører til patent infeksjon også hos eldre hunder. Dette gjør at selv de eldre hundene kan få utfordringer med tilbakevendende infeksjoner etter behandling, ettersom larvene som ligger i vevet kan gjenoppta vandringen til lungene når immunsystemet til hunden er nedsatt (Nijssen et al., 2016).

Foruten dette vil hepato-tracheal eller somatisk vandring avhenge av hundens alder, infeksjonsdose og kjønn. Larvene går fra en tracheal til en somatisk vandring når hunden er i alderen 3-10 uker, og etter valpen når 8 måneders alder foretar larven kun somatisk vandring. De hypobiotiske larvene vil hos drektige tisper bli reaktivert og begynne å migrere over til fostrene etter rundt dag 42 i drektigheten, grunnet hormonelle endringer i tisper. På denne måten blir valpen smittet prenatalt. Man antar derfor at de fleste valper blir smittet av mor og dette danner grunnlaget for hvordan behandlingsregimet mot spolorm er lagt opp. Dette blir nærmere forklart under behandlingsregimer. Når valpen er født og begynner å puste, vil ormen migrere til lungene. Dette fører til at valpen begynner å hoste, for å så svelge ormen. Når ormen har nådd tynntarmen starter den å reprodusere seg. Den kan også migrere gjennom morsmelken om tisper blir smittet med orm sent i drektigheten. Resultatet av dette er at valpen bærer på et høyt antall av reprodukerende ormer etter kun tre ukers alder. De hypobiotiske larvene hos tisper fungerer som et smittereservoar som blir aktivert ved hver drektighet, sånn at flere kull fra samme tisper kan bli smittet prenatalt uten at tisper har blitt infisert på nytt i mellomtiden (Gjerde, 2011b, s. 32).

Et lavt antall ormer i tarmen hos hund er ikke regnet som alvorlig, det samme gjelder larver under utvikling og de hypobiotiske larvene. Det er derimot på valper de gjør mest skade, da et stort antall migrerende larver kan føre til pneumoni når ormene passerer gjennom lungene. De fullvoksne ormene kan i tillegg forstyrre opptaket av næringsstoffer i tarmen og føre til kakeksi, i tillegg til både forstoppelse og tarminvaginasjon.

*T. canis* er zoonotisk, og dersom mennesker smittes med infektive egg vil larvene spre seg rundt i kroppen gjennom tracheal vandring. De vil aldri kunne utvikle seg videre til fullvoksne ormer, men vandrende ormer kan føre til ulike uspesifikke symptomer, og komplikasjoner som for eksempel synsskader (Ackerman, 2016, s. 604).

## Bendelorm

Bendelormer har en indirekte livssyklus, og for enkelte artet er hunder endeverten. De blir smittet ved å spise mellomverter, eller deler av en mellomvert som har infektive larver inni. Som oftest er dette smånagere, eller andre varmblodige dyr, som har spist infiserte planter med avføring som inneholder egg (Gjerde, 2011b, s. 19).

Når endeverten blir smittet fester de infektive larvene seg til slimhinna i tyntarmen, ved hjelp av sugefurer eller krokliignende strukturer som kalles scolex. Larven tar opp næring gjennom tegumentet (« huden») og gradvis vokser det ut en fullt utviklet bendelorm, med en kjede av umodne, modne og gravide ledd (proglottider) bak scolex. Leddene er skilt fra hverandre ved tverrgående furer (Gjerde, 2011b, s. 19). Felles for hodet og alle leddene er nervesystemet og ekskresjonsorganene. Hvert ledd inneholder ett eller to fullstendige sett med hermafroditiske (tvekjønnede) kjønnsorganer. Et modent ledd kan inneholde opptil 50 000 egg. Eggene er meget motstandsdyktige mot både inntørking, kulde og varme, da de er innesluttet i et sterkt skall. For videre utvikling må eggene komme inn i tarmen hos en mellomvert for å kunne løse opp skallet i magesaften. Dermed frigjøres bendelormen og kommer ut i tarmen (Støp-Bowitz og Sømme, 2018). Fullt utviklede bendelormer kan, avhengig av arten, bli fra 2 mm til flere meter lange, og omfatte fra 3-4 ledd til mange tusen ledd. Der de fester seg på tarmslimhinnen skader de slimhinnene, og forbruker en god del næring. Likevel fører et fåtall av bendelorminfeksjoner til kliniske tegn hos hund og katt. Det man oftest ser er forstyrrelser i fordøyelsen som diaré, dårlig matlyst og avmagring. I tillegg til kløe rundt anus, som fører til at hunden aker seg på bakparten (Gjerde, 2011b, s. 19).

Mennesker kan opptre som tilfeldig mellomvert og endevert for bendelorm. Hos de artene som har larvestadiet i mellomverten kan mennesker få sykdommer som cysticercose og ekinokokkose. Endeverten viser sjelden kliniske tegn ved bendelorminfeksjoner og på grunn av varierende utskillelse i leddpakker så er det også sjeldent at man finner bendelormegg i avføringen. På den andre siden så vil mellomverteene kunne utvikle alvorlig sykdom som følge av cysticercer i ulike vev. Disse cysticercene er enten makroskopisk synlige eller blir påvist mikroskopisk (Myrvang, 2017a).

Cysticercose kommer av svinebendelormen *Taenia solium*, og fører blant annet til epilepsianfall hos mennesker da de slår seg ned i vevet og danner cysticercer i flere organer og vev som hud og hjernen. Når sykdommen er lokalisert i hjernen kalles den neurocysticercose. Ekinokokkose kan være cystisk eller alveolær. Cystisk ekinokokkose kommer av at larvene til *Echinococcus granulosus* lager store blæreliignende svulster i organer som lever, og dermed erstatter normalt vev (Myrvang, 2017b).

Dette fører til både vevsødeleggelse og et trykk til omkringliggende organer og vev. Alveolær ekinokokkose kommer fra *Echinococcus multilocularis*, som fører til cyster som vokser invasivt i vev, ofte lokalisert i leveren. Dermed er leverassosierete symptomer dominerende, sammen med smerter og ikterus (Tønjum, 2019b).

### **Echinococcus multilocularis**

Revens dvergbandelorm (*Echinococcus multilocularis*) er en relativt liten bandelorm som etablerer seg hovedsakelig i tarmen til rødrev (Veterinærinstituttet, 2019a). De voksne ormene er bare 1,2-3,7 mm lange. Når mellomverter inntar egg, klekkes de inne i tynntarmen og migrerer gjennom blodstrømmen til leveren. Her oppstår det parasittblærer som inneholder larver. Endeverten, som rev og hund, blir dermed smittet ved å spise en infisert gnager. Når den voksne ormen kommer til tynntarmen av rovdiret, begynner den å formere seg, og legger store mengder egg. Dermed skiller endeverten ut store mengder parasittegg i avføringen når den har blitt smittet. Endeverten viser ingen tegn på sykdom, i motsetning til mellomverten. Eggene kan smitte over til andre dyr og mennesker, som kan resultere i alvorlig sykdom (Gjerde, 2011b, s. 19-23). Mellomverten kan få organspesifikke symptomer som følge av de voksende cystene som dannes i vevet (Mehlhorn, 2016, s. 328). Prosessen hvor parasittblærene skapes kan ta lang tid, og det kan gå opptil 10-15 år før det oppstår symptomer (Veterinærinstituttet, 2019a). Symptomer opptrer hos mennesker som vekttap, magesmerter eller galleobstruksjon. Etterhvert som leveren fylles med parasittblærer kan dette metastasere til lunger og hjerne gjennom blodbanen, og føre til nevrologiske symptomer. Dette kalles ekinokokkose og kan være dødelig (Folkehelseinstituttet, 2010).



**Figur 2.** En oversikt over hvor *Echinococcus multilocularis* er påvist hos rødrev i Europa (ESCCAP, 2020).

Utbredelsen til *E. multilocularis* er hovedsakelig i de sentrale og østlige deler av Europa, samt et område kalt Grumant på Svalbard. Den har blitt antatt fraværende i fastlands-Norge, Sverige og Finland, men ble i 2011 påvist opptil flere steder i Sverige (Veterinærinstituttet, 2019a). Figur 2 viser en omtrent nøyaktig oversikt over hvor parasitten er distribuert i Europa (ESCCAP, 2020). Forekomsten i Skandinavia er relativt lav, men i de siste to årene har seks personer fra Sverige fått infeksjon av revens dvergbandelorm. Hvor og hvordan de hadde blitt smittet kunne ikke bestemmes med sikkerhet. I alle seks tilfeller ble en leversvulst oppdaget under undersøkelsen av magesmerter (Figur 3), og ingen av pasientene fikk stilt diagnosen før etter operasjon eller biopsi. Fire av de smittede gjennomgikk en kurativ kirurgi, samt en anthelmintikabehandling. En av pasientene ble kun behandlet med anthelmintika og en pasient døde av ikke-relatert sykdom før noen behandling hadde startet (Asgeirsson et al., 2020).



**Figur 3.** MR-undersøkelse av lever med *E multilocularis* infeksjon i form av en tumorøs druelignende leverendring, 38 × 45 mm stor (Asgeirsson et al., 2020).

## **Anthelmintika - fra planteekstrakt til antiparasittære midler**

“Anthelmintika, legemidler som brukes mot innvollsorm, som spolorm, barneorm og bendelorm. Anthelmintika forgifter innvollsormen uten å skade vertsorganismens celler. De forekommer dels i naturen (bregnerot, ormefrø), dels er de syntetisk fremstilt” (Øye, 2018). I dag er anthelmintika som brukes til behandling av dyr og mennesker syntetisk fremstilt. Anthelmintika er den største sektoren i veterinærmedisinsk industri etter verdi og volum. Innsatsen og suksessen gjort i forskningen på, og utviklingen av anthelmintika, er trolig det eneste området hvor veterinærmedisin overgår humanmedisin. Utviklingen har likevel ikke vært like effektiv i alle år. I flere århundrer ble det enten brukt legeringer, som for eksempel kobbersulfat og karbontetraklorid, eller planteekstrakt som middel mot innvollsparasitter. Mellom 1960 og 1980 ble det imidlertid gjort store fremskritt innen veterinærmedisin da funnene av de kjemiske forbindelsene thiabendazol og levamisol ble gjort. Disse funnene førte blant annet til utviklingen av en bredspektret og sikker legemiddelgruppe kalt benzimidazolener (BZ), som inneholder virkestoffer som er derivater av thiabendazol. Det siste gjennombruddet i denne perioden kom i 1981, da det ble gjort store fremskritt innenfor kjemoterapi i veterinærmedisin. Dette var i sammenheng med lanseringen av ivermektin, et



virkestoff som kunne administreres i svært små doser (mikrogram per kg) og fortsatt ha en virkning, og som i dag også brukes som et virkestoff i anthelmintika.

Fra 1981 og fremover ble det stadig gjort flere fremskritt som fikk fart på utviklingen av sikrere og bedre anthelmintika, men parallelt med dette ble det også rapportert flere og flere tilfeller av parasitter som hadde utviklet resistens mot virkestoffene som egentlig skulle ta knekken på dem. Dette stimulerte forskernes nysgjerrighet rundt endoparasittenes evne til å utvikle resistens (McKellar & Jackson, 2004).

Funnene av virkestoffene thiabendazol og levamisol, samt legemiddelgruppen benzimidazoler, gjort i fra 1960 og fremover, var svært viktig i sammenheng med utvikling av preparater som brukes blant annet i dagens veterinærmedisin. Hos husdyr, som sau, geit og hest, er AR et merkbart problem (Shalaby, 2013). I håp om å kunne forsinke utviklingen av resistente endoparasitter, og i tillegg begrense spredning, har det blitt utviklet ulike strategier. En av strategiene var å bruke en kombinasjon av legemidler med forskjellige virkningsmekanismer mot de vanligste parasittene. Dette var forutsatt å være en av de mest effektive måtene å utsette resistensutviklingen på, men denne strategien er også omdiskutert (McKellar & Jackson, 2004).

## Virkestoffer

Antiparasittære midler deles inn i fire ulike grupper, hvor gruppe 1 og 3 er det som er aktuelt ved behandling av helminter.. Disse gruppene er:

1. Anthelmintika (midler mot nematoder, cestoder og trematoder)
2. Ektoparasittmidler (midler mot artropoder)
3. Endektocider (midler mot både endo- og ektoparasitter)
4. Midler mot protozoer (encellede parasitter som oftest lever inne i verten)

De virkestoffene som finnes i preparatene som brukes på norske dyreklinikker kan sorteres innenfor kategoriene *endektocider* og *anthelmintika* som vist i Figur 4 (Statens Legemiddelverk, 2010).

## ANTIPARASITTÆRE MIDLER, INSEKTICIDER OG REPELLERENDE MIDLER

1. Endektocider
  - a. Makrosykliske laktoner
    - i. Avermektiner
      - Selamektin
      - Ivermektin
    - ii. Milbemyciner
      - Milbemycinoksim
2. Anthelmintika
  - i. Kinolinderivater og beslektede substanser
    - Prazikvantel
  - ii. Benzimidazoler og beslektede substanser
    - Fenbendazol
  - iii. Tetrahydropyrimidinderivater
    - Pyrantel
  - iv. Fenolderivater, inkludert salisylanilider
3. Anthelmintika som ikke er oppgitt under ATC-registeret i Felleskatalogen
  - i. Semisyntetiske depsipeptider
    - Emodepsid
4. Anthelmintika som ikke har markedsføringstillatelse i Norge
  - Levamisol

**Figur 4.** Systematisk inndeling av et utvalg av antiparasittære midler, insekticider og repellerende midler til mindre kategorier. Virkestoffene er merket med understrek. Kategori 3 er anthelmintika som ikke er oppgitt under ATC-registeret i Felleskatalogen, mens kategori 4 er anthelmintika som ikke har markedsføringstillatelse i Norge (Klepp, 2019; Felleskatalogen, 2019a; Felleskatalogen, 2019b; Felleskatalogen, 2018c; Felleskatalogen, 2019f).

Til tross for at man skiller på anthelmintika og endektocider, vil samlebegrepet *anthelmintikum* kunne brukes om begge typer antiparasittære midler. Etersom endektocider virker mot både endoparasitter og ektoparasitter vil legemidlene innenfor denne kategorien være mer bredspektrede enn legemidlene under kategorien anthelmintika. På den norske legemiddelhåndboka sine sider er virkestoffet ivermektin oppført som et underkapittel under *anthelmintika*, noe som viser at dette begrepet også kan brukes om endektocider (Norsk legemiddelhåndbok, 2016).

I denne bacheloroppgaven blir det i hovedsak lagt vekt på seks forskjellige virkestoffer som finnes i preparater som kan brukes på hund og katt (Tabell 1). Ivermektin og levamisol har

allikevel blitt inkludert da de brukes mye, og det i tillegg er gjort mye forskning på resistensutvikling mot disse virkestoffene (Shalaby, 2013). Levamisol har ikke markedsføringstillatelse i Norge (Felleskatalogen, 2019f), men veterinærer kan ta inn preparater med dette virkestoffet ved behov. Levamisol brukes imidlertid sjeldent på hund og katt, men det markedsføres og benyttes oftere til drøvtyggere i andre land i Europa (Shalaby, 2013). I forskning er også levamisol blitt brukt sammen med cellegift ved behandling av kreftsvulster på forsøksdyr (Klepp, 2019). De seks virkestoffene som finnes i markedsførte produkter i Norge, preparatnavn og indikasjoner er listet opp i tabellen under (Tabell 1). Parasittmidler til hund og katt er reseptpliktige i Norge.

**Tabell 1.** Tabellen viser hvilke virkestoffer som finnes i de ulike preparatene med markedsføringstillatelse til hund og katt som brukes på norske dyreklinikker, eller selges til dyreeiere på apoteket, samt hvilke endoparasitter preparatene virker mot (Felleskatalogen, 2018a; Felleskatalogen, 2019e; Felleskatalogen, 2017a; Felleskatalogen, 2019c; Felleskatalogen, 2017b; Felleskatalogen, 2019g; Felleskatalogen, 2018c)

Virkestoff(er)	Preparatnavn <sup>1</sup>	Indikasjoner	
		<u>Nematoder</u>	<u>Cestoder</u>
Milbemycinoksim + prazikvantel	Milbemax vet.	Adulte parasitter: <i>A. caninum</i> , <i>T. canis</i> , <i>T. leonina</i> , <i>T. callipaeda</i> , <i>C. vulpis</i> , <i>A. vasorum</i> og <i>D. immiti</i> (forebyggende)	Adulte parasitter: <i>D. caninum</i> , <i>Taenia spp.</i> , <i>Echinococcus spp.</i> og <i>Mesocestoides spp.</i>
Selamektin	Stronghold	Voksne stadier: <i>T. canis</i> og <i>D. immitis</i> (forebygging)	Virker ikke mot cestoder
Prazikvantel	Droncit vet.	Virker ikke mot nematoder	Bendelorm (uspesifisert hvilke typer og hvilke stadier i cestodens livssyklus)
Prazikvantel +	Drontal vet. <sup>2</sup>	Uspesifiserte	Voksne og umodne

pyrantelemonat		stadier: <i>T. cati</i> , <i>A. tubaeforme</i> og <i>A. braziliense</i>	stadier: <i>E. granulosus</i> , <i>E. multilocularis</i> , <i>D. caninum</i> , <i>Taenia spp.</i> , <i>Mesocestioides spp.</i> og <i>Joyeuxiella spp.</i>
Prazikvantel + emodepsid	Profender <sup>2</sup>	Moden voksen, umoden voksen, L4 og L3: <i>T. cati</i> (forebygge overføring via melk fra mor → avkom)  Moden voksen, umoden voksen og L4: <i>T. leonina</i> og <i>A. tubaeforme</i>	Moden voksen og umoden voksen: <i>D. caninum</i>  Voksen: <i>T. taeniaeformis</i> , <i>E. multilocularis</i> og <i>A. abstrusus</i>
Fenbendazol	Panacur vet.	Spolorm (uspesifisert hvilken type spolorm og uspesifisert hvilke stadier i nematodens livssyklus)  <i>A. caninum</i> og <i>T. trichiura</i> (uspesifisert hvilke stadier i nematodens livssyklus)	<i>Taenia spp.</i> (uspesifisert hvilke stadier i cestodens livssyklus)
Pyrantelemonat	Banminth vet.	Uspesifiserte stadier: <i>T. canis</i> , <i>T.</i>	Virker ikke mot cestoder

		<i>cati</i> , <i>T. leonina</i> , <i>Ancylostoma spp.</i> og <i>U. stenocephala</i>	
--	--	---	--

<sup>1</sup> Preparatnavn, pr. januar 2020

<sup>2</sup> Disse preparatene er kun brukt på katt i Norge, men er inkludert av ulike grunner. Drontal vet. er inkludert da det består av virkestoffet pyrantel, som også finnes i andre typer anthelmintika (f. eks. Banminth vet.) som kan brukes på hund. Profender inneholder virkestoffet emodepsid, som tilhører en gruppe medikamenter, som kan ha en eliminerende effekt på parasitter som allerede er resistente mot annen anthelmintika (Harder et al., 2003).

## Virkningsmekanismer

### Avermektiner

Virkestoffene ivermektin og selamektin tilhører begge legemiddelgruppen avermektiner (Figur 4). Ivermektin virker mot gastrointestinale nematoder og lungeorm. Det bindes selektivt til kloridionkanaler i nerve- og muskelceller hos dyr som er virvelløse. Dette fører til økt membranpermeabilitet for kloridioner, noe som gir hyperpolarisering og deretter paralyse og død (Felleskatalogen, 2019g).

Selamektin virker på nematoder på samme måte som ivermektin, men dette virkestoffet finnes i preparater til både hund og katt (Felleskatalogen, 2019g).

### Milbemyciner

Milbemycinoksim er et virkestoff som tilhører legemiddelgruppen milbemyciner (Figur 4). Det har en effekt som er relatert til virkningen på nevrotansmisjonen hos nematoden. Inne i parasitten vil membranpermeabiliteten for kloridioner økes, og dette vil føre til en hyperpolarisering av den nevromuskulære membranen. Resultatet er paralyse og død for parasitten (Felleskatalogen, 2019d).

### Kinolinderivater og beslektede substanser

Prazikvantel virker primært på cestoder, og absorberes raskt gjennom overflaten hvor det endrer parasittmembranens kalsiumpermeabilitet. Denne endringen vil føre til kontraksjon, paralyse og forstyrrelse av parasittens metabolisme, samt gi alvorlig skade på integumentet og etterhvert føre til død. Dette virkestoffet tilhører legemiddelgruppen kinolinderivater og bestekte substanser som vist i Figur 4 (Felleskatalogen, 2018c).

## **Benzimidazoler og beslektede substanser**

Virkestoffet fenbendazol tilhører legemiddelgruppen benzimidazoler og beslektede substanser (Figur 4). Virkningsmekanismen til fenbendazol er å hemme karbohydratomsetningen hos rundormer, og ha en nevrotoksisk virkning (være giftig for nervesystemet) hos cestoder (Felleskatalogen, 2019e).

## **Tetrahydropyrimidinderivater**

I legemiddelgruppen tetrahydropyrimidinderivater finnes virkestoffet pyrantel (Figur 4). Pyrantel gir en stimulering av kolinerge nevroner (nerveender i det parasymatiske nervesystemet som er følsomme for signalsubstansen acetylkolin), som påvirker den nevromuskulære transmisjonen (kjemiske forbindelser som frigis fra en nervecelle og påvirker en annen nervecelle gjennom en synapse) i nematoder som lever i dyrenes gastrointestinale system. Parasitten vil som følger av dette få en spastisk paralyse, dvs. at parasittens muskulatur stivner (Felleskatalogen, 2017b).

## **Semisyntetiske depsiptider**

I legemiddelgruppen semisyntetiske depsiptider finnes virkestoffet emodepsid (Figur 4). Emodepsid er aktivt mot nematoder og virker ved å stimulere presynaptiske reseptorer, som er reseptorer hvor synapsen (nevrotansmisjonen) starter, i sekretinreseptorgruppen. Dette påvirker den nevromuskulære endeplate, som er den ytterste, plateformede enden av en motorisk nervecelle hvor impulser overføres til en tverrstripet muskelcelle, og følgene av dette vil være paralyse og død hos rundormen (Felleskatalogen, 2018c).

## **Imidazothiazoler**

Levamisol tilhører legemiddelgruppen imidazothiazoler (Taylor et al., 2015), virker mot gastrointestinale nematoder og lungeorm. Virkestoffet virker mot modne, samt umodne nematoder under utvikling, og det virker kun mot nematoder, ikke cestoder. Virkestoffets virkningsmekanisme er bundet til dets aktivitet mot nikotin-acetylkolinreseptorer i nematodens muskler. Denne handlingen reduserer hannens evne til å kontrollere reproduksjonsmuskulaturen, og dermed begrenser dens evne til å kopulere (å pare seg). Levamisol finnes ikke i noen godkjente antiparasittære midler i Norge. Det var lovlig i Amerika frem til år 2000, frem til det ble tatt av markedet fordi menneskene som hadde brukt legemidler med dette virkestoffet fikk alvorlige bivirkninger (Drugbank, 2020). Det er imidlertid ikke dokumentert slike alvorlige bivirkninger hos dyr, og levamisol brukes mye til

sau og ku i andre land, som for eksempel Irland (Norbrook, u.å.).

## **Anthelmintikaresistente endoparasitter**

Grunnet de alvorlige virkningene innvollsorm kan ha på både oss mennesker og hunder er anthelmintika, på samme linje som antibiotika, en svært viktig legemiddelgruppe. Det er derimot et mye større fokus på AR hos produksjonsdyr enn blant kjæledyr og hva slags negative følger utstrakt bruk av disse virkestoffene har.

Resistens defineres gjerne som *en øking i andelen organismer i en populasjon som har et gen vist å være knyttet til resistens* og innebærer at parasitten før høyere evne til å overleve doser med medikamenter som normalt ville drept parasitter av samme art og stadium. Resistens blir arvet og selektert fordi resistente ormer i større grad vil overleve medikamentell behandling og derfor ha større sjanse for å føre sine gener for resistens videre til sitt avkom. Resistens utvikler seg raskere i regioner hvor dyr blir behandlet regelmessig mot innvollsorm, nettopp på grunn av gener. Men resistensen kan også oppstå ved lavere behandlingsfrekvens dersom samme medikament brukes over lang tid. Genene for resistens bæres på kromosomalt DNA, og er i utgangspunktet sjeldne i parasittpopulasjonen eller oppstår som sjeldne mutasjoner i gener. Men når seleksjonen fortsetter, øker andelen av resistensgener i populasjonen, samt andelen av resistente parasitter (Sangster, 2001).

Samtidig som det oppstår resistens mot et virkestoff, kan det også utvikles det resistens mot andre midler med samme virkningsmekanisme. Ifølge terapianbefalingen til Statens legemiddelverk (2010) er det ulike faktorer som kan påvirke resistensutviklingen. Dette gjelder alt fra parasittens livssyklus, klimaforhold, type dyrehold, valg av preparat, dosering, behandlingsintervall/-hyppighet og tidspunkt for behandling. I tillegg til disse faktorene, henger sannsynligheten for resistens sammen med hvor stor del av den totale parasittpopulasjonen som eksponeres for legemiddelet (Statens Legemiddelverk, 2010). Når dyret blir eksponert for et anthelmintikum er det kun de innvollsormene som overlever behandlingen som bærer det genet for resistens. Deretter legger de egg inne i vertedyret, som spres gjennom avføring, og slik øker andelen av resistente innvollsormer i populasjonen (Shalaby, 2013).

Mekanismene for resistensutvikling hos parasitter er liten grad kartlagt, men resistens mot benzimidazoler ser ut til å være et unntak. I en studie på småfe ble allelet som er koblet til AR funnet i parasitter før første behandling med benzimidazoler. Dette allelet gjør parasitten mer motstandsdyktige mot preparater i benzimidazol familien. Dette indikerer at ved kun én behandling er sannsynligheten for resistensutvikling stor. Fordi de samme allelene ble påvist i

forskjellige populasjoner i ulike deler av Frankrike, konkluderte forskerne med at dette allelet eksisterte i ormepopulasjonene før de ble introdusert til gården, og at de mest sannsynlig har en felles opprinnelse (Silvestre & Humbert, 2002).

Forekomsten av resistens ser ut til å være mest problematisk hos dyrearter som geit, sau, ku og hest, og resistensutvikling hos disse dyreartene har blitt rapportert fra områder spredt over hele verden. Mest alarmerende er det kanskje at resistensutviklingen gjelder for alle typer anthelmintika på markedet, samt alle grupper helminter og hos enkelte arter er det i tillegg påvist multiresistens (Shalaby, 2013).

## Påvisning av endoparasitter

I terapianbefalingen *Endoparasittbehandling av hund og katt* står det: “Behandling mot endoparasitter hos hund og katt bør primært kun initieres etter verifisert/diagnostisert parasittinfeksjon” (Statens legemiddelverk, 2010). Videre forklares det at det ikke ansees å være nødvendig med rutineundersøkelser av friske dyr uten mistanke om infeksjon. Men dersom det mistenkes en parasittinfeksjon, på bakgrunn av klinisk sykdom, burde infeksjonen bekreftes og deretter målrettet behandling iverksettes.

Parasitter kan påvises enten makroskopisk eller mikroskopisk. Makroskopisk påvisning av endoparasitter er mest aktuelt ved observasjon av proglottider (bendelormledd) i pels/hud rundt anus, eller ved observasjon av voksne spolorm i oppkastet til kjæledyret. Mikroskopisk påvisning kan være mer hensiktsmessig ved de tilfellene hvor makroskopisk påvisning ikke er mulig. Mikroskopisk påvisning brukes ettersom helmintegg og oocyster/cyster er så små at en mikroskop forstørrelse på minst 40X er nødvendig for å kunne få øye på dem. Ved diagnostisering av parasittinfeksjoner kan mikroskop brukes til blant annet observasjon av tapeavtrykk av perianalhuden. Ved denne typen test kan man påvise bendelormegg hos katt og hund.

Den sentrale, dominerende måten for å påvise en endoparasittinfeksjon er imidlertid ved bruk av fecesflotasjon. Det brukes i hovedsak to typer feces flotasjonsmetoder for å identifisere endoparasitter hos dyr. Den første typen som kalles for kvantitativ (avansert) flotasjonsmetode, eller eggteiling, brukes hovedsakelig for å finne egg av rundorm. Den andre typen, kvalitativ (enkel) flotasjonsmetode (spesielt sukroseflotasjon), brukes primært for å finne ulike protozoer. Denne metoden kan brukes enten alene eller som et supplement til den kvantitative flotasjonsmetoden.

Kvantitativ fecesflotasjon kan brukes for å påvise spolormen *Toxocara canis*. Dette er en relativt sensitiv metode, og krever litt mer jobb. Her veies, blandes (med vann), siles,



sentrifugeres og mikroskoperes avføringen. Resultatet oppgis i EPG - det vil si egg per gram. Når det kommer til *Echinococcus multilocularis* finnes det ulike hurtigtester/snaptester som kan brukes for å påvise denne endoparasitten. Dette gjøres sjeldent i Norge da denne bendelormen ikke finnes her, men den finnes imidlertid i Sverige, og det er derfor mer vanlig å behandle profylaktisk (Statens legemiddelverk, 2010).

En annen metode som kan brukes for påvisning av endoparasitter er polymerasekjedereaksjon (PCR). PCR brukes til å kopiere arvestoff (DNA), og kan brukes til å gjenkjenne parasitter som for eksempel *E. multilocularis*. Dette er en svært sensitiv og spesifikk metode for påvisning av visse endoparasitter (Wahlström et al., 2016).

## Behandling av endoparasitter

### Spolorm

#### Regelverk

Det finnes ikke noe offisielt regelverk når det kommer til behandling av spolorm. Behandlingen av spolorm kan derfor gjøres svært forskjellig fra klinikk til klinikk. Det finnes terapianbefalinger som klinikkene kan følge (Statens legemiddelverk, 2010). Klinikkene er imidlertid ikke lovpålagt å følge disse anbefalingene.

#### Anbefalinger

Det anbefales å starte behandling av valper ved to ukers alder og deretter videre med to ukers intervaller, men dette er avhengig av preparatvalg. Ut i fra preparatvalg kan behandlingsukene variere fra uke 1, 3, 5 og 7, til blant annet 3, 6 og 9. Den lakterende tisper behandles samtidig med valpene når de er 4 uker gamle. Valpene behandles regelmessig frem til 12 ukers alder for å unngå at det utvikler seg fullvoksne larver i tarmene og dermed en utskillelse av egg til miljøet.

Valper etter tisper som har blitt behandlet under drektigheten trenger ikke videre behandlingsopplegg med mindre de befinner seg i et nedsmittet miljø, som en kennel. Det er viktig å bemerke seg at det har forekommet mistanker om teratogen effekt av benzimidazoler som er brukt tidlig i drektigheten, altså at det kan fremkalle fostermisdannelser (Nesheim, 2019). Men dette har ikke forekommet ved bruk fra og med dag 40 eller senere i drektigheten hos hund (Statens legemiddelverk, 2010).

Fullvoksne hunder blir anbefalt å kun behandles ved påvist parasittforekomst. Behandlingen er i form av en engangsdose, med virkestoffer som selamektin eller pyrantel.

Det er lettere å forhindre smitte enn å bryte en livssyklus. Dette er på grunn av at ved behandling vil de antiparasittære virkestoffene, som pyrantel, kun tar de spolormene som oppholder seg i tarmen og de har liten eller ingen effekt på vandrende eller hypobiotiske larver. Ved tilfeller hvor tisper har hyperbiotiske larver i vevet vil man ikke kunne forhindre at disse smitter valpene prenatalt gjennom behandling. Det er dermed viktig at valpene også får behandling for parasitter så fort de er gamle nok til det (Statens legemiddelverk, 2010).

## **Bendelorm**

### **Regelverk**

I motsetning til spolorm, finnes det et offentlig regelverk for behandling av bendelorm, og dette gjelder spesielt ved reise med kjæledyr, samt import av dyr fra andre land (Statens Legemiddelverk, 2010). Regelverket (EU-regelverket), er felles for alle land som er med EU, men gjelder også for land som er medlem av EØS, som blant annet Norge. Dette regelverket er ofte i endring, og i 2017 kom regelen om at det ikke lenger var mulig å engangs-behandle hunder hjemme i Norge før korte utenlandsreiser (Mattilsynet, 2013b). I en artikkel på Mattilsynets sine sider kan man finne en veileder som eiere kan bruke ved utenlandsreise med kjæledyr (Mattilsynet, 2013c). De generelle kravene er vist i Figur 5. Denne artikkelen ble først publisert i 2013, men sist endret i 2019, noe som tilsier at de generelle kravene har blitt oppdatert etter lovendringen i 2017. Mattilsynet anbefaler å behandle så nær opptil 24 timer innførsel som mulig. Dette er fordi legemidlet har effekt i få timer, og en hund som tar tablettene for tidlig og deretter oppholder seg i skog og mark hvor smitten er størst, ikke er beskyttet mot ny smitte. Er dette tilfellet anbefaler Mattilsynet en ekstra behandling etter ankomst til Norge, men denne behandlingen kan utføres av eier selv. Alternativt til dette kan eiere, som kun har reist innenfor EU/EØS, behandle hunden sin to ganger før avreise med minst 24 timer og maks 28 dagers mellomrom. Hvis eier reiser jevnlig til for eksempel Sverige, kan behandlingen gjentas så lenge det er ønsket. Alle behandlinger må i tillegg attesteres av gyldig veterinær i kjæledyrets EU-pass.

Ifølge Mattilsynets regler er det de eierne som velger å behandle hundene sine før avreise (dvs. i Norge), pliktige til å ta en avsluttende kur etter endt utenlandsreise. Allikevel kan terskelen for å reise tilbake til klinikken for en tredje kur være høy (Mattilsynet, 2013a), til tross for at dyreklinikken informerer om at dette må gjøres. Om man derimot ikke er villig til

å gjennomføre en slik avsluttende behandling, har veterinær mulighet til å nekte eier fra å starte et slikt behandlingsopplegg på hunden sin i senere anledning (Mattilsynet, 2013b). Veterinær er nemlig ansvarlig for at behandlingen følger regelverket, hvor en del av kravet for å kunne benytte seg av en slik måte å reise med hunden på er å gjennomføre en avsluttende behandling. Det er derfor viktig å informere eiere om disse eventuelle konsekvensene for å ikke følge reglementet, og henviser til Mattilsynets hjemmesider for den seneste oppdaterte informasjonen.

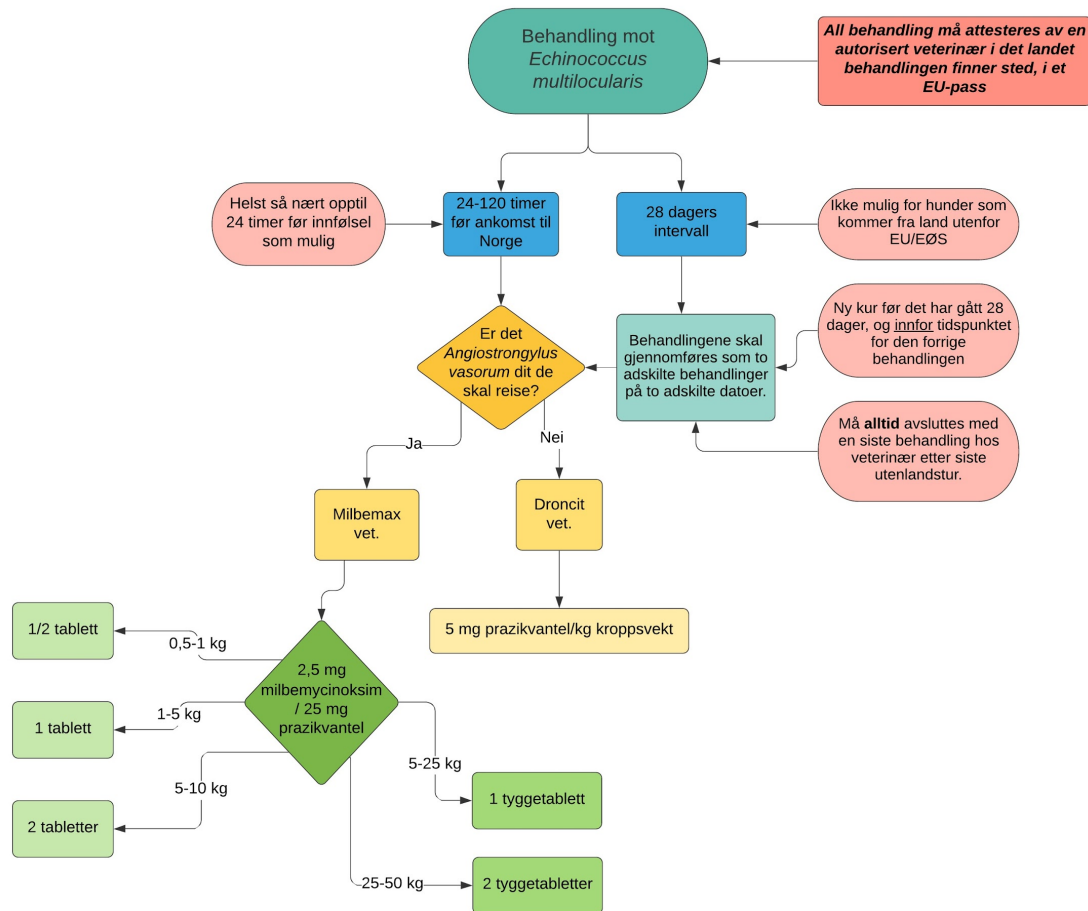
Selv om de ovennevnte reglene er det som hovedsakelig gjelder ved reise med kjæledyr mellom land, ble det gjort endringer som følger av utbruddet av COVID-19 i mars 2020. Disse endringene tilsier at det er et midlertidig unntak for behandling av revens dvergbendelorm for hunder som kommer fra EØS-land. Dette unntaket gjelder kun dersom behandling ikke lar seg gjøre i avreiselandet, og ubehandlede hunder må i hjemmekarantene etter ankomst til Norge (Mattilsynet, 2020).

Ved normale tilfeller er behandlingen som tas i Norge før avreise forebyggende, mens behandling som tas i utlandet skal både virke forebyggende, samt eliminere parasitter som hunden kan ha fått på sin utenlandsreise. Grunnen til at denne typen parasittbehandling brukes forebyggende, og ikke bare som behandling mot et allerede infisert individ, er at Mattilsynet har som mål å "hindre sykdom og redusere risikoen for at vi får revens dvergbendelorm til Norge" (Mattilsynet, 2013b). Legemiddelverket skriver i sin terapianbefaling at behandling mot endoparasitter hos hund og katt hovedsakelig bør settes i gang etter diagnostisert parasittinfeksjon. Men de anbefaler at rutinemessig behandling av valper, kattunger og mødrene bør foretas, samt profylaktisk behandling, for å unngå innførsel av parasitter ved utenlandsreise eller ved import av dyr fra utlandet (Statens legemiddelverk, 2010).

Det finnes også regler for hvilke preparater som skal brukes ved reise til ulike geografiske områder. Om dyret skal tas med til et område hvor man frykter smitte av nematoden Fransk hjerteorm (*Angeiostrongylus vasorum*), bør hunden behandles med Milbemax vet., tabletter eller tyggetabletter som vist i Figur 5 (Mattilsynet, 2013b). Dette preparatet inneholder virkestoffet milbemycinoksim som virker mot nematoder, samt virkestoffet prazikvantel. Milbemax vet., er et bredspektret preparat da de virker mot flere typer endoparasitter (Felleskatalogen, 2019d). Om dyret skal reise til blant annet øya Koster, utenfor Sverige, blir dette preparatet brukt. Dette er fordi det ble påvist Fransk hjerteorm hos en rødrev på øya i 2003 (Veterinærinstituttet, 2019b).

Om dyret kun skal reise til fastlandet i Sverige kan man heller velge et mer smalspektret preparat ved navn Droncit vet, som kun inneholder virkestoffet prazikvantel (Felleskatalogen, 2017a). Behandlingen dreper selve bendelormen, men ikke bendelormens egg, og disse kan

skilles ut fra gjennom avføringen inntil 24 timer etter behandling. Det er derfor viktig å utføre behandlingen til bestemte tider og plukke opp avføringen fra hunden og kaste dette. Parasitten vil bli kjønnsmoden i løpet av 28 dager, og dermed starter å skille ut egg som kan føre til videre smitte. På bakgrunn av dette er det viktig å behandle hunden med maksimum 28 dagers mellomrom (Mattilsynet, 2013b).



Figur 5. Et flytskjema over behandling for *Echinococcus multilocularis* (Mattilsynet, 2013b)

## Formål

Formålet med denne oppgaven var å finne informasjon om anthelmintikaresistente endoparasitter hos husdyr, med spesielt vekt på spolorm og bendelorm, og vurdere i hvilken grad dette er/kan bli problematisk ved behandling av endoparasitter hos hund. Vi ønsket å se hvordan parasittene påvirker verten, samt forløpet for utvikling av resistens mot utvalgte virkestoffer som brukes mye i dagens veterinærmedisin. Sammen med dette ville vi bruke salgstall på å finne ut av hvor mye av valgte anthelmintika som skrives ut på nasjonal basis, og gjennom en undersøkelse sendt til et utvalg av smådyrklionikker spredt rundt i Norge, undersøke hvilke behandlingsregimer som benyttes. Basert på disse resultatene, ville vi vurdere om risikofaktorer som overbehandling, og underdosering, kan skape problemer hos dagens kjæledyr.

## Materiale og metoder

### Litteratursøk

Databasene PubMed, Google Scholar, Web of Science, Oria og Scopus ble brukt. Søkeordene som var både på norsk og engelsk (Tabell 2), ble satt sammen til flere kombinasjoner for å finne relevante og pålitelige kilder. Søkeresultatene ble begrenset til artikler fra 2000 til 2020. Artiklene ble kvalitetssikret gjennom den vitenskaplige publiseringskanalen NSD's Database før innholdet ble brukt (NSD, 2019). Det har også blitt inkludert lærebøker, kompendier, terapianbefalinger fra norske myndigheter, regelverk hentet fra Mattilsynet og andre relevante nettsider.

Flere systematiske litteraturstudier er blitt inkludert i oppgaven for å gi en god forståelse for hvordan AR kan oppstå, og hva de anbefaler for å hindre videre utvikling av AR.

Som kilde for de fleste definisjonene ble Store Norske Leksikon (SNL) og Store Medisinske Leksikon (SML) brukt.

Inklusjonskriteriene (Tabell 2) la vekt på at litteraturen skulle omhandle endoparasitter eller behandling av endoparasitter. Fokuset var rettet mot nematoder og cestoder, og spesielt artene *T. canis* og *E. multilocularis*. Resistens for anthelmintika skulle omhandle parasitter hos hund eller hos vanlige norske husdyr, som ku, hest, sau, gris og geit.

Valget av hvilke virkestoffer som skulle vektlegges i denne oppgaven ble tatt basert på hvilke preparater som vanligvis markedsføres i Norge. Fokuset ble lagt på de legemidlene som det

gis ut resept til og som brukes til behandling mot endoparasitter på norske dyreklinikker. Felleskatalogen ble brukt som kilde for de aktuelle preparatene. Eksklusjonskriteriene er vist i Tabell 2.

**Tabell 2.** Søkeord for litteratursøket, samt inklusjons- og eksklusjonskriterier.

Engelske søkeord	Anthelmintic*, Anthelmintic resistance, Canine*, Dog*, Endoparasite*, <i>Echinococcus multilocularis</i> , Levamisole, Lifecycle, Parasite*, Resistance, Roundworm*, Ruminant*, Tapeworm*, <i>Taenia hydatigena</i> , <i>Toxocara canis</i> , Treatment*, Treatment of
Norske søkeord	Anthelmintika, Anthelmintikaresistens, Behandling, Behandlingsregime, Bendelorm, Cestoder, <i>Echinococcus multilocularis</i> , Endoparasitter, EU-regelverk, Fecesflotasjon, Felleskatalogen, Hunder, Larvestadier, Livssyklus, Mattilsynet, Nematoder, Ormekur, Parasitter, Parasittisme, PCR, Påvisning, Reiseregler, Resistens, Rundorm, Salgstall, SnapTest, Spolorm, Terapianbefalinger, <i>Toxocara canis</i>
Inklusjonskriterier	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Endoparasitter - fokus på <i>Toxocara canis</i> og <i>Echinococcus multilocularis</i>.</li> <li>- Behandling av endoparasitter hos hund eller andre norske husdyr</li> <li>- Behandling med et av følgende virkestoff:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Milbemycinoksim</li> <li>b) Prazikvantel</li> <li>c) Selamektin</li> <li>d) Ivermektin</li> <li>e) Fenbendazol</li> <li>f) Pyrantel (Pyrantelembonat)</li> <li>g) Emodepsid</li> <li>h) Levamisol</li> </ol> </li> </ul>
Eksklusjonskriterier	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Behandling av ektoparasitter</li> <li>- Annen form for medikamentresistens</li> <li>- Parasittbehandling hos urelaterte dyrearter som amfibier, fugler eller reptiler</li> </ul>

## Salgstall

Salgstall for anthelmintika til hund i Norge i perioden 2009-2019 ble innhentet fra Folkehelseinstituttet (FHI), og er grossistbasert legemiddelstatistikk. Salgstall ble hentet inn etter henvisning fra Marit Bangen ved veterinærmedisinsk legemiddelinformasjonscenter (Vetlis). Det ble innhentet salgstall for preparatene Droncit vet., Milbemax vet., Milbemax vet. tyggetabletter, Banminth vet. og Panacur vet. for de formuleringene og styrkene som er markedsført til hund. Det var også et ønske å fokusere på en periode på 10 år da dette ga en bedre oversikt, og derfor ble perioden 2009-2019 valgt. Informasjonen som ble innhentet ble brukt til å se på sammenhenger og kontraster mellom terapianbefalinger, klinikkens behandlingsregime og nasjonale salgstall.

For å få en bedre oversikt, samt etter oppfordring fra FHI, ble preparatene kategorisert etter kurdose per år, fremfor forpakninger solgt per år (Vedlegg 1). Det ble brukt samme definisjon på “en kurdose” som Bangen (2018):

Salget er angitt i enheter som tilsvarer en «gjennomsnittlig kurdose» for hund eller katt, tilsvarende én behandling med det aktuelle preparatet. Dette betyr i praksis at en liten -pakning av et legemiddel regnes som en kurdose, mens en multipakning eller større pakning regnes som flere kurdoser (Bangen, 2018).

Dette betyr at for eksempel Droncit vet. som ble solgt i to pakningsstørrelser fra 2011, en på 2 tabletter av 50 mg per pakke og en på 20 tabletter av 50 mg per pakke, regnes om til at for hver pakke med 20 tabletter har 10 kurdoser blitt solgt. Gruppen bestemte at begge pakningene med Panacur vet. ble regnet som én kurdose, ettersom de er beregnet til forskjellig størrelser på hunder. Hver tubestørrelse av Banminth vet. ble satt som én kurdose, og fem-pakningen med 24 g Banminth vet. ble regnet som fem kurdoser. Figur 6 viser hvordan salget har forandret seg ut ifra det anslåtte antallet kurdoser som er solgt til forbrukere gjennom apoteker i Norge.

Milbemax vet. og Milbemax vet. tyggetabletter ble beholdt som to separate kategorier da disse to preparatene er såpass forskjellige.

## Spørreundersøkelse

Det ble utformet en spørreundersøkelse gjennom Google Docs for å få et innblikk i behandlingsregimene på norske dyreklinikker med hensyn til bruken av anthelmintika på hund.

Målet var å få svar fra klinikker som lå godt spredt over hele Norge. På denne måten ville resultatet bli et generelt bilde av behandlingsregimet i landet. For å velge de klinikkene som skulle delta på spørreundersøkelsen ble det først sett etter de større byene i Norge og klinikker som lå i nærheten av disse. Klinikker ble deretter tilfeldig valgt.

Undersøkelsen ble sendt til 20 smådyrklirikker og det ble satt som et mål at minst halvparten av de spurte klinikkene måtte svare på undersøkelsen. Da det i begynnelsen var litt for få (dvs. under halvparten) av klinikkene som svarte på spørreundersøkelsen, ble en ekstra dyreklinikk kontaktet.

Dyreklinikkene ble kontaktet gjennom mail (Vedlegg 2), hvor spørreundersøkelsen (Vedlegg 3) ble vedlagt som en link. Gruppen satt seg en tidsfrist på en uke for besvarelse, og ringte de klinikkene som ikke hadde svart innen fristen. Klinikker som ble ringt etter en uke ble oppfordret til å svare på undersøkelsen. Noen klinikker svarte etter telefonsamtalen, mens andre ikke svarte. De ble ikke ringt igjen. Det var kun mulig å svare på undersøkelsen elektronisk gjennom å følge linken som ble vedlagt i mailen.

Spørreundersøkelsen bestod av 14 spørsmål om klinikkens anthelmintika-bruk. I tillegg ønsket gruppen at klinikkene navnga seg for å holde orden på hvem som hadde svart på undersøkelsen, og gi oss forståelse for hvorfor enkelte klinikker hadde svart slik de gjorde med tanke på deres geografiske beliggenhet. Svarene ble anonymisert for å ivareta taushetsplikt, samt at identifisering av klinikkene ikke hadde noe å si for resultatene.

## Spørsmål om regelverket og anbefalinger

Det ble opprettet kontakt med Mattilsynet gjennom et skjema på deres nettside. Via skjemaet ble det stilt følgende spørsmål:

- 1) Hvorfor er det ikke påbudt å ta kontrollprøver av dyr som har hatt en parasittinfeksjon med tanke på utviklingen av resistens?
- 2) Har dere tilgang på noen artikler hvor det står skrevet om dette med at det ikke tas kontrollprøver etter endt parasittkur?

Det ble også tatt kontakt med ledelsen i AniCura og Evidensia, som er to av de største dyreklinikk kjedene i Norge. Via e-post ble det stilt følgende spørsmål:



- a) Er det et krav, i deres generelle regelverk overfor deres klinikker, at hunder behandlet for en parasittinfeksjon skal ta kontrollprøver for å forsikre om at alle parasitter er eliminert? Begrunn gjerne svaret deres.
- b) Hvis nei - er dette noe dere har tenkt burde vært en del av regelverket?
- c) Er dere godt opplyste om farene for utvikling av resistente endoparasitter ved ufullstendig behandling av parasittinfeksjoner?

# Resultater

## Litteratursøk

Tabell 3 viser de vitenskapelige artiklene som ble brukt som referanser i bacheloroppgaven, samt artiklenes studiedesign, hvilke arter og parasitter som ble studert, om de er fagfellevurdert og om de omhandler AR utvikling.

**Tabell 3.** Oversikt over de ulike studiene, samt. klassifisering av disse.

Referanse	Studiedesign	Art studert	Fagfellevurdert	Parasitter studert	AR utvikling?
Asgeirsson et al. (2020)	Kohortstudie	Menneske (hund og rev er nevnt)	Ja	<i>Echinococcus multilocularis</i>	Nei
Brunetti et al. (2010)	Litteraturstudie	Menneske	Ja	<i>Echinococcus granulosus</i> , <i>Echinococcus multilocularis</i>	Nei
Bourguinat et al. (2011)	Feltstudie	Hund	Ja	<i>Dirofilaria immitis</i> .	Ja
Coles et al. (2006)	Litteraturstudie	Primært husdyr, nevner også hest, gris, hund og katt	Ja	Diverse endoparasitter er nevnt	Ja
Furtado et al. (2016)	Litteraturstudie	Husdyr, primært småfe og storfe	Ja	Diverse endoparasitter er nevnt	Ja
Harder et al. (2003)	Feltstudie	Husdyr, primært sau, ku og hest (men gris er nevnt)	Ja	Nematoder hos produksjonsdyr	Ja
Jackson et al. (2012)	Litteraturstudie	Småfe	Ja	<i>Haemonchus contortus</i> , <i>Trichostrongylus</i>	Ja

				<i>arter, Teladorsagia circumcincta Fasciola hepatica, Nematodirus arter</i>	
Jesuddos Chelladurai (2018)	Feltstudie	Hund	Ja	<i>Dipylidium caninum</i>	Ja
Kaplan (2004)	Litteraturstudie	Primært husdyr men nevner hund og mennesker	Ja	Diverse endoparasitter er nevnt	Ja
Kitchen et al. (2019)	Feltstudie	Hund	Ja	<i>Ancylostoma caninum</i>	Ja
McKellar & Jackson (2004)	Randomisert kontrollert studie	Husdyr, primært småfe og storfe (hest og menneske er nevnt)	Ja	Diverse endoparasitter er nevnt	Ja
Nijsse et al. (2016)	Feltstudie	Hund	Ja	<i>Toxocara canis</i>	Nei
Sangster (2001)	Litteraturstudie	Diverse dyrearter er nevnt	Ja	Diverse parasitter er nevnt	Ja
Scare et al. (2020)	Feltstudie og datasimulering	Hest	Ja	<i>Cyathostomin</i>	Ja
Shalaby (2013)	Litteraturstudie	Husdyr, primært produksjonsdyr/ gårdsdyr inkludert hest	Ja	Diverse endoparasitter er nevnt, men det er lagt mest vekt på parasitten <i>Haemonchus contortus</i>	Ja
Silvestre & Humbert (2002)	Feltstudie	Sau og geit	Ja	<i>Haemonchus contortus, Teladorsagia circumcincta, Trichostrongylus colubriformis</i>	Ja

Wahlström, Comin et al. (2016)	Eksperimentell studie	Menneske, gnagere og rev er nevnt, men ikke i fokus	Ja	<i>Echinococcus multilocularis</i>	Nei
--------------------------------	-----------------------	---	----	------------------------------------	-----

De resterende referansene som ble brukt i bacheloroppgaven er listet opp i Tabell 4. Dette er referanser som internettsider, leksikonartikler, lærebøker, kompendier etc. Referansene er sortert etter forfatter med årstall, tittel, referansetype og bruk av referanse.

**Tabell 4.** Referansene som ikke faller under kategorien vitenskapelig artikkel.

Referanse(r)	Tittel	Referansetype	Bruk av referanse
Ackerman (2016)	Aspinall's Complete Textbook of Veterinary Nursing, 3rd Edition	Lærebok	Livssyklusen til <i>Toxocara canis</i>
Animalia (2012)	Bærekraftig håndtering av rundorm hos sau – Kontroll og forebygging av anthelmintikaresistens	Elektronisk artikkel	Informasjon om resistensutvikling i rundorm hos sau
Bangen (2018)	Salg av anthelmintika til hund og katt i Norge i perioden 2004-2016	Elektronisk artikkel	Salgstall for anthelmintika i perioden 2004-2016 til hund og katt
Domke et al. (2013)	Behandling mot rundorm hos sau om høsten og vinteren	Elektronisk artikkel	Definisjoner av hypobiose og refugie
Drugbank (2020)	Levamisole	Leksikonartikkel	Fakta om virkestoffet levamisol
ESCCAP (2017)	Worm Control in Dogs and Cats	Leksikonartikkel	Oversikt over områder hvor <i>Echinococcus multilocularis</i> er påvist
Felleskatalogen (2012)	Drontal comp. vet + Drontal comp. forte vet.	Leksikonartikler	Informasjon om diverse preparater
Felleskatalogen (2013)	Welpan vet.	Leksikonartikler	Informasjon om diverse preparater

Felleskatalogen (2014)	Pakningsvedlegg til Banminth	Leksikonartikler	Informasjon om diverse preparater
Felleskatalogen (2016)	Pakningsvedlegg Welpan	Leksikonartikler	Informasjon om diverse preparater
Felleskatalogen (2017)	Droncit vet. (a)	Leksikonartikler	Informasjon om diverse preparater
	Drontal vet. (b)		
Felleskatalogen (2018)	Banminth vet. (a)	Leksikonartikkel	Informasjon om diverse preparater
	Pakningsvedlegg Panacur (b)		
	Profender (c)		
Felleskatalogen (2019)	ATC-register QP52A (a)	Leksikonartikler	Informasjon om diverse preparater
	ATC-register QP54A (b)		
	Ivermax (c)		
	Milbemax vet. (d)		
	Panacur vet. (e)		
	Preparater på godkjenningsfritak (f)		
	Stronghold (g)		

Folkehelseinstituttet (2010)	Ekinokkose – veileder for helsepersonell	Nettside	Informasjon om og veileder til behandling av ekinokkose
Forskrift om omsetning mv. av visse reseptfrie legemidler utenom apotek	Forskrift om omsetning mv. av visse reseptfrie legemidler utenom apotek	Nettside	Lovdata
Gjerde (2011)	Generell parasittologi (a)	Kompendium	Informasjon om parasitter hos hund, rev og katt + generell parasittologi
	Parasitter hos hund, rev og katt (b)		
Grossistbasert legemiddelstatistikk og Folkehelseinstituttet (2020)	Salgstall i perioden 2009-2019	Statistikk/internettside	Salgstall for anthelmintika
Heggelund (2020)	Spørsmål angående regelverket for parasittbehandling	Personlig kommunikasjon	Spørsmål til Evidensia
Jørgensen et al. (2019)	The Norwegian Zoonoses Report 2018	Rapport	Informasjon om zoonoser i Norge
Läkemedelsverket (2014)	Ekto- och endoparasiter hos hund och katt - behandlingsrekommendation	Internettside	Behandlingsanbefaling i Sverige
Mattilsynet (2013)	1 av 4 følger ikke regelverket for reise med kjæledyr (a)	Internettider	Informasjon om reiseregler ift. til

	Alle hunder som kommer til Norge skal være behandlet mot revens dvergbendelorm (b)		behandling mot <i>E. multilocularis</i>
	Veileder: Slik reiser du med husdyret ditt/Huskeliste (c)		
Mattilsynet (2018)	Hva gjelder på landegrensen når jeg reiser med kjæledyr	Internettside	Informasjon om reiseregler
Mattilsynet (2020)	Det midlertidig lov å behandle hunder mot revens dvergbendelorm straks etter ankomst til Norge	Internettside	Reiseregler ift. COVID-19
Mehlhorn (2016)	Animal Parasites, Diagnosis, Treatment, Prevention	Lærebok (tilgjengelig på internett)	Sykdomsforløpet til <i>Echinococcus multilocularis</i>
Nematoda (u.å.)	Life cycle	Internettside	Livssyklus til nematoder
Norbrook (u.å.)	Levacide Pour-On	Internettside	Fakta om virkestoffet levamisol
Norsk legemiddelhåndbok (2016)	L1.6 Anthelmintika	Leksikonartikkel	Klassifisering av anthelmintika og endektocider
NSD (2019)	Register over vitenskapelige publiseringskanaler	Internettside	Publiseringskanal brukt til å sjekke validitet på vitenskapelige artikler

Rygg (2020)	Spørsmål angående regelverket for parasittbehandling	Personlig kommunikasjon	Spørsmål til AniCura
Statens legemiddelverk (2001)	Terapianbefaling (antiparasittær behandling av hund, katt og hest)	Rapport	Terapianbefaling: Informasjon om parasitter hos hund, katt og hest, sykdomsforløp, diagnostisering og behandling
Statens legemiddelverk (2010)	Endoparasittbehandling av hund og katt	Rapport	Terapianbefaling: Informasjon om parasitter hos hund og katt, sykdomsforløp, diagnostisering og behandling
Statens legemiddelverk (2016)	Medisiner til hund og katt mot innvollsorm krever resept	Nettside	Informasjon om medikamentutskrivning til hund og katt
Taylor, M. A., Coop, R. L. & L., W. R. (2015)	Veterinary Parasitology, 4th edition	Lærebok	Fakta om virkestoffet levamisol
Veterinærinstituttet (2012)	Gastrointestinale nematoder hos hest. Anthelmintikaresistens og kartlegging av kontrolltiltak mot parasittinfeksjoner (PARHEST)	Internettside	Informasjon om resistensutvikling hos gastrointestinale nematoder hos hest
Veterinærinstituttet (2018)	Import av hunder utgjør en smitterisiko	Internettside	Informasjon om import av hunder
Veterinærinstituttet (2019)	Revens dvergbendemark (a)	Internettside	Informasjon om <i>Echinococcus multilocularis</i>



	Spørsmål og svar om fransk hjerteorm ( <i>Angiostrongylus vasorum</i> ) (b)		
Vetlis (2017)	Salg av anthelmintika til hund og katt i Norge	Internettside	Evaluering av avvikling av unntak for reseptplikt for småpakninger og av revidert terapianbefaling

## Utviklingen av anthelmintikaresistens

Hastigheten AR utvikles i, påvirkes av mange faktorer (Shalaby, 2013) som: refugiepopulasjonen, immunitet, behandlingsstrategi, genetiske faktorer og ikke-medikamentelle tiltak som gruppa vil ta for seg videre i oppgaven sammen med risikoen knyttet til AR og metoder for påvisning av AR.

### Risikofaktorer knyttet til resistensutvikling

Det finnes få alternativer til behandling av helminter som ikke er anthelmintika. Derfor er det svært viktig å finne alternative ikke-medikamentelle behandlinger mot helminter slik at man kan fortsette å benytte oss av de anthelmintikaene på markedet så lenge som mulig. For arter som gresser er det flere tiltak som benyttes i hele verden i dag for å hindre spredningen og infeksjonsraten av helminter (Kaplan, 2004).

Når en helmint populasjon er blitt resistent utsetter dette de andre vertene for en større risiko å utvikle sykdom som følge av parasittinfeksjoner fordi en eventuell behandling kan ha dårlig effekt. Hvis et hundeoppdrett benytter det samme anthelmintikumet ved hver behandling av tisper og valper er risikoen for at en av tispene har en resistent helmint populasjon stor.

Valpene til denne tispas vil da mest sannsynlig også smittes av den resistente populasjonen og vil da kunne spre den resistente helmint populasjonen videre til andre miljøer (Nijssse et al., 2016).

Veterinærmedisin og humanmedisin bruker de samme anthelmintika. Anthelmintikaresistens mot en gruppe anthelmintika forårsaker at for eksempel en benzimidazol-resistent parasitt ikke kan bli behandlet med noe preparat i benzimidazol-gruppen, uavhengig av hvilket preparat som velges. Dersom utstrakt bruk av anthelmintika mot zoonotiske parasitter fører til

resistens, vil dette også skape problemer for behandling av mennesker med disse parasittene (Kaplan, 2004). Med å ta utgangspunkt i at cestoder utvikler resistens relativt likt som nematoder, spesielt med tanke på selektering av resistente gener, er det ekstra viktig, med tanke på *E. multilocularis*, å behandle på en måte som ikke fremmer AR. I 2010 ga Brunetti et al. ut en studie som tok for seg anbefalt behandling av alveolar ekinokokkose (AE), en lidelse som kan forekomme etter smitte av *E. Multilocularis*, hvor parasitten danner svulstlignende områder i vertens vev. Det viktigste med behandling er tidlig diagnose slik at man kan fjerne AE før de sprer seg eller blir for store. Alle som blir diagnostisert med AE bør behandles med albendazole hver dag i minimum 2 år, ingen andre kjente anthelmintika har like god effekt (Brunetti et al., 2010).

### **Metoder for påvisning av resistens**

Det finnes flere måter å teste helminthpopulasjoner for anthelmintika resistens, men ingen av de er både kost- og tidseffektive og gir sikre svar. Den mest vanlige metoden i felt er å fortsette å ta prøver av behandlede dyr og gjøre en eggreduksjonstest (fecal egg count reduction test, FECRT), som viser om det er færre egg i avføringen etter behandling. Ved en reduksjon på under 95% regnes populasjonen som resistent. Ved bruk av FECRT kan man teste en nematodepopulasjon for resistens mot alle de kjente anthelmintika gruppene så fremt man har nok dyr å utføre testen på. En annen test er Egg klekkings test som er tidkrevende og vanskelig å gjennomføre og kun kan teste benzimidazol resistens frem til mer forskning gjøres (Coles et al., 2006). Egg klekkings tester er sjeldent utført i Norge og er ikke tilbudt som rutinediagnostikk (Animalia, 2012). Flere molekylære tester har også blitt utviklet, men de kan foreløpig kun brukes til å teste for resistens av benzimidazoler. De fleste bygger på polymerasekjedereaksjon (PCR) og kan oppdage resistens selv når kun 1% av populasjonen er resistente. Det er også noen tester som bruker DNA-sekvensering som kan teste mange egg og parasitter for flere av de kjente genene for resistens uten bruk av forskjellig polymerase for hvert gen (Coles et al., 2006). Disse testene er i følge Coles et al. (2006) kun sikre i bruk av testing av nematoder. Det er ingen validerte tester eller enighet om FECRT vurdering for cestoder eller leverikter, samt ingen molekylære tester som kan brukes til å teste for resistens hos disse artene.

### **Genetiske faktorer**

Flere studier har sett på hvordan anthelmintikaresistens utvikles. Et av de mer bekymringsverdige funnene er at mange helminter har gener som koder resistens mot flere av anthelmintika på markedet i dag (Silvestre & Humbert, 2002; Kaplan, 2004). Konklusjonen til

Silvestre & Humbert var at benzimidazol-resistente gener fantes hos de forskjellige helmintartene allerede før første gang anthelmintika ble brukt (Silvestre & Humbert, 2002). Kitchen et al. (2019) kom også frem til at hakeormer også selektivt kan utvikle disse genene, men fant også genetiske forskjeller som koder for resistens mot ivermektin.

For å ha kontroll på parasittene anser man medikamenter som er en viktig komponent. Dermed er parasittenes følsomhet overfor ulike medikamenter en ressurs som det er viktig å bevare. I mange tilfeller har følsomheten overfor noen medikamenter i noen parasitter blitt tapt for alltid, i form av resistens. Dette gjør at det er enda mer kritisk å bevare den mottakeligheten som er igjen. Løsninger til dette problemet vil være å utvikle nye medisiner, som både vanskelig å gjennomføre, og som forekommer sjeldent. Men når nye medikamenter da kommer på markedet er det spesielt viktig å anvende de på korrekt måte for å beholde følsomheten ovenfor disse stoffene. Resistenshåndtering er dermed en balansegang mellom å opprettholde parasittenes følsomhet for medikamentene og kontrollere parasittinfeksjon (Sangster, 2001).

## **Behandling**

I følge Furtado et al. (2016) er behandling av produksjonsdyr ofte basert på estimert vekt eller gjennomsnittlig vekt i populasjonen, som i mange tilfeller fører til over- eller underdoseringer. I følge Animalia (2012) bør man aldri estimere vekten før behandling men veie hvert individ. Eventuelt kan man regne ut doseringen etter det tyngste individet i en gruppe for å hindre underdosering, da bør man også tenke over hvem som grupperes sammen, for eksempel kan søyer, kalver og okser være forskjellige grupper og dosen beregnes ut fra den tyngste i hver gruppe. En helmintpopulasjon som er delvis resistente mot et anthelmintikum og blir behandlet med for lav dose vil kunne fremme genene som gir AR. Den neste generasjonen av helminter vil dermed ha høyere forekomst av resistens enn den forrige. Dette er en av grunnene til at korrekt dose er viktig uansett art som behandles (Furtado et al., 2016).

Hyppig behandling kan også føre til problemer; forskning viser at utbredt profylaktisk behandling har vært med på å selektivt drive frem AR i helminter (Kitchen et al., 2019; Shalaby, 2013; Silvestre & Humbert, 2002). Datamodelleringer indikerer at utviklingen av resistens kan utsettes ved kun å behandle de med symptomer. Ved å behandle på denne måten vil man kunne bevare deler av helmintpopulasjonen som ikke er resistent i lengre tid (Scare et al., 2020; Shalaby, 2013).

Når man behandler er det altså svært viktig at man sikrer korrekt dosering, men det er ikke bare vekten som spiller inn på om dosen stemmer. Det er også viktig å påse at

doseringsprøyten (ved bruk av dette) fungerer som den skal og gir riktig dose, at dyret får i seg hele dosen og at preparatet ikke har gått ut på dato eller har blitt oppbevart feil for å sikre at det fortsatt har effekt (Animalia, 2012).

## **Immunitet**

Noen arter som for eksempel sauer eller kyr har utviklet seg slik at de raskt får et effektivt immunsystem mot gastrointestinale nematoder som er med på å hindre infeksjon på grunn av disse. Geiter har derimot en dårligere utvikling av immunitet. Derfor har de ofte tilbakevendende infeksjoner som fører til hyppigere behandling som kan være med på å drive frem seleksjon på resistente nematoder (Jackson et al., 2012). I følge Nijssse et al. (2016) utvikler de fleste hunder en immunitet mot nematoders vandrings gjennom lungene etter 6 måneders alder. Etter dette er det derfor mindre forekomst av infeksjon på grunn av gastrointestinale nematoder. Noen hunder kan fortsatt få en somatisk vandrings ut i vevet. Likevel er det hunder som får patente infeksjoner etter 6 måneders alder. Dette kan være fordi de ikke har et godt nok immunforsvar eller at immunforsvaret er midlertidig svekket på grunn av andre årsaker som endokrine problemer, immunsykdommer eller stress (Nijssse et al., 2016).

## **Refugia**

Parasitter i refugia er en stor del av genbassenget til populasjonen. I produksjonsdyrpraksis kan man ved å ikke behandle alle individer samtidig og å ikke behandle for ofte, beholde størst mulig genbasseng (Shalaby, 2013). I hundepopulasjonen er prinsippet om refugia vanskeligere, som vi tar opp mer i diskusjonen.

## **Forekomst av anthelmintikaresistens i norsk hundepopulasjon**

Vi fant ingen studier som beskriver AR i den norske hundepopulasjonen. Dette betyr ikke at AR ikke forekommer eller kan forekomme i Norge men at det per dags dato, så langt gruppa bekjent, ikke finnes studier som kan bekrefte eller avkrefte dette.

Derimot er det flere studier som bekrefter at AR er et problem i verdens hundepopulasjon og at det er på fremmarsj. Kitchen et al. (2019) har så langt gruppa er kjent bekreftet den første grenen av multiresistente *Ancylostoma caninum*. Disse hakeormene er resistent mot

benzimidazoler og ivermectin som utgjør de viktigste anthelmintika gruppene vi har i behandling mot hakeorm infeksjon. Jesudoss Chelladurai et al. (2018) påviste en praziquantel-resistent gren av *Dipylidium caninum* i USA, *D. caninum* er en cestode og frem til dette funnet, var det hovedsakelig kun sett på AR blant nematoder. Denne studien bekrefter at cestoder også utvikler AR men det må fortsatt mer forskning til for å få den samme kunnskapen som den kunnskapen vi har om AR blant nematoder. I følge Bourguinat et al. (2011) er også en gren av *Dirofilaria immitis* i USA mest sannsynlig resistent mot makrosykliske laktoner, men også de ønsker mer forskning på feltet og spesielt på denne hjerteormen for å påvise AR og dens omfang i verden, samt hvordan resistens utvikles mot denne gruppen anthelmintika.

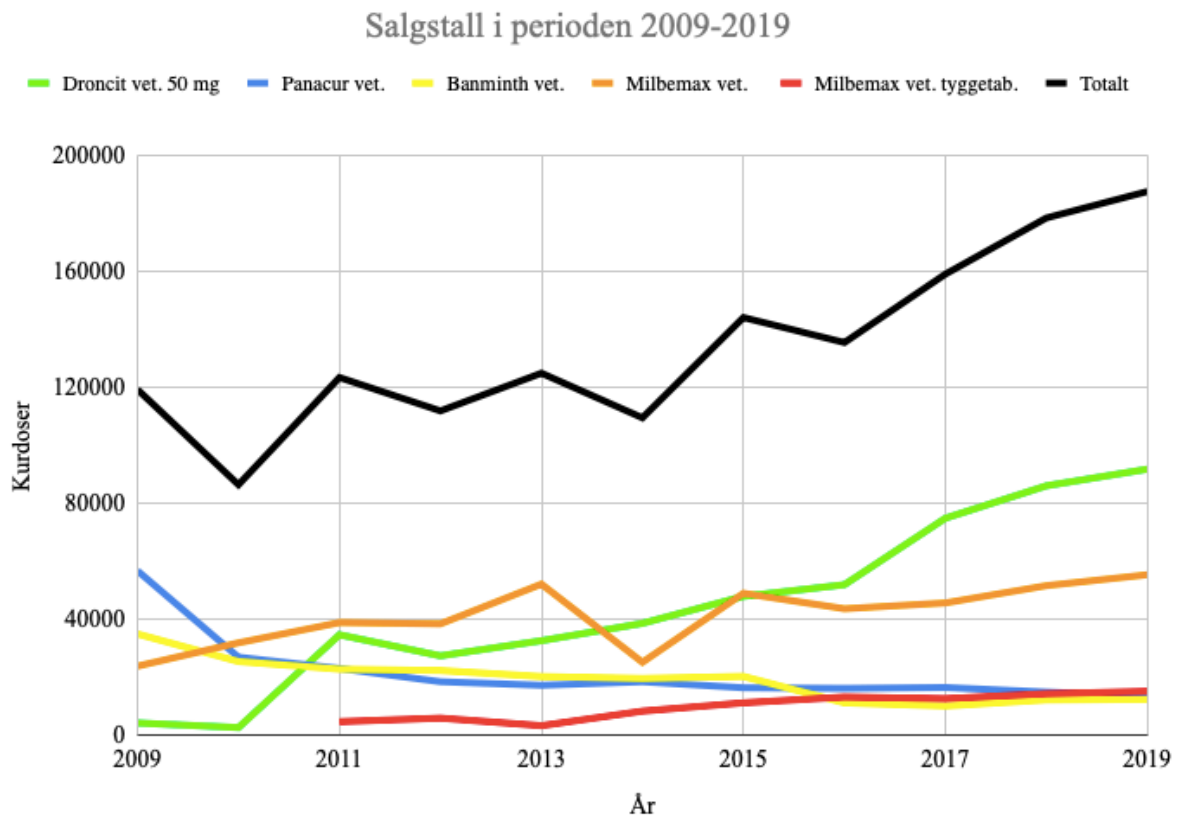
## Salgstall

Det ble innhentet salgstall for preparatene Droncit vet., Panacur vet., Banminth vet., Milbemax vet. og Milbemax vet. tyggetabletter, og statistikken var delt inn etter diverse styrker, form og pakningsstørrelser (Tabell 5).

**Tabell 5.** Utvalget av preparater som brukes/det skrives ut resept til på norske dyreklinikker til hund, samt preparatens styrke, form og pakningsstørrelse.

PREPARAT	STYRKE	FORM	PAKNINGSSTØRRELSE
<b>DRONCIT VET.</b>	50 mg	Tabletter	2, 20
<b>PANACUR VET.</b>	250 mg, 500 mg	Tabletter	10 (250 mg), 20 (500 mg)
<b>BANMINTH VET.</b>	2,2%	Oralpasta	10 g, 16 g, 24 g, 5x24 g
<b>MILBEMAX VET.</b>	2,5/25 mg valp, 12,5/125 mg hund	Tabletter	2 (valp og hund), 50 (valp og hund)
	2,5/25 mg valp, 12,5/125 mg hund	Tyggetabletter	2 (valp og hund), 48 (valp og hund)

Figur 6 viser utviklingen i salg av anthelmintika til hund i perioden 2009 – 2019. Ut ifra de salgstallene som har blitt innhentet kan man se at salget av anthelmintika til hund har økt relativt mye gjennom årene, og det høyeste salget av anthelmintika siden 2009 var i 2019. Figur 6 viser at det er trender i hvilke av de 5 aktuelle preparatene som blir mest brukt (Grossistbasert legemiddelstatistikk fra Folkehelseinstituttet, 2020).



**Figur 6.** Salg anthelmintika markedsført til hund i perioden 2009-2019, angitt i beregnede kurdozer (Grossistbasert legemiddelstatistikk fra Folkehelseinstituttet, 2020).

## Spørreundersøkelse



**Figur 7.** En geografisk oversikt over hvilke klinikker som ble tilsendt spørreundersøkelsen (til venstre) og over hvilke klinikker som besvarte spørreundersøkelsen (til høyre).

Av de 21 klinikkene som ble tilsendt spørreundersøkelsen, svarte 12 klinikker elektronisk. De geografiske beliggenhetene til klinikkene er vist i Figur 7. Det kom inn 18 svar på undersøkelsen fra 12 forskjellige klinikker. Der det var flere svar fra samme klinikk, ble kun det første svaret som var registrert inkludert i resultatene. Der ikke annet er angitt er svar fra 12 klinikker inkludert i resultatene. De klinikkene som svarte var gjennomgående litt større klinikker.

### **Spørsmål 1: *Hvilke preparater anbefales/benyttes ved deres klinikk som behandling mot Echinococcus multilocularis (revens dvergbendelorm) i forbindelse med utenlandsopphold? (Flere svaralternativer kan velges)***

På spørsmål 1 kunne flere svaralternativer velges. Resultatene viser at Milbemax vet. samt Droncit vet. er to av de mest brukte preparatene for behandling mot *E. multilocularis* (Tabell 6). Ut fra undersøkelsen bruker 42% av klinikkene Droncit vet., mens 83% bruker Milbemax vet. Ingen oppgir at de bruker Drontal vet. eller Panacur vet.,

**Tabell 6.** Oversikt over hvilke preparater som benyttes som behandling mot *Echinococcus multilocularis* i forbindelse med utenlandsopphold.

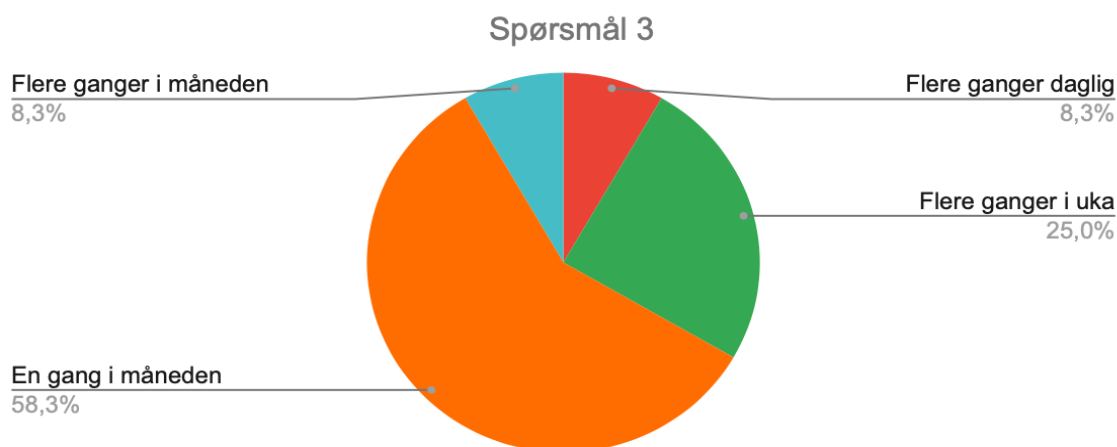
Preparatnavn	Andel som benytter preparatet	% av klinikkene som benytter preparatet
Milbemax vet.	5/12	42%
Droncit vet.	10/12	83%
Drontal vet.	0/12	0%
Panacur vet.	0/12	0%
Andre *	0/12	0%

**Spørsmål 2: \*Hva slags andre preparater benyttes ved deres klinikk?**

Ingen av klinikkene valgte svaralternativet “Andre\*” på spørsmål 1. Men flere anga likevel hva slags andre preparater de benyttet som ikke var svaralternativ i Spørsmål 1. Her svarte klinikkene at de i tillegg bruker preparater som Banminth vet. oralpasta ved ormekur til valp og Welpan vet. mikstur ved rutinemessig behandling til valper.

**Spørsmål 3: Hvor ofte skriver dere ut resepter til, eller behandler andre innvollsparasitter enn *Echinococcus multilocularis*?**

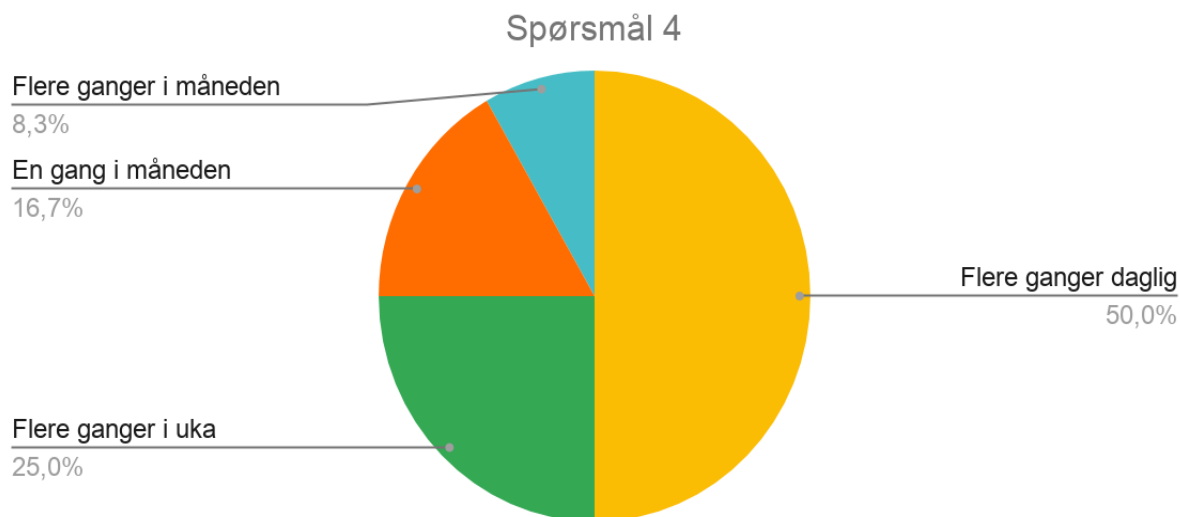
Når klinikkene ble spurt om hvor ofte de skriver ut resepter, eller behandler for innvollsparasitter var det stor variasjon i svarene. Rundt 59% av klinikkene skriver i gjennomsnitt ut resept eller behandler for innvollsorm en gang i måneden, mens 25% skriver ut flere ganger i uken (Figur 8). En klinikk sendte mail etter besvarelse av undersøkelsen om at de kun behandler ved positiv test for innvollsparasitter.

**Figur 8.** En oversikt over hvor ofte klinikkene skriver ut resepter til eller behandler andre innvollsparasitter enn *Echinococcus multilocularis* i året. (N=12).



**Spørsmål 4: Hvor ofte skriver dere ut resepter eller behandler mot *Echinococcus multilocularis*?**

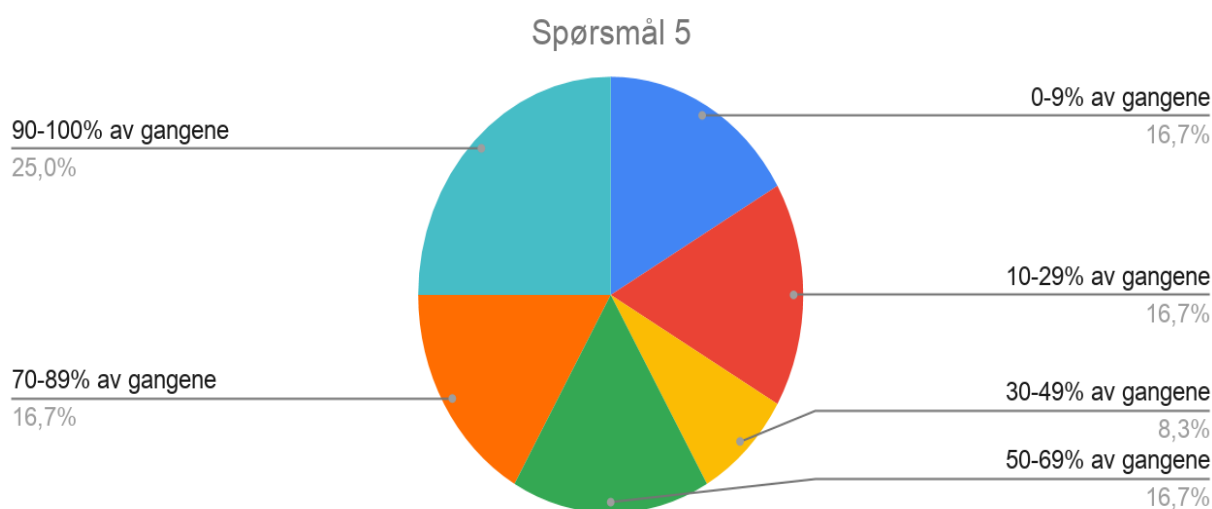
På spørsmål 4 svarte 50% av klinikkene at de behandler eller skriver ut resepter mot *E. multilocularis* flere ganger daglig, mens 25% gjør det flere ganger i uken (Figur 9). 17% svarte at de kun gjør det en gang i måneden, mens 8% gjør det flere ganger i måneden.



**Figur 9.** En oversikt over hvor ofte det skrives ut resepter eller behandles mot *Echinococcus multilocularis* i året hos de ulike klinikkene

**Spørsmål 5: Hvor ofte blir det gjort prøvetaking for innvollparasitter? (NB: 10 % vil si ca. 1 prøvetaking per hver tiende resept)**

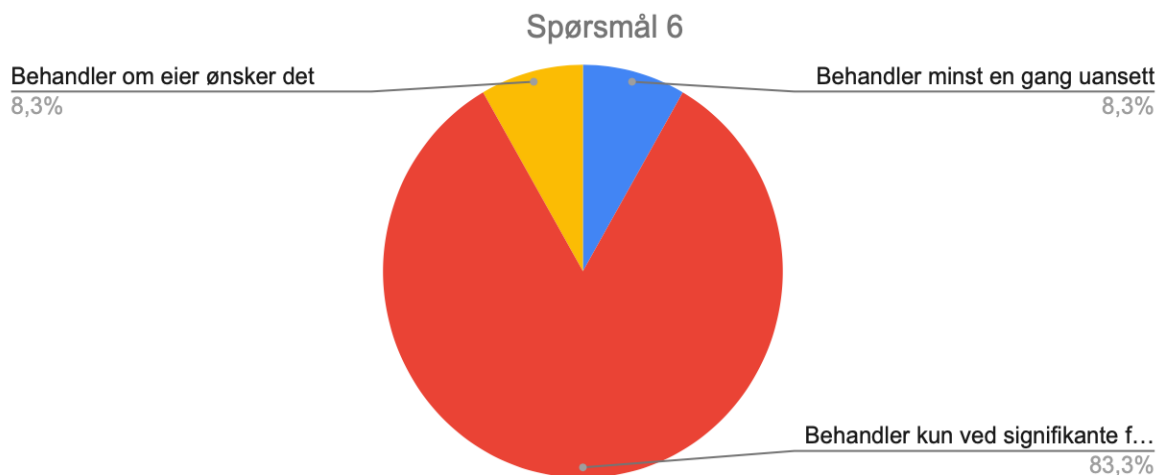
Spørsmål fem gjaldt prøvetaking for påvisning av innvollparasitter. Her var det store kontraster i svarene. Det vi ser er at 25% av klinikkene tar prøver 90-100% av gangene de behandler eller skriver ut resepter for innvollparasitter (Figur 10).



**Figur 10.** En oversikt over hvor ofte det tas prøver på klinikkene for påvisning av innvollparasitter.

**Spørsmål 6: Ved behandling av innvollparasitter, hvilken av påstandene passer deres klinikk best?**

Klinikkene ble gitt tre påstander om hva de gjør ved behandling av innvollparasitter. 1) Vi behandler minst 1 gang uansett, 2) Vi behandler kun ved signifikante funn (dvs. ved et betydelig antall parasitter/egg funnet) og 3) Vi behandler hvis eier ønsker dette. 84 % svarte at de kun behandler ved signifikante funn. 8% svarte at de behandlet hvis eier ønsket det, og 8% svarte at de behandlet minst 1 gang uansett (Figur 11).



**Figur 11.** Oversikt over hvilken påstand som passer best for klinikkens behandlingsmetode ved innvollparasitter.

**Spørsmål 7: Ved behandling mot innvollparasitter på klinikk, hvordan forsikrer dere dere at hunden får korrekt dose av medikamentet?**

Gruppen ønsket å vite hvordan de ulike klinikkene forsikrer seg at dyret får korrekt dose medikament hvis hunden behandles mot innvollparasitter på klinikken. Klinikkene fikk fire svaralternativer: 1) hunden veies på klinikken ved hvert besøk, 2) tidligere vekt oppført i journal kan brukes hvis den er ny (dvs. maks 1 mnd. gammel), 3) tidligere vekt oppført i journal kan brukes hvis den er relativt ny (dvs. 1 mnd. - 6 mnd. gammel) og 4) vekten anslås ved observasjon av dyret/ved hjelp av Body Condition Score. 11/12 klinikker svarte at de veier hunden på klinikken ved hvert besøk. Kun en klinikk svarte at de kunne bruke en tidligere vekt på dyret om vekta ikke var eldre enn en måned gammel.

**Spørsmål 8: Ved behandling på klinikken, hvem administrerer antiparasittmiddelet?**

Ved administrering av antiparasittmiddelet på klinikken var det ønskelig å vite hvem som utførte dette. Svaralternativene var dyrepleier/resepsjonist, eier, eller at det varierer fra hund

til hund. 50% svarte at det alltid var dyrepleieren/resepsjonisten, mens 50% sa at det kommer an på hunden som skal få medikamentet.

**Spørsmål 9: Ved behandling mot innvollparasitter, hvordan velger dere hvilket preparat som er passende?**

Ved spørsmål om hvilke preparater klinikkene velger til behandling mot innvollparasitter svarte 10 av 12 klinikker. De fikk fire svaralternativer: 1) vi velger et smalspektret preparat, 2) vi velger det preparatet som er lettest å administrere, 3) vi velger et bredspektret preparat for å forsikre at alle parasitter elimineres, 4) vi velger det preparatet med den pakningsstørrelsen som passer best (ift. antall tablett).

8/10 svarte at de velger et smalspektret preparat ved behandling, mens 2/10 klinikker velger det preparatet som er lettest å administrere.

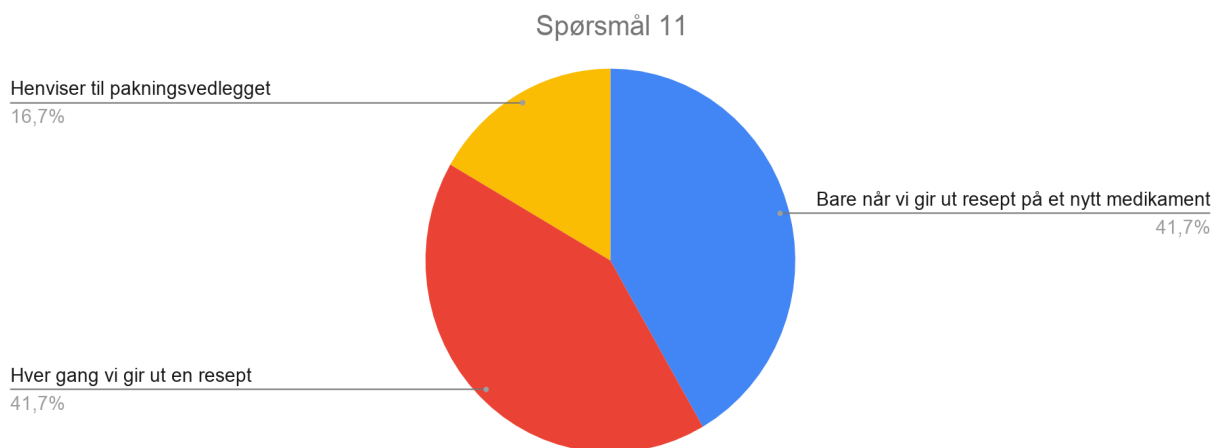
**Spørsmål 10: Skriver dere ut resepter/behandles hunder i deres klinikk mot innvollparasitter uten å komme inn til konsultasjon først?**

På spørsmål 10 fikk klinikkene fire svaralternativer: 1) Ja, 2) Nei, 3) Noen ganger. 4) Kun ved spesielle tilfeller som f. eks. tydelige symptomer, eller gjentakende parasittinfeksjoner.

84% av klinikkene svarte “Nei”, men 8% svarte “Av og til”, og 8% svarte “Kun ved spesielle tilfeller”.

**Spørsmål 11: Hvordan informerer dere eier om korrekt bruk av anthelmintika?**

På spørsmål 11 hadde klinikkene tre svaralternativer å velge mellom. Resultatet viser at 42% av klinikkene informerer om korrekt bruk av anthelmintika kun når de gir ut resept på et nytt medikament, og 42% informerer hver gang de gir ut en resept på anthelmintika generelt (Figur 12). 16% av klinikkene henviser kun til pakningsvedlegget av preparatet.



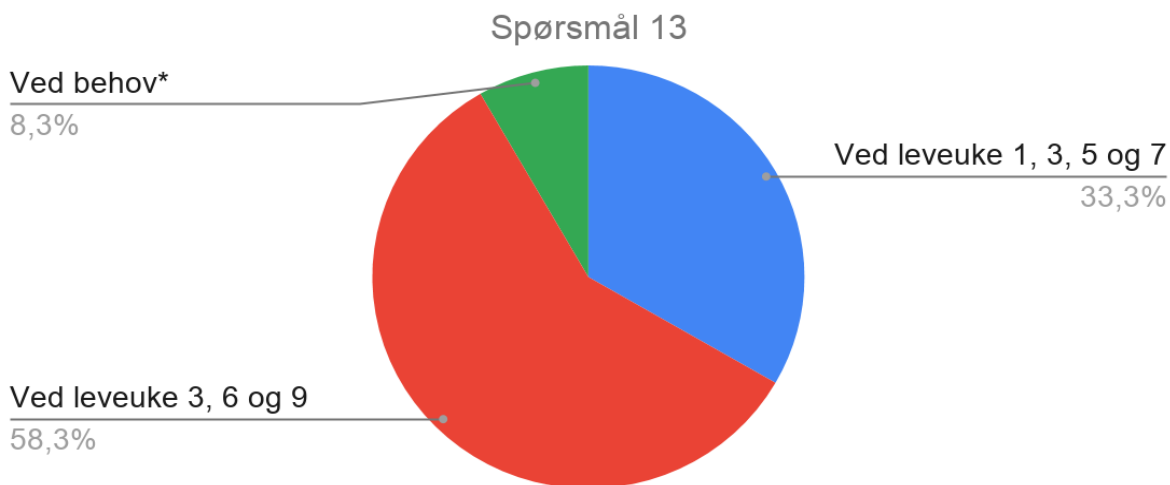
**Figur 12.** En oversikt over hvordan klinikkene informerer eiere om korrekt bruk av anthelmintika.

**Spørsmål 12: *Hvor ofte anbefaler dere behandling mot innvollparasitter hos voksne hunder?***

På spørsmål 12 om hvor ofte de anbefaler behandling mot innvollparasitter hos voksne hunder hadde klinikkene fire svaralternativer: 1) en gang i året, 2) oftere enn en gang året, 3) sjeldnere enn en gang i året, 4) kun ved behov\*. Alle klinikkene svarte at de kun behandler voksne hunder ved behov.

**Spørsmål 13: *Hvilken av følgende påstander passer best deres råd til eier?***

Klinikkene fikk fem ulike påstander om bruk av anthelmintika-bruk til valp: 1) “Valper skal ha anthelmintika ved leveuke 1, 3, 5 og 7”. 2) “Valper skal ha anthelmintika ved leveuke 3, 6 og 9”. 3) “Valper bør behandles med anthelmintika minst 1 gang”. 4) “Valper kan behandles med anthelmintika ved behov\*” og 5) “Valper bør ikke behandles med anthelmintika - kun voksne hunder er egnet for dette”. Over halvparten av klinikkene anbefalte anthelmintikabehandling hos valp ved leveuke 3, 6 og 9. 33% anbefalte det ved leveuke 1, 3, 5 og 7, mens kun en klinikk mente at valpene kunne behandles ved behov (Figur 13).



**Figur 13.** En oversikt over hvilke påstander som passer best til klinikkens rådgivning til eier

**Spørsmål 14: *\*Hvis dere kun anbefaler behandling mot innvollsorm hos hunder (voksne og valper) ved behov, hva definerer dere som "ved behov"?***

De klinikkene som svarte “Ved behov” på spørsmål 12 og 13 var nødt til å definere hva de mente med “ved behov” med egne ord. I tillegg har flere klinikker valgt å besvare dette spørsmålet. De ulike svarene er listet opp under.

### **Valper:**

- “Vi har rutinebehandling på valp, men behandler kun voksne hunder som skal reise til utlandet.”
- “Voksne hunder behandles ved påvist orm/egg i avføring, men valper behandles som anbefalt av produsent.”

### **Voksne hunder:**

- “Ved påvist orm/egg i avføring eller i oppkast.”
- “Ved positiv test for orm, men det kan gjøres unntak ved lungeorm da disse ofte ikke kan påvises uten bronchoskopi.”
- “Ved sykdom: etter påvisning. Ved reising: etter Mattilsynets regler. Profylakse på hund: helst etter påvisning i feces.”
- “Vi tar en avføringsprøve for å se etter spolormegg. Vi intervjuer eier om de fører med rått slakteavfall, om hunden spiser smågnagere eller råfisk mhp. sannsynlig smitte for bendelorm.”
- “Ved symptomer på mage/tarmsykdom og høyt inntak av vektor, samt ved utenlandsopphold i sydlige strøk.”
- “Tisper etter valping og valper behandles rutinemessig. Ellers er det kun *Echinococcus* behandling som utføres "ved behov"”

## **Spørsmål om regelverket og anbefalinger**

Det ble, som tidligere nevnt, opprettet kontakt med Mattilsynet, men den personen det ble opprettet kontakt med ønsket ikke å bli sitert i bacheloroppgaven. Veterinærinstituttet svarte ikke på mail.

**Evidensia** og **AniCura** besvarte disse spørsmålene:

- a) Er det et krav, i deres generelle regelverk overfor deres klinikker, at hunder behandlet for en parasittinfeksjon skal ta kontrollprøver for å forsikre om at alle parasitter er eliminert? Begrunn gjerne svaret deres.
- b) Hvis nei - er dette noe dere har tenkt burde vært en del av regelverket?
- c) Er dere godt opplyste om farene for utvikling av resistente endoparasitter ved ufullstendig behandling av parasittinfeksjoner?

Det ble gitt tillatelse fra begge parter til å sitere kontaktpersonene i bacheloroppgaven.

Monica Heggelund, fagansvarlig og spesialist i smådyrsykdommer hos hund og katt, svarte følgende på spørsmålene på vegne av **Evidensia**:

- a) Nei, det er ikke et krav i vårt generelle regelverk å ta kontrollprøver da det ikke står i Legemiddelverkets anbefaling «Endoparasittbehandling av hund og katt».
- b) Nei, det har ikke vært et tema så langt at dette burde være en del av regelverket.
- c) Nei. Temaet om farene for utvikling av resistente endoparasitter ved ufullstendig behandling er vel et tema som generelt i veterinærmedisinen ikke har vært godt belyst. Det har generelt vært mer fokus på at man skal unngå å rutinebehandle/overbehandle. For å eventuelt implementere nye anbefalinger, vil det være viktig at de fundamenteres i en sentral anbefaling fra for eksempel Legemiddelverket, WSAVA, nyere litteratur eller lignende.

Sasja Rygg, som arbeider som markeds- og kommunikasjonsansvarlig for **AniCura**, hentet svar fra fem klinikker rundt om i landet, og samlet svarene til et generelt svar på vegne av hele **AniCura**. Spørsmålene ble besvart følgende:

- a) Vi har ingen generelle regelverk overfor våre klinikker hva gjelder behandling eller oppfølging av behandling. Klinikkene setter selv standarden, evt. hjulpet av anbefalinger fra den relevante MIG. MIG, kort for medical interest groups, er organiserte grupper i AniCura på tvers av 12 land, der ledende veterinærer og dyrepleiere innen diverse felt sitter sammen og diskuterer kasus, foretrukket behandling og oppfølging. Flere klinikker opplyser at ved positiv parasittprøve ønsker de og anbefaler de oppfølgingsprøve. Dog er de fleste tilfellene her Giardia, og ikke helminter. Noen klinikker opplyser at de skulle ønske å ta denne prøven, men sliter med å få kundene inn en gang nummer to.
- b) Ingen av klinikkene opplyser at de ønsker at dette skulle være en del av regelverket, men de ønsker mer informasjon. Vi sitter også med inntrykket av at det er svært omdiskutert om man skal behandle for eksempel Giardia på asymptotiske dyr, dermed faller poenget med å sjekke at alt er borte på dyr som har blitt friske bort.
- c) Ingen av klinikkene er godt opplyst om farene for utvikling av resistente endoparasitter ved ufullstendig behandling av parasittinfeksjoner.

## Diskusjon

### Litteratursøk

#### Refugia-prinsipper for hundepopulasjoner

Å opprettholde en refugiepopulasjon er regnet som en viktig mekanisme for å hindre AR utvikling så lenge som mulig. Et viktig tiltak for å bevare refugiepopulasjonen er å la noen av individene forbli ubehandlet slik at de bidrar med parasitter som ikke er resistente til den totale populasjonen. Dette gjør at den genetiske variasjonen forblir så stor som mulig blant helmintene (Shalaby, 2013). For dyr som ikke gresser eller går i flokk er dette vanskeligere å opprettholde fordi det er få parasitter i refugia som potensielt kan gi en infeksjon hos hund. Et av tiltakene gjort i Norge er å unngå for hyppig behandling. Legemiddelverkets terapianbefaling fra 2010 anbefaler kun behandling mot de fleste helminter ved kliniske funn eller påviste infeksjoner i voksne hunder. Hovedunntaket er *E. multilocularis* som det er påkrevd å behandle mot i forbindelse med utenlandsreiser (Statens legemiddelverk, 2010). Ved å være forsiktig med for hyppig behandling reduseres risikoen for spredning av avkommene etter resistente parasitter (Shalaby, 2013). Med tanke på *T. canis* og *E. multilocularis*, som er vårt hovedfokus, er det ekstra viktig å opprettholde en stor genetisk variasjon, og hindre AR utvikling så langt det lar seg gjøre. Begge disse helmintene er zoonotiske og spesielt *E. multilocularis* kan føre til alvorlig sykdom og i verste fall død hos mennesker (Brunetti et al., 2010).

#### Preparatvalg

Et annet viktig tiltak når det kommer til å holde andelen helminter med resistensgener nede, er å benytte forskjellige preparater til forskjellig tid. Scare et al. (2020) viser i sin forskning på ponnier, samt ved en datamodulering, at ved å benytte to forskjellige preparater med forskjellig virkningsmekanisme kan man utsette forekomsten av AR betraktelig. I forskningen benyttet de oxibendazol og moxidectin, til tross for at helmintpopulasjonen som ble behandlet allerede var resistent mot førstnevnte virkestoff. Tatt i betraktning den allerede resistente populasjonen, så de en effekt av å benytte disse to preparatene sammen, fremfor alene, for å hindre utviklingen av resistens mot moxidectin. I følge Shalaby (2013) kan det være effektivt å benytte to forskjellige virkestoffer av anthelmintika sammen for å hindre utviklingen av resistens. Det konkluderes derimot med at det er lite som tyder på at det har stor effekt når

resistens mot begge klassene allerede eksisterer i helmintpopulasjonen. Det blir også tatt opp at man bør velge å behandle med det samme virkestoffet frem til det ikke lenger har effekt, da det er lettere å overvåke utviklingen av AR på denne måten (Shalaby, 2013). Fra forskningen som ble gjort på ponnier av Scare et al., (2020) var det hvis helminten man ønsket behandlet allerede var resistent mot en gruppe anthelmintika at en kombinasjon av to forskjellige virkestoffer som skal behandle parasitten kan være med på å senke hyppigheten av AR utviklingen av det nye virkestoffet (Scare et al., 2020). Ut i fra dette kan man derfor anta at det ikke er anbefalt å jevnlig rotere mellom to forskjellige virkestoffer av anthelmintika ved gjentagende behandling av samme parasitt. Et eksempel på dette i norsk praksis er behandling av valper mot *T. Canis*, anbefalingen fra legemiddelverket er å behandle med et smalspektret preparat som Banminth vet. fremfor å behandle med et bredspektret preparat som Panacur vet. (Norsk legemiddelverk, 2010). Så fremt dette preparatet ikke har effekt mot *T. Canis* populasjonen som skal behandles bør man altså velge å fortsette med behandling med dette virkestoffet. Hvis preparatet begynner å miste effekt kan man introdusere et nytt virkestoff som behandler nematoden men som ikke den har vært utsatt for i kombinasjon med preparatet man allerede benytter for å senke hastigheten som AR utvikler seg mot det nye virkestoffet. Ved å benytte preparater som kun inneholder prazikvantel, og dermed kun har effekt på bendelorm, til hunder som skal reise til utlandet, og som ikke har kliniske tegn til infeksjon fra andre helminter, vil hundens andre helminter, for eksempel *T. canis*, ikke bli like hyppigeksponert for anthelmintika som de kan utvikle resistens mot. Man er dermed med på å senke seleksjonen av resistente gener. Ved kliniske tegn til infeksjon på grunn av helminter eller positive prøver, bør man så langt det lar seg gjøres behandle med smalspektrede preparater med virkning mot den helminten. I Norge anbefales det å behandle alle valper og drektige tisper profylaktisk mot *T. canis*. Det anbefales da å benytte pyrantel, da dette kun har effekt mot nematoder (Statens legemiddelverk, 2010).

## **Påvisning av AR**

Coles et al. (2006) beskriver flere måter å teste for AR. De konkluderer med at videre forskning for å standardisere testene og evalueringsmetodene er nødvendig på de mest brukte testene. Den mest brukte testen for påvisning av AR blant nematoder er FECRT. Ved å standardisere hvor mange egg av en parasittart som skal finnes per gram avføring før behandling, og hvor mange som kan være igjen per gram avføring etter behandling, kan man i teorien teste alle helminter for resistens mot alle kjente anthelmintikagrupper. Problemet er at det per nå ikke finnes standardiserte referanseverdier for alle helminter ifølge Coles et al.



(2006), noe som gjør det vanskelig å påvise AR sikkert hos alle helminter. Skal man benytte seg av FECRT for å kontrollere utviklingen av AR bør man, ifølge Coles et al. (2006), ta prøver etter behandling på spesifikke tidspunkt ut ifra hvilken helmint man behandler mot, samt hvilket virkestoff som ble valgt for behandling. Ved fullstendig behandling bør alle egg skylles ut i løpet av 48 timer etter behandling, men anthelmintika kan være hemmende for eggproduksjon i overlevende individer. Når prøvene bør samles inn avhenger av preparatet som er valgt, og de anbefalte tidspunktene er basert på et estimat gjort av Coles et al (2006). Ved bruk av levamisol bør prøvene tas 3-7 dager etter administrering, og ved bruk av benzimidazol bør prøvene tas 8-10 dager etter administrering. Ved bruk av makrosykliske laktoner som ivermectin bør prøvene tas 14-17 dager etter administrasjon. Hvis flere preparater prøves ut på forskjellige individer i flokken bør alle prøver samles inn på dag 14. Dette er i hovedsak for helminter hos sau og geit, men man kan anta at den hemmende effekten er relativt lik på tross av vertsdyret. Dette kan gi en indikasjon til når prøver bør innhentes for FECRT, men det er behov for mer forskning innenfor området for å standardisere testene og referanseverdiene (Coles et al., 2006). Så langt har forskningen vært fokusert på nematoder hos små drøvtyggere, men i senere tid har det ifølge Coles et al. (2006) også kommet flere standarder for hest, storfe og gris. AR hos parasitter hos hund og katt er foreløpig lite forsket på, og det er derfor dårlig grunnlag for å utvikle referanseverdier for å tolke svarene til de prøvene som er tatt. Cestoder og trematoder har ujevn eggutskillelse. Dette gjør at egg telling er vanskeligere å standardisere, som igjen gjør FECRT vanskelig å gjennomføre for påvisning av AR da det er så mange andre faktorer, enn om behandlingen fungerte, som spiller inn på antallet egg som påvises i avføringen. Et siste problem med FECRT er at de ikke er like sensitive som andre tester. Dette gjør at en helmintpopulasjon kan utvikle en større grad av resistens før det blir oppdaget, sammenlignet med molekylære tester som kan oppdage resistens dersom 1% av populasjonen har genet som de testes for (Furtado et al., 2016). Det jobbes iherdig med å finne gode genetiske markører for påvisning av AR hos flere anthelmintikagrupper, men så langt har det vist seg veldig vanskelig å finne markører for andre grupper enn benzimidazoler. Molekylære tester er likevel et felt som kan ta over for FECRT når flere tester er tilgjengelige (Coles et al., 2006). Inntil videre ser tilbudet for rutinemessig undersøkelse av AR hos helminter i norske hunder ut til å ikke eksistere. Men i lys av de nye studiene som hele tiden kommer ut om funn og behandling av resistente parasitter hos hund i verden, er forhåpentligvis dette i endring. Når fokuset skifter mot å utdype forståelsen for AR utvikling hos hundens vanlige helminter, og å standardisere tester for påvisning av dette i verden. Kan det forventes at norsk smådyrpraksis vil følge opp og at laboratorier vil begynne å tilby mer testing når de blir tilgjengelige.

## Nematoder, cestoder og trematoder

Litteraturen om anthelmintikaresistens domineres av studier som tar for seg nematoder hos små drøvtyggere. Det er mye forskning rundt benzimidazolresistens og ivermectinresistens. Dessverre har man ikke klart å identifisere de genene som koder for ivermectinresistens, og det er derfor ingen molekylære tester for påvisning av ivermectinresistens. Det mangler også fortsatt mye kunnskap om utviklingen av resistens, spesielt blant cestoder, mange typer trematoder og protozoer, i tillegg til standardiseringer av testing for AR hos svin, hund, katt og andre dyrearter (Coles et al., 2006). Det skal sies at det er et tema som har kommet mer frem i lyset, og det er i nyere tid kommet mer forskning rundt dette. I et studie av Jesudoss Chelladurai et al. (2018) påvises en gren av cestoden *Dipylidium caninum* som resistent mot praziquantel. Med denne forskningen kunne de bekrefte at AR også forekommer blant cestoder, men det kreves fortsatt mye forskning på dette feltet for å komme frem til hvordan AR utvikles i cestodene, samt risikofaktorer ved dagens praksis som kan bidra til resistensutvikling. Kitchen et al. (2019) beskriver i sin forskning den første kjente grenen av multiresistent *Ancylostoma caninum*, som er resistent mot benzimidazoler og ivermectiner. Ved påvisningen av denne multiresistente grenen benyttet de to forskjellige grener av *A. caninum*, hvor en av dem var regelmessig utsatt for profylaktisk behandling mot denne parasitten. Dette fikk forskerne til å sette spørsmålsteget ved det profylaktiske behandlingsregimet som har blitt innført i land som har hyppig infeksjon forårsaket av helminter, og som brukes for å holde helmintpopulasjoner som smitter mennesker nede (Kitchen et al., 2019).

## Salgstall

Det ble hentet inn salgstall for preparatene Droncit vet., Panacur vet., Banminth vet., Milbemax vet. og Milbemax vet. tyggetabletter til oppgaven (Tabell 5). Andre preparater som også inneholder virkestoffer som kan brukes til behandling av spolorm og bendelorm hos hund er Stronghold, Welpan vet., Panacur vet. oralpasta, Drontal comp. vet. og Drontal comp. vet. forte. Disse preparatene burde også vært inkludert ved innhenting av salgstall, men dette ble ikke gjort. Salgstallene gir derfor ikke en fullstendig oversikt over det totale salget at antiparasittære medikamenter til hund i Norge.

## Utvikling i salgstall for ulike preparater

### Droncit vet.

Preparatet Droncit vet. hadde høyere salgstall enn noen av de andre preparatene i perioden 2014-2019. Dette er et smalspektret preparat som kun virker mot cestoder (blant annet *E. multilocularis*), og inneholder virkestoffet prazikvantel (Felleskatalogen, 2017a). Preparatet ble solgt relativt lite i 2009, men økte fra 2010 og utover. En årsak til dette kan være at flere valgte å ta med kjæledyrene sine på reise, og økningen i salgstallet til Droncit vet. kan være en følge av dette. I tillegg økte importen av hunder fra utlandet etter endringer i EU-regelverket i 2012 (Veterinærinstituttet, 2018; Mattilsynet, 2018). Imidlertid fulgte ikke 1 av 4 de nye reglene, og kjørte på grønt i tollene til tross for at de ikke hadde alt i orden med pass og påbudte behandlinger (Mattilsynet, 2013a). Deretter ble reglene strammet inn (Veterinærinstituttet, 2018), noe som kan ha ført til større etterspørsel av ormekurer, samt mer fokus på å ha alt i orden før import eller reise som følge av regelverksendring og hyppigere kontroller i tollene (Mattilsynet, 2013a). Rundt 2013 tok Droncit vet. over for det bredspektrede preparatet Milbemax vet., som det preparatet med høyest salgstall. Til tross for at de lå likt på et punkt i 2015, fortsatte Droncit vet. å øke i salgstall. En grunn til dette kan være at det ble lagt mer fokus på fordelene ved bruk av smalspektrede preparater, fremfor bredspektrede preparater, med tanke på resistensutvikling. Ved reise eller import fra fastlandet i Sverige, eller andre land hvor det holder med en ormekur som kun virker på cestoder, anbefaler Mattilsynet Droncit vet. (Mattilsynet, 2013b).

### Panacur vet.

Panacur vet. inneholder virkestoffet fenbendazol, og er et preparat som virker mot både nematoder (blant annet *T. canis*) og noen typer cestoder (Felleskatalogen, 2019e). Dette preparatet var det som ble solgt mest i 2009, men det var et av de tre preparatene som ble solgt minst i 2019. En av grunnene til at salgstallene til dette preparatet gikk ned kan være et større fokus på resistensutvikling ved valg av preparat til behandling. Under "forsiktighetsregler" på Felleskatalogen sine sider som omhandler preparatet Panacur vet. står det at underdosering, samt hyppig og gjentatt bruk av anthelmintika fra samme klasse bør unngås (Felleskatalogen, 2019e). I tillegg er dette preparatet bredspektret, som kan være med på å selektere for resistens mot parasitter man egentlig ikke ønsket å behandle. Dvs. at hvis Panacur vet. brukes til behandling av en bendelorm (f. eks. *Taenia*), så vil det også virke mot spolormen *T. canis*, som man kan anta at alle norske hunder har. Ved behandling av endoparasitter er det et ønske å kun behandle de parasittene som skaper problemer for

kjæledyret. Dette er for å utsette minst mulig av de andre typene parasitter for behandling, da endoparasitter som ikke blir påvirket av behandling vil kunne være med på å opprettholde en større variasjon av gener som ikke er resistente.

Ut ifra Figur 6 kan en se at preparatet Milbemax vet. har høyere salgstall enn Panacur vet. fra 2010 og utover. En av grunnene til at dette preparatet ble solgt mer enn Panacur vet., til tross for at de begge er bredspektrede, kan være at førstnevnte tar flere typer endoparasitter, og kanskje spesifikt de typene endoparasitter som hunder trenger behandling for ved noen reiser (f. eks. fransk hjerteorm).

### **Banminth vet.**

Banminth vet. inneholder virkestoffet pyrantelmonat og er et smalspektret preparat som virker mot *T. canis* og andre typer spolorm (Felleskatalogen, 2018a). Av de fem preparatene det ble innhentet salgstall for, ble dette preparatet solgt nest mest i 2009. En årsak til dette kan være at preparatet er relativt lett for eiere å administrere, da det er en oralpasta. I 2019 var dette det preparatet som ble solgt absolutt minst, og en årsak til denne raske nedgangen hos visse preparater kan være lovendringen som skjedde 1. juli 2009. Før dette året kunne eiere kjøpe små pakninger med anthelmintika til hund og katt på apoteket uten å måtte ha skaffet seg resept fra dyreklinikken først, men i 2009 ble også disse pakningene reseptbelagt.

Begrunnelsen for denne endringen var at det skulle forebygge feilbehandling, overbehandling og samtidig motvirke utvikling av resistens mot anthelmintika (Statens legemiddelverk, 2016). I tillegg til lovendringene i 2009, sluttet de også å lage små forpakninger av Banminth vet., og preparatet kunne kun kjøpes i store pakker med flere tuber. Dette gjorde at veterinærene ikke lengre kunne selge dette preparatet, da loven forbød innkjøp av store pakker og videresalg av enkelt tuber til kunder (Forskrift til legemiddelloven, 2003).

Dermed måtte veterinærene heller skrive ut resepter på andre preparater med passende pakningsstørrelse for kundene. En annen årsak til at Banminth vet. salget har gått ned kan være at man generelt behandler mindre mot spolorm nå enn før. Det var sannsynligvis mer vanlig med rutinebehandling av voksne hunder før i tiden, mens nå er det, som tidligere nevnt, anbefalt å kun behandle ved påvist parasittinfeksjon (Statens legemiddelverk, 2010).

Profylaktisk behandling av valper, samt valpenes mor, er fortsatt anbefalt, og på spørreundersøkelsen svarer flere klinikker at de bruker Banminth vet. ved behandling av valper.

En tredje grunn til det synkende salgstallet til Banminth vet. kan være at andre preparater har tatt over. Et potensielt preparat er Stronghold, som er et påflekkings-preparat med virkestoffet selamektin som tar diverse ektoparasitter, men kun spolorm (*T. canis*) av endoparasitter. Dette

preparatet skal imidlertid ikke brukes på hunder < 6 uker (Felleskatalogen, 2019g), og hvis en antar at størstedelen av hunder som behandles mot spolorm er valper, så vil ikke dette preparatet være like aktuelt. Dette preparatet er det ikke samlet inn salgstall for.

Et annet aktuelt preparat er Panacur vet. oralpasta. Dette preparatet er lett å administrere, på lik linje med Banminth vet., men sannsynligheten for at dette preparatet har tatt over for Banminth vet. er ikke like stor. Dette er fordi en kan se ut ifra Figur 1 i artikkelen *Salg av anthelmintika til hund og katt i Norge i perioden 2004–2016*, at salgstallene til Panacur vet. (her både tabletter og oralpasta) er lavere enn salgstallene til Banminth vet. i hele perioden 2004-2016 (Bangen, 2018). Det mangler imidlertid salgstall for denne formen av dette preparatet i perioden 2016-2019.

Welpan vet. kan også ha tatt over for Banminth vet. da dette også er meget aktuelt for valpebehandling. Preparatet Welpan vet. er et smalspektret preparat som inneholder virkestoffene pyrantel og febantel, og som virker mot nematoder (*T. canis*). Dette preparatet er en mikstur, og skal brukes til behandling på valper og unghunder opp til 1 års alder mot spolorm (Felleskatalogen, 2013), men det er imidlertid ikke innhentet noen salgstall for dette preparatet.

Et annet preparat som virker mot både bendelorm og spolorm, samt inneholder virkestoffene febantel, pyrantel og prazikvantel, er Drontal comp. vet. (Felleskatalogen, 2012). Salgstallene til dette preparatet har imidlertid sunket på lik linje med Banminth vet. i perioden 2009-2016 (Bangen, 2018). Drontal comp. vet. har også hatt høyere salgstall enn Banminth vet. i denne perioden, utenom i 2015, og det er derfor lite sannsynlig at dette preparatet har tatt over for det sistnevnte preparat (Bangen, 2018). For dette preparatet mangler det imidlertid salgstall i perioden 2016-2019.

Et preparat det er innhentet salgstall for, og som kan ha tatt over for Banminth vet., er det bredspektrede preparatet Milbemax vet. Rundt 2010 ser man nemlig en nedgang i salgstallene til Banminth vet., samt en økning i salgstallene til Milbemax vet. Det kan derfor være en sannsynlighet for at veterinærer velger sistnevnte preparat fremfor Banminth vet. som behandling mot spolorm.

### **Milbemax vet.**

Preparatet Milbemax vet., som virker både mot nematoder og cestoder, dvs. blant annet *E. multilocularis*, *T. canis* og hjerteorm, inneholder virkestoffene milbemycinoksim og prazikvantel (Felleskatalogen, 2019d). Ormekurer som inneholder prazikvantel skal brukes som behandling ved reise eller import av hunder fra utlandet (Mattilsynet, 2013b). Ut ifra Bangen (2018) og Figur 6 kan en se at Milbemax vet. har vært et av de preparatene med

høyest salgstall fra 2010 og utover. Det eneste preparatet som har høyere salgstall enn Milbemax vet. fra 2014-2019 er Droncit vet. Salgstallene til sistnevnte preparat er ikke inkludert hos Bangen (2018).

En av årsakene til at Milbemax vet. har vært et mye brukt preparat kan være pga. økt reisevirksomhet med kjæledyr, samt økt etterspørsel av ormekurer, på lik linje med Droncit vet. Økningen i Milbemax vet. kan også indikere at flere veterinærer velger å bruke dette preparatet ved mistanke om innvollsparasitter, ved reise til utlandet eller som en del av profylaktisk behandling. Dette kan være grunnet de ulike pakningsstørrelsene som gjør det lettere å dosere nøyaktig til hunder i alle størrelser. Tyggetablett-versjonen av Milbemax vet. kom også på markedet i 2011, men dette preparatet ble ikke mer populært enn tablett-versjonen. Det blir imidlertid nevnt i anbefalingene til Vetlis at man skal bruke så smalspektret preparat som mulig, samt at kombinasjonspreparater kun skal brukes om dyret har blandingsinfeksjon med ulike typer parasitter (Vetlis, 2017). Dermed er ikke Milbemax vet. et preparat som anbefales å bruke unødvendig mye, da dette preparatet, på lik linje med Panacur vet., også kan bidra til seleksjon for resistens hos parasitter som ikke trenger behandling. Ut ifra endringene i salgstallene kan en imidlertid se at Milbemax vet. er et hyppig brukt preparat, noe som kan være uheldig med tanke på risikoen for utvikling av AR.

## **Feilkilder ved salgstall**

Som tidligere nevnt ville det optimale vært at alle preparater som har effekt på spolorm og bendelorm hadde vært inkludert ved innhenting av salgstall. Det at noen viktige preparater har blitt utelukket ved innhenting av salgstall gjør resultatene ufullstendige. Dette gjør det vanskeligere å diskutere blant annet hvorfor salgstallene til visse preparater har sunket, i form av at noen av preparatene som ikke er inkludert kan ha tatt over. Artikkelen til Bangen fra 2018 er imidlertid brukt til å hente inn salgstall for Drontal comp. vet. og Panacur vet. oralpasta, men de resterende manglene vil påvirke resultatene og nevnes derfor som en feilkilde.

## **Spørreundersøkelse**

### **Årsak til resultatene**

Resultatene i spørreundersøkelsen viser at de to mest brukte preparatene for behandling mot *E. multilocularis* hos dyreklinikkene som besvarte undersøkelsen, i likhet med salgstallene, er

Droncit vet. og Milbemax vet. Dette kan være fordi begge inneholder virkestoffet prazikvantel (Tabell 1), som er det eneste virkestoffet som virker mot *E. multilocularis* (Statens legemiddelverk, 2010). Droncit vet. er det mest brukte preparatet ut av de ovennevnte, samt det preparatet av de to som er smalspektret. Dette er gode resultater med tanke på risikoen for utvikling av AR, spesielt om resultatene kan brukes på landsbasis, ettersom veterinærer i Norge blir anbefalt å anvende og foreskrive smalspektrede preparater der det er mulig.

De fleste klinikker skriver ut resepter og/eller behandler for andre innvollparasitter enn *E. multilocularis* rundt en gang i måneden. Dette avhenger selvfølgelig av pasientstrømmen til enkelte klinikker, men klinikkene som er valgt ut til undersøkelsen er valgt ut med tanke på at de har en jevn pasientstrøm. I tillegg anbefales både tisper og valper å bli behandlet rutinemessig, og ut i fra dette og pasientstrømmen virker resultatet som et lavt antall. Det kan hende klinikkene har misforstått dette spørsmålet i form av at de kanskje kun har tenkt på de påviste parasittinfeksjonene, og ikke tatt de profylaktiske behandlingene i betraktning. For resultatene betyr dette at klinikkene muligens behandler eller skriver ut resepter oftere enn en gang i måneden.

Flere klinikker behandler for eller skriver ut resept mot *E. multilocularis* flere ganger daglig. Svarene avhenger av pasientstrømmen på hver enkelt klinikk, samt beliggenheten til klinikkene. Om en klinikk ligger nære svenskegrensen, eller har mange kunder som drar ofte til Sverige, vil disse sannsynligvis behandle hyppigere enn de som ligger lengre unna Sverige. Ettersom de fleste klinikkene som svarte på spørreundersøkelsen ligger i nærheten av svenskegrensen, antar gruppen at dette er en av årsakene til resultatene.

Det er et stort antall av klinikkene som angir at de gjennomfører prøvetaking for påvisning av innvollparasitter. Dette betyr at de mesteparten av tiden behandler etter de har bekreftet parasittinfeksjon, unntatt ved profylaktisk behandling for *E. multilocularis* og for spolorm hos valper og tisper. En kan anta at klinikkene gjennomfører prøvetaking på valper som er ferdig med profylakseprogrammet og voksne hunder før påvisning av innvollparasitter som for eksempel *T. canis*. Hvor aktuell prøvetaking er kommer an på hvorfor det skal behandles, for eksempel for å oppklare sykdom, vurdere behandlingsbehov eller om det er en påkrevd behandling i forbindelse med utenlandsreiser. Mange voksne hunder som har infeksjon av spolorm kan være asymptomatiske, og dermed er det ikke sikkert at disse hundene kommer inn til klinikken for å sjekkes spesielt for parasitter. Kanskje har det blitt et økt antall av eiere som har årlige helsesjekker på hundene sine, hvor enkelte klinikker også inkluderer avføringsprøver i helsesjekken, og dermed helt tilfeldig oppdager parasitter. Ettersom klinikkene også sier at de kun behandler voksne hunder for innvollsorm ved signifikante funn,

som betyr et betydelig antall parasitter eller egg funnet, kan det være at prøvetakingen gjennomføres for å vurdere hvor alvorlig infeksjonen er, og om det er signifikant nok til at det har et behandlingsbehov. I tillegg blir nok prøvetaking brukt mye for å kunne finne ut av hvilken parasitt som forårsaker infeksjonen, slik at man kan velge hvilket preparat man skal behandle med.

De fleste klinikkene veier hunden ved hvert besøk når de skal behandle med anthelmintika på klinikken. Dette betyr at doseringen burde være nærmere korrekt, og er dermed med på å unngå både under- og overdosering. Slike rutiner er gode rutiner som bør opprettholdes, noe som heller ikke burde være vanskelig å gjennomføre ved hver enkelt besøk. I tillegg er det fint å følge med på vekten til dyret om den har en alvorlig parasittinfeksjon og ikke får i seg nok næring grunnet et høyt antall parasitter i tarmen. Det blir også lettere å se om hunden har kommet seg etter infeksjonen, ved gjennomført behandling og om anthelmintikabehandlingen hadde god effekt.

Oftest er det dyrepleieren eller resepsjonisten på klinikken som administrerer anthelmintikumet, men enkelte ganger er det eier som utfører dette. Noen hunder kan være kresne, angstfulle, sinte osv. som derfor fører til at det varierer hvem som administrerer, og at det kanskje er lettest om eier utfører denne handlingen. I disse tilfellene er det viktig at dyrepleieren eller resepsjonisten følger nøye med slik at man påser at hunden får i seg preparatet. At veterinæren administrerer ormekuren var ikke et alternativ i undersøkelsen da det er tatt utgangspunkt i at behandlingen skjer i resepsjonen, selv om behandlinger kan forekomme inne på et konsultasjonsrom.

Ved spørsmål om hvilket preparat klinikken bruker til å behandle mot innvollparasitter svarte over 80% at de valgte et smalspektret preparat. Dette stemmer ut ifra Figur 6 som viser at preparatet Droncit vet. er det mest solgte preparatet i 2019. I tidligere undersøkelser gjort av Bangen (2018) kommer det frem at forskrivningsmønsteret har endret seg fra bruk av smalspektrede preparater til mer bredspektrede preparater. Denne undersøkelsen har imidlertid ikke, som tidligere nevnt, Droncit vet. inkludert. Hvis man sammenligner med svarene fra første spørsmål i undersøkelsen, kan man se at de fleste velger å behandle mot bendelorm med Droncit vet, og at våre salgstall stemmer overens med dette.

De fleste klinikkene behandler ikke for innvollparasitter uten at dyret kommer inn til konsultasjon først, i tillegg til at klinikkene også tar prøver før påvisning av parasitter. Dette kan dermed ha en sammenheng, i og med at klinikken kanskje ber eier ta med seg en avføringsprøve til klinikken den dagen de har time, og dermed får sjekket det samtidig som de har konsultasjon. Dette er det derimot ikke like sannsynlig at de gjennomfører ved gjentatte



behandlinger av valpekull, samt behandling av tispa, ettersom dette er profylaktisk behandling som helst skal bli gjennomført uansett.

Enkelte av klinikkene informerer eiere om korrekt bruk av anthelmintika hver gang de gir ut et nytt preparat til eieren, mens andre informere hver gang de gir ut resept på anthelmintika. Årsaken til dette kan være at klinikkene har gode rutiner på dette, og at de alltid passer på å ta seg tid til å forklare viktigheten rundt riktig bruk og administrering. Dette er med på å sikre tryggere bruk av anthelmintika, samt en mindre sannsynlighet for feil dosering av medikamentet.

Valper blir mest anbefalt å behandles ved leveuke 3, 6 og 9, men noen klinikker anbefaler å behandle ved leveuke 1, 3 og 5. Dette varierer nok ut i fra hva slags preparater klinikkene bruker til behandling av valper, ettersom anbefalingene for behandling er ulike hos de forskjellige preparatene. Det var ingen spørsmål i undersøkelsen om hva slags preparater klinikkene konkret brukte for å behandle innvollsorm hos valper, men dette kunne ha blitt inkludert. I undersøkelsen kom det derimot frem i kommentarfeltene at mange klinikker bruker både Banminth vet. oralpasta og Welpan vet. mikstur til behandling av valper. Banminth vet. blir anbefalt å gi til valper ved leve uke 1, 3 og 5, og 7, mens Welpan vet. anbefales fra og med leveuke 2 og med et 14 dagers intervall. Panacur vet. oralpasta blir anbefalt å gi ved leveuke 3, 6 og 9, men det var ingen klinikker som nevnte at de brukte dette preparatet spesifikt, selv om mange av klinikkene valgte samme behandlingsintervall på undersøkelsen (Felleskatalogen, 2014; Felleskatalogen, 2016; Felleskatalogen, 2018b).

## **Feilkilder og svakheter ved spørreundersøkelsen**

Det var ikke alle 20 klinikkene som ble kontaktet deltok på spørreundersøkelsen. Årsaken til dette kan være at det var satt en tidsfrist for å svare. Tidsfristen var på en uke, noe som kan være vanskelig å få gjennomført på en hektisk klinikk da dette ikke er øverst på prioriteringslisten. Tidsfristen ble likevel satt slik at resultatene kunne bli bearbeidet fortløpende. At ikke alle klinikkene fikk deltatt i undersøkelsen førte til at det ikke kom inn like mye data som ønsket. Løsningen ble dermed å kontakte en ekstra klinikk i senere tid. Dermed fikk gruppen totalt 12 klinikker til å svare på undersøkelsen. Forskjellen på de som svarte og de som ikke svarte er at mange av de klinikkene som ikke deltok er selvstendige og litt mindre enn de som er i klinikk kjeder med en større pasientstrøm. Grunnen til at de ikke svarte kan være at de rett og slett ikke hadde kapasitet til det.

Selv om ikke alle klinikkene svarte på undersøkelsen, var det derimot flere av de klinikkene som svarte på undersøkelsen som deltok flere ganger. Dette kan være fordi flere ansatte på

samme klinikk tok seg tid til å besvare, eller fordi de på klinikken ikke kommuniserte nok rundt hvem som skulle besvare undersøkelsen, samt at flere har tilgang til samme mail. Dette førte til at gruppen var nødt til å sette et kriterium for hvilke svar fra den enkelte klinikk som skulle inkluderes. Kriteriet ble at det første svaret fra hver klinikk ble brukt med til undersøkelsen. Resterende data ble derfor ikke tatt med, slik at det skulle bli likt for alle klinikkene.

En feilkilde i selve spørreundersøkelsen var at Drontal vet. ikke burde vært med som svaralternativ for preparater brukt til å behandle mot *E. multilocularis* i forbindelse med utenlandsopphold. Dette er fordi Drontal vet., kun kan brukes til katt. Drontal comp. vet. og Drontal comp. forte vet. tabletter kan brukes til hund, men disse preparatene gikk ut av produksjon i 2018 og 2019. Derimot var det flere klinikker som skrev at de brukte Drontal vet. i spørreundersøkelsen, men disse svarene var ett av mange som måtte bli forkastet grunnet kriteriet som ble satt. Vi kan ikke helt sikkert vite hva klinikkene tenkte når de valgte dette svaralternativet, men muligens henviste disse klinikkene til preparatet Drontal comp. forte vet., som var godkjent til hund ut 2019. Ettersom dette er relativt nylig kan de ha glemt at dette preparatet har gått ut av produksjon eller eventuelt hatt et restlager å ta av.

En annen feilkilde er at noen av spørsmålene på spørreundersøkelsen kan ha blitt mistolket. Ved noen av svaralternativene ble det satt en «\*» bak. Etterfulgt av disse spørsmålene var et spørsmål som startet med en «\*». Dette var ment som at om en klinikk valgte dette svaralternativet skulle de utdype det videre ved neste spørsmål. Her var det flere klinikker som svarte selv om de ikke hadde valgt svaralternativet med stjernemarkering på forrige spørsmål. Dette påvirket ikke resultatene annet enn at mange klinikker skrev svaret sitt fra forrige spørsmål igjen. Enkelte klinikker valgte derimot å utnytte disse korte tekstbesvarelsene til å skrive sine egne alternativer til andre spørsmål. Dette betyr at gruppen ikke hadde lagt inn nok svaralternativer for klinikkene å velge mellom, eller at det burde ha blitt lagt til et kommentarfelt til flere av spørsmålene slik at klinikkene kunne utdype svaret sitt om det var ønskelig.

En annen svakhet var at gruppen ikke hadde definert hvem som kunne besvare spørreundersøkelsen i mailen, og resultatene kan være preget av at hos enkelte klinikker var det veterinærer som besvarte undersøkelsen, mens dyrepleiere eller resepsjonister besvarte hos andre. Dette kan ha påvirket resultatene blant annet ved at noen av spørsmålene ikke ble besvart, mulig grunnet at vedkommende ikke kunne besvare enkelte spørsmål. Man kan også anta at veterinærer kan ha svart ut fra hva de selv skriver ut som resepter, og at dyrepleiere og resepsjonister har svart ut i fra hva de bruker på klinikken. Forskjellen på dette er at veterinærer kanskje bytter mer på hva slags anthelmintika de skriver ut, mens dyrepleiere og

resepsjonister kun bruker det de har tilgang til.

Utvalget av hvilke klinikker som ble kontaktet har muligens hatt en innvirkning på resultatene. Selv om klinikkene ble valgt ut i fra deres geografiske beliggenhet, lå 7/12 klinikker som svarte på undersøkelsen relativt nære svenskegrensen. På grunn av deres beliggenhet har resultatene muligens blitt høyere når det kommer til behandling mot *E. multilocularis*. Resultatene hadde kanskje blitt annerledes om vi hadde kontaktet et høyere antall klinikker som lå lenger unna Sverige. Når det kommer til behandling av spolorm, bør ikke beliggenheten til klinikken ha noe å si da behandlingen går etter generelle anbefalinger. Derimot har pasientstrømmen en stor påvirkning på resultatene, ettersom de med høyere pasientstrøm har et høyere antall behandlinger enn det en mindre klinikk ville hatt. Dermed er kanskje resultatene i undersøkelsen høyere enn det de hadde blitt om klinikkene som besvarte hadde hatt en lavere pasientstrøm.

Med tanke på at kun halvparten av klinikkene som fikk tilsendt spørreundersøkelsen valgte å svare, kan man ikke regne dem som representative fra norske dyreklinikker generelt. Den gir heller et innblikk i hvordan noen dyreklinikker rundt omkring i Norge velger å behandle. Om gruppen hadde definert i mailen hvem som skulle besvare undersøkelsen på klinikken, for eksempel veterinærene eller autoriserte dyrepleiere, så hadde muligens også resultatene vært av bedre kvalitet. For at undersøkelsen skulle hatt høyere ekstern validitet burde nok antallet av deltagere vært større, duvs. også større enn antall klinikker som ble kontaktet generelt. Med flere deltagende kliniker kunne resultatene gitt et mer representativt bilde av bruken av anthelmintika til hund på norske dyreklinikker. Hvis alle klinikkene hadde deltatt, og kun deltatt en gang, hadde også resultatene vært lettere å behandle ettersom gruppen ikke måtte ha satt et kriterium for hvilke data som skulle bli tatt med. Eventuelt kan disse resultatene være med på å vurdere om det er nødvendig å gjennomføre en mer landsdekkende undersøkelse blant norske smådyrklinikker, for å kartlegge bruken av anthelmintika nærmere.

## **Spørsmål om regelverket og anbefalinger**

Kjedene AniCura og Evidensia ble i tillegg til spørreundersøkelsen tilsendt spørsmål som tar opp om kjedene har noen krav til kontroll etter endoparasittbehandling. De ble også spurt om de ser for seg at tiltak som kontrollprøver etter behandling eller påvisning av parasitter med diagnostiske prøver, kan være med på å senke risikoen for utvikling av AR.

## Testing før behandling

Spørsmålene som ble sendt til AniCura og Evidensia forteller ikke hvordan alle klinikker forholder seg til dette og er kun med på å belyse hvordan behandling i Norge foregår på disse klinikkene. I Sverige og Danmark har det blitt innført krav om diagnostikk og påvisning av helminter for å skrive ut resepter på anthelmintika til hest. Slike krav har både fordeler og ulemper. På hest har de sett at hestens store strongylider har fått en oppblomstring hos hester i Sverige og Danmark regnet som en direkte konsekvens av mindre bruk av anthelmintika. Dette har også blitt undersøkt i Norge men studiet er fortsatt ikke ferdig (Veterinærinstituttet, 2012). Derimot er de fleste anthelmintika til hund og katt fortsatt reseptfrie i Sverige. De anbefaler i sin terapianbefaling fra 2014 at voksne hunder kun behandles ved kliniske funn eller sterk mistanke om sykdom på grunn av helminter. Men de er også klar over at veterinæren sjeldent er med i bildet ved behandling mot helminter når de har valgt å gjøre de fleste anthelmintika reseptfrie (Läkemedelsverket, 2014).

Som beskrevet tidligere i diskusjonen er det forsket mest på nematoder med hovedfokus på nematoder hos produksjonsdyr. Dette har ført til at påvisning av nematoder og AR blant nematoder hos hund er mindre vanlig og derfor ikke like standardisert. I følge Coles et al. (2006) fører dette til problemer da forskjellige laboratorier i verden tolker funnene fra prøvene de tar forskjellig.

Ved mistanke om sykdom på grunn av helmintinfeksjon hos voksne hunder er det anbefalt å ta prøver for diagnostikk og kun behandle den parasitten som skaper sykdom med et så smalspektret preparat som mulig, som det ifølge spørreundersøkelsen gjøres. Et offisielt krav om testing og påvisning av endoparasitter før behandling med anthelmintika vil nok føre til store omveltninger for norske klinikker og i norske anbefalinger for behandling, da valper og tisper anbefales å profylaktisk behandles mot *T. canis* mens alle hunder som skal reise inn i Norge fra nesten alle land i verden kreves behandlet mot *E. multilocularis*. Prøver av disse gruppene vil ikke være hensiktsmessig da det antas at alle hunder i Norge har en latent infeksjon av *T. canis* og at alle valper derfor er i stor risiko for å få det fra morsmelk eller overført over placenta fra tisper (Gjerde, 2011b, s. 31). Det er heller ikke nødvendig å teste hunder før de begynner behandling mot *E. multilocularis* i Norge da denne parasitten per nå ikke er påvist i Norge (Mattilsynet, 2013b).

## Kontrollprøver etter behandling

Et annet tiltak som kan være med på å kartlegge AR i Norge er å innføre en regel som krever kontrollprøver etter endt parasittbehandling. Et slikt tiltak vil per nå være unødvendig med tanke på *E. multilocularis* da denne cestoden ikke er påvist blant norske hunder. Da norske lover også pålegger alle hunder som skal reise inn i Norge å behandles før innreise, vil slike prøver være vanskelig å anbefale for eiere og myndighetene vil nok ha problemer med at ikke alle overholder et slikt krav om kontrollprøver.

For parasitter som *T. canis* kan et slikt tiltak være gunstig ved behandling av voksne hunder med kliniske tegn til sykdom på grunn av helminter. Kontrollprøver alene vil ikke gi gode nok svar til å påvise AR hos helminter og det må derfor tas prøver før og etter behandling for å sammenligne svarene. Kontrollprøver med FECRT skal da vise tilnærmet 100% reduksjon. For valper og drektige tisper vil denne regelen igjen ikke være hensiktsmessig da det anbefales å profylaktisk behandle alle drektige tisper og valper i de første leve ukene. Altså bør de behandles selv om de ikke har kliniske tegn til helmint infeksjoner.

Både AniCura og Evidensia svarte at de ikke ønsker at det skal bli et offisielt krav om å ta kontrollprøver av alle hunder etter behandling (Rygg, 2020; Heggelund, 2020). AniCura svarer at de gjerne skulle tatt kontrollprøver av flere av hundene som blir behandlet på grunn av kliniske funn, altså ikke i forbindelse med utenlandsreise eller valper og drektige eller lakterende tisper, men det faller ofte ikke på klinikken om dette gjennomføres da mange eiere ofte kan se dette som en ekstra kostnad som ikke i utgangspunktet hjelper deres dyr, da de allerede er behandlet og ofte blitt friske etter behandlingen (Rygg, 2020). Begge kjeder svarer også at informasjonen rundt utviklingen av AR ikke er godt nok belyst, noe som i seg selv kan være med på å fremme utviklingen av AR som et resultat av lite informasjon (Rygg, 2020; Heggelund, 2020). AR blant smådyr er generelt lite belyst i verden, men litteraturen viser at det blir mer og mer forsket på og derfor kan det antas at det vil komme mer informasjon om dette temaet også til Norge.

## Konklusjon

Ut ifra våre undersøkelser gjort i denne bacheloroppgaven har vi funnet ut at det ikke er et like stort fokus på anthelmintikaresistens i norsk smådyrpraksis som i for eksempel produksjonsdyrmedisin. Dette virker imidlertid ikke å komme av at klinikker ikke ønsker å fokusere på det. Det er heller mangelfull kunnskap om risikoen for AR hos smådyr, grunnet blant annet for lite forskning på dette området, som kan være årsaken til dette.

Våre resultater viser imidlertid at smådyrklippene angir at de er nøye med å følge anbefalinger når det gjelder behandling. Dette omfatter både ved påvisning av parasitter, valg av riktig preparat og dosering av preparatet. Ut ifra dette burde ikke overbehandling eller underdosering være, eller skape, noen utfordring. Vi observerer ut ifra våre salgstall at totalmengden anthelmintika brukt på nasjonal basis øker jevnt. Det fremstår også et gradvis skifte fra en mer fordelt popularitet mellom preparatene, til at enkelte preparater foretrekkes overfor andre ved behandling av helminter.

Risikoen for infeksjon og sykdomsbildet hos valp er så stort at det anbefales å profylaktisk behandle alle valper mot *T. canis*, til tross potensiell AR utvikling. Per nå har risikoene for utvikling av AR hos endoparasitten *E. multilocularis* blitt vurdert som lavere enn den risikoene som kommer av å la den være ubehandlet hos hund. Det er ingen lette svar på om dette er forsvarlig eller ikke, og håpet er at utviklingen av anthelmintikaresistens blir mer belyst i forskning fremover.

## Takk til bidragsyttere

Vi vil gjerne takke våre veiledere Lisbeth Hektoen og Kristoffer Tysnes for god hjelp til vår bacheloroppgave.

Vi vil også takke Kristine Olsen ved Folkehelseinstituttet for å ha bidratt med grossistbasert legemiddelstatistikk, samt kjedene AniCura og Evidensia for å ha bidratt med utfyllende svar på spørsmål tilsendt på e-post. De 21 dyreklinikkene som tok seg tid til å svare på undersøkelsen takker vi også.

Til slutt vil vi takke biblioteket på Adamstuen for raskt svar på mail ved spørsmål, samt hjelp til korrigerings og oppsett av den endelige referanselisten.

## Summary

*Title:* Treatment of *Toxocara canis* and *Echinococcus multilocularis* in Norwegian dogs and the risk of development of anthelmintic resistance

*Authors:* Silje Apeland, Caroline Østvang Gundersen & Mathilde Hauger Delbekk

*Supervisor:* Lisbeth Hektoen. *Department of Production Animal Clinical Sciences.*  
Kristoffer Tysnes. *Department of Paraclinical Sciences.*

The Norwegian canine population may be the carrier of many endoparasites. In this thesis the main focus is on the most common roundworm in Norwegian dogs, *Toxocara canis*, and the tapeworm *Echinococcus multilocularis*, which has not yet been detected in Norway.

Anthelmintics are frequently used drugs in veterinary medicine. Inconsiderate use can lead to negative consequences through the development of anthelmintic resistance (AR), which is already causing problems in production animals internationally. Concerning canines, prophylactic treatment of puppies and pregnant, or lactating, bitches against the roundworm *T. canis* is recommended, as well as treatment against the tapeworm *E. multilocularis* when traveling abroad. This is considered more important than to reduce the use of anthelmintics. In order to elucidate how anthelmintics are used in the treatment of Norwegian dogs, a survey was sent out to 21 small animal clinics. Wholesaler-based drug statistics were also obtained from the Norwegian Institute of Public Health. The survey showed that the participating animal clinics are careful about the use of anthelmintics, and the sales figures for the period 2009-2019 show that the total amount used on a national basis is increasing. AR is a complex topic, of which there is relatively little research, among dog endoparasites. Based on knowledge of AR in endoparasites in other domestic animals, a certain assessment can be made of whether the treatment practice in Norway is sustainable. Safe and correct use of anthelmintics can help prevent the development of AR in domestic animals, as well as preserve this valuable resource.

## Referanser

- Ackerman, N. (2016). *Aspinall's Complete Textbook of Veterinary Nursing*. 3. utg. Edinburgh: Elsevier.
- Animalia. (2012). Bærekraftig håndtering av rundorm hos sau - kontroll og forebygging av anthelmintikaresistens. Tilgjengelig fra: <https://legemiddelverket.no/Documents/Veterin%C3%A6rmedisin/Terapianbefalinger/B%C3%A6rekraftig%20h%C3%A5ndtering%20av%20rundorm%20hos%20sau.pdf> (lest 31/03-2020).
- Asgeirsson, H., Bläckberg, J., Glimåker, K., Lier, T. & Sasor, A. (2020). Flera svenska fall av infektion med rävens dvärgbandmask. 117: 1-4.
- Bangen, M. (2018). Salg av anthelmintika til hund og katt i Norge i perioden 2004–2016. 3: 30-33. Tilgjengelig fra: <https://www.farmatid.no/artikler/fag/salg-av-anthelmintika-til-hund-katt-norge-perioden-2004-2016> (lest 10/02-2020).
- Bourguinat, C., Keller, K., Bhan, A., Peregrine, A., Geary, T. & Prichard, R. (2011). Macrocyclic lactone resistance in *Dirofilaria immitis*. *Veterinary Parasitology*, 181 (2): 388-392. doi: 10.1016/j.vetpar.2011.04.012.
- Brunetti, E., Kern, P. & Vuitton, D. A. (2010). Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Tropica*, 114 (1): 1-16. doi: 10.1016/j.actatropica.2009.11.001.
- Coles, G. C., Jackson, F., Pomroy, W. E., Prichard, R. K., von Samson-Himmelstjerna, G., Silvestre, A., Taylor, M. A. & Vercruysse, J. (2006). The detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. *Veterinary Parasitology*, 136 (3): 167-185. doi: 10.1016/j.vetpar.2005.11.019.
- Domke, A. V. M., HT-sau & Animalia. (2013). Behandling mot rundorm hos sau om høsten og vinteren. 6: 28-29. Tilgjengelig fra: [https://www.fag.nsg.no/default.cfm?sok\\_dyreslag\\_id=&sok\\_fagomrade\\_id=&sok\\_tekst=&sok\\_artikkel\\_id=199](https://www.fag.nsg.no/default.cfm?sok_dyreslag_id=&sok_fagomrade_id=&sok_tekst=&sok_artikkel_id=199) (lest 13/02-2020).
- Drugbank. (2020). Levamisole. I: *Drugbank*. Tilgjengelig fra: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00848> (lest 05/02-2020).
- ESCCAP. (2020). *Worm Control in Dogs and Cats*. 6 utg. ESCCAP: European Scientific Counsel Companion Animal Parasites. Tilgjengelig fra: <https://www.esccap.org/page/GL1+Worm+Control+in+Dogs+and+Cats/25/> (lest 05/02-2020).
- Felleskatalogen. (2012). Drontal comp. vet.



Drontal comp. forte vet. I: *Felleskatalogen*. Tilgjengelig fra:

[https://animalhealth.bayer.no/static/media/pdf/product\\_pdf/Drontal\\_comp\\_forte\\_vet\\_n\\_o.pdf](https://animalhealth.bayer.no/static/media/pdf/product_pdf/Drontal_comp_forte_vet_n_o.pdf).

Felleskatalogen. (2013). Welpan vet. I: *Felleskatalogen*. Tilgjengelig fra:

<https://www.felleskatalogen.no/medisin-vet/welpan-vet-bayer-animal-health-gmbh-565481> (lest 15/04-2020).

Felleskatalogen. (2014). Pakningsvedlegg - Banminth® vet. 2,2% oralpasta til hund. I:

*Felleskatalogen*. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin-vet/dyreeier/pil-banminth-vet-zoetis-567551> (lest 12/04-2020).

Felleskatalogen. (2016). Pakningsvedlegg - Welpan vet. 15 mg/ml + 5 mg/ml mikstur, suspensjon. I: *Felleskatalogen*. Tilgjengelig fra:

<https://www.felleskatalogen.no/medisin-vet/dyreeier/pil-welpan-vet-bayer-animal-health-gmbh-574963> (lest 12/04-2020).

Felleskatalogen. (2017a). Droncit vet. I: *Felleskatalogen*. Tilgjengelig fra:

<https://www.felleskatalogen.no/medisin-vet/droncit-vet-bayer-animal-health-gmbh-548156> (lest 17/01-2020).

Felleskatalogen. (2017b). Drontal vet. I: *Felleskatalogen*. Tilgjengelig fra:

<https://www.felleskatalogen.no/medisin-vet/drontal-vet-bayer-animal-health-gmbh-548158> (lest 13/01-2020).

Felleskatalogen. (2018a). Banminth vet. I: *Felleskatalogen*. Tilgjengelig fra:

<https://www.felleskatalogen.no/medisin-vet/banminth-vet-zoetis-546695> (lest 09/04-2020).

Felleskatalogen. (2018b). Pakningsvedlegg - Panacur vet. 187,5 mg/g oralpasta til hund og

katt. I: *Felleskatalogen*. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin-vet/dyreeier/pil-panacur-vet-msd-animal-health-567244> (lest 12/04-2020).

Felleskatalogen. (2018c). Profender. I: *Felleskatalogen*. Tilgjengelig fra:

<https://www.felleskatalogen.no/medisin-vet/profender-bayer-animal-health-gmbh-563007> (lest 11/12-2019).

Felleskatalogen. (2019a). ATC-register QP52A. I: *Felleskatalogen*. Tilgjengelig fra:

<https://www.felleskatalogen.no/medisin-vet/atc-register/QP52A> (lest 11/12-2019).

Felleskatalogen. (2019b). ATC-register QP54A. I: *Felleskatalogen*. Tilgjengelig fra:

<https://www.felleskatalogen.no/medisin-vet/atc-register/QP54A> (lest 11/12-2019).

Felleskatalogen. (2019c). Ivermax. I: *Felleskatalogen*. Tilgjengelig fra:

<https://www.felleskatalogen.no/medisin-vet/ivermax-chanelle-592426> (lest 29/01-2020).

- Felleskatalogen. (2019d). Milbemax vet. I: *Felleskatalogen*. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin-vet/milbemax-vet-elanco-561537> (lest 13/01-2020).
- Felleskatalogen. (2019e). Panacur vet. I: *Felleskatalogen*. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin-vet/panacur-vet-msd-animal-health-562579> (lest 13/01-2020).
- Felleskatalogen. (2019f). Preparater på godkjenningsfritak. I: *Felleskatalogen*. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin-vet/godkjenningsfritak/preparatliste> (lest 13/12-2019).
- Felleskatalogen. (2019g). Stronghold. I: *Felleskatalogen*. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin-vet/stronghold-zoetis-564195> (lest 13/01-2020).
- Folkehelseinstituttet. (2010). *Ekinokokkose - veileder for helsepersonell*. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/ekinokokkose---veileder-for-helsepe/> (lest 13/12-2019).
- Forskrift om omsetning mv. av reseptfrie legemidler utenom apotek. (2003). *Forskrift om omsetning mv. av visse reseptfrie legemidler utenom apotek* Tilgjengelig fra: <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2003-08-14-1053?q=selge%20medikamenter> (lest 30/03-2020).
- Furtado, L. F. V., de Paiva Bello, A. C. P. & Rabelo, É. M. L. (2016). Benzimidazole resistance in helminths: From problem to diagnosis. *Acta Tropica*, 162: 95-102. doi: 10.1016/j.actatropica.2016.06.021.
- Gjerde, B. K. (2011a). *Generell parasittologi*. 15 utg. Kompendium i veterinærmedisinsk parasittologi. Oslo. Tilgjengelig fra: <http://bk.gjerde.name/index.php/component/phocadownload/file/108-generellparas-2011> (lest 11/03-2020).
- Gjerde, B. K. (2011b). *Parasittar hos hund, rev og katt*. 10 utg. Kompendium i veterinærmedisinsk parasittologi. Oslo. Tilgjengelig fra: <http://bk.gjerde.name/index.php/component/phocadownload/file/112-hundkattpar-2011> (lest 13/01-2020).
- Glover, J. (2019). Hyperpolarisering. I: *Store norske leksikon*. Tilgjengelig fra: <https://sml.snø.no/hyperpolarisering> (lest 13/01-2020).
- Grossistbasert legemiddelstatistikk fra Folkehelseinstituttet. (2020). *Salgstall i perioden 2009-2019*. Tilgjengelig fra: <https://docs.google.com/spreadsheets/d/1Y-P1alKOYWobwr1TAugQyjFMjmVEmSPM34z4ric2DZM/edit?fbclid=IwAR1oebh4k>

[QdftfZ3DAmcm3rYCnsfMf-pP-Vhr8Hp48k\\_Vw07tnyyEdNphd4#gid=1195691901](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(03)00219-X)

(lest 14/02-2020).

- Harder, A., Schmitt-Wrede, H.-P., Krücken, J., Marinovski, P., Wunderlich, F., Willson, J., Amliwala, K., Holden-Dye, L. & Walker, R. (2003). Cyclooctadepsipeptides—an anthelmintically active class of compounds exhibiting a novel mode of action. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 22 (3): 318-331. doi: 10.1016/S0924-8579(03)00219-X.
- Heggelund, M. (2020). *Spørsmål angående regelverket for parasittbehandling* (E-post til Monica Heggelund, Evidensia 11/02-2020).
- Hjermann, D. Ø. & Åbro, A. (2018). Parasittisme. I: *Store norske leksikon*. Tilgjengelig fra: <https://snl.no/parasittisme> (lest 03/12-2019).
- Hofsvang, T. (2018). Resistens. I: *Store norske leksikon*. Tilgjengelig fra: <https://snl.no/resistens> (lest 11/09-2019).
- Hovde, K.-O. & Semb-Johansson, A. (2019). Leddyr. I: *Store norske leksikon*. Tilgjengelig fra: <https://snl.no/leddyr> (lest 13/01-2020).
- Jackson, F., Varady, M. & Bartley, D. J. (2012). Managing anthelmintic resistance in goats—Can we learn lessons from sheep? *Small Ruminant Research*, 103 (1): 3-9. doi: 10.1016/j.smallrumres.2011.10.012.
- Jansen, J. (2018). Reseptor. I: *Store norske leksikon*. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/reseptor> (lest 15/01-2020).
- Jansen, J. (2020). Nevrotransmittere. I: *Store norske leksikon*. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/nevrotransmittere> (lest 13/01-2020).
- Jesudoss Chelladurai, J., Kifleyohannes, T., Scott, J. & Brewer, M. T. (2018). Praziquantel Resistance in the Zoonotic Cestode *Dipylidium caninum*. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 99 (5): 1201-1205. doi: 10.4269/ajtmh.18-0533.
- Jørgensen, H. J., Hauge, K., Lange, H., MacDonald, E., Lyngstad, T. M. & Heier, B. T. (2019). *The Norwegian Zoonoses Report 2018*. Rapport fra det Norske Veterinærinstituttet Tilgjengelig fra: <https://www.vetinst.no/rapporter-og-publikasjoner/rapporter/2019/the-norwegian-zoonoses-report-2018> (lest 07/04-2020).
- Kaplan, R. M. (2004). Drug resistance in nematodes of veterinary importance: a status report. *Trends in Parasitology*, 20 (10): 477-481. doi: 10.1016/j.pt.2004.08.001.
- Kitchen, S., Ratnappan, R., Han, S., Leasure, C., Grill, E., Iqbal, Z., Granger, O., O'Halloran, D. M. & Hawdon, J. M. (2019). Isolation and characterization of a naturally occurring multidrug-resistant strain of the canine hookworm, *Ancylostoma caninum*.

- International Journal for Parasitology*, 49 (5): 397-406. doi: 10.1016/j.ijpara.2018.12.004.
- Klepp, O. (2019). Levamisol. I: *Store norske leksikon*. Store medisinske leksikon. Tilgjengelig fra: <https://snl.no/levamisol> (lest 10/12-2019).
- Läkemedelsverket. (2014). *Ekto- och endoparasiter hos hund och katt – behandlingsrekommendation*. Tilgjengelig fra: [https://www.lakemedelsverket.se/globalassets/dokument/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/behandlingsrekommendation/behandlingsrekommendation-ekto-och-endoparasiter-hos-hund-och-katt.pdf?fbclid=IwAR1ifHERosk2AMLxtLrTo5ZmIWn1Ci\\_13kfiTzk2a8Exb6dRVTVoIFnYIiw](https://www.lakemedelsverket.se/globalassets/dokument/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/behandlingsrekommendation/behandlingsrekommendation-ekto-och-endoparasiter-hos-hund-och-katt.pdf?fbclid=IwAR1ifHERosk2AMLxtLrTo5ZmIWn1Ci_13kfiTzk2a8Exb6dRVTVoIFnYIiw) (lest 15/04-2020).
- Mattilsynet. (2013a). *1 av 4 følger ikke regelverket for reise med kjæledyr*. Tilgjengelig fra: [https://www.mattilsynet.no/dyr\\_og\\_dyrehold/reise\\_med\\_kjaledyr/reise\\_med\\_og\\_innfo\\_rsel\\_av\\_hund\\_katt\\_og\\_ilder\\_til\\_norge/1\\_av\\_4\\_folger\\_ikke\\_regelverket\\_for\\_reise\\_med\\_kjaledyr.3396](https://www.mattilsynet.no/dyr_og_dyrehold/reise_med_kjaledyr/reise_med_og_innfo_rsel_av_hund_katt_og_ilder_til_norge/1_av_4_folger_ikke_regelverket_for_reise_med_kjaledyr.3396) (lest 10/04-2020).
- Mattilsynet. (2013b). *Alle hunder som kommer til Norge skal være behandlet mot revens dvergbandelorm*. Faktaartikkel. Mattilsynet. Tilgjengelig fra: [https://www.mattilsynet.no/dyr\\_og\\_dyrehold/reise\\_med\\_kjaledyr/veileder\\_slik\\_reiser\\_du\\_med\\_kjaledyret\\_ditt/alle\\_hunder\\_som\\_kommer\\_til\\_norge\\_skal\\_vaere\\_behandlet\\_mot\\_revens\\_dvergbandelorm.7135](https://www.mattilsynet.no/dyr_og_dyrehold/reise_med_kjaledyr/veileder_slik_reiser_du_med_kjaledyret_ditt/alle_hunder_som_kommer_til_norge_skal_vaere_behandlet_mot_revens_dvergbandelorm.7135) (lest 04/12-2019).
- Mattilsynet. (2013c). *Veileder: Slik reiser du med husdyret ditt/Huskeliste*. Tilgjengelig fra: [https://www.mattilsynet.no/dyr\\_og\\_dyrehold/reise\\_med\\_kjaledyr/veileder\\_slik\\_reiser\\_du\\_med\\_kjaledyret\\_ditt/?self=true&young=false&dogs=1&cats=1&polecats=1&countriesSource=9817&countries=9817&showRules=showResult#skjema](https://www.mattilsynet.no/dyr_og_dyrehold/reise_med_kjaledyr/veileder_slik_reiser_du_med_kjaledyret_ditt/?self=true&young=false&dogs=1&cats=1&polecats=1&countriesSource=9817&countries=9817&showRules=showResult#skjema) (lest 11/09-2019).
- Mattilsynet. (2018). *Hva gjelder på landegrensen når jeg reiser med kjæledyr?* Tilgjengelig fra: [https://www.mattilsynet.no/dyr\\_og\\_dyrehold/reise\\_med\\_kjaledyr/veileder\\_slik\\_reiser\\_du\\_med\\_kjaledyret\\_ditt/hva\\_gjelder\\_paa\\_landegrensen\\_naar\\_jeg\\_reiser\\_med\\_kjaeledyr.7151](https://www.mattilsynet.no/dyr_og_dyrehold/reise_med_kjaledyr/veileder_slik_reiser_du_med_kjaledyret_ditt/hva_gjelder_paa_landegrensen_naar_jeg_reiser_med_kjaeledyr.7151) (lest 10/04-2020).
- Mattilsynet. (2020). *Det er midlertidig lov å behandle hunder mot revens dvergbandelorm straks etter ankomst i Norge*. Tilgjengelig fra: [https://www.mattilsynet.no/Utbrudd\\_av\\_koronavirus/naa\\_er\\_det\\_midlertidig\\_unntak\\_fra\\_at\\_hunder\\_maa\\_vaere\\_behandlet\\_mot\\_revens\\_dvergbandelorm\\_for\\_de\\_kommer\\_til\\_norge.38036](https://www.mattilsynet.no/Utbrudd_av_koronavirus/naa_er_det_midlertidig_unntak_fra_at_hunder_maa_vaere_behandlet_mot_revens_dvergbandelorm_for_de_kommer_til_norge.38036). (lest 31/03-2020).

- McKellar, Q. A. & Jackson, F. (2004). Veterinary anthelmintics: old and new. *Trends in Parasitology*, 20 (10): 456-461. doi: 10.1016/j.pt.2004.08.002.
- Mehlhorn, H. (2016). *Animal Parasites: Diagnosis, Treatment, Prevention*. Cham: Springer International Publishing AG.
- Myrvang, B. (2017a). Bendelorm. I: *Store norske leksikon*. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/bendelorm> (lest 13/01-2020).
- Myrvang, B. (2017b). Cysticercose. I: *Store norske leksikon*. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/cysticercose> (lest 24/01-2020).
- Nematoda. (u.å.). *Life Cycle*. Tilgjengelig fra: <https://soilcrawlers.weebly.com/life-cycle.html> (lest 13/01-2020).
- Nesheim, B.-I. (2018). Fosterdiagnostikk. I: *Store norske leksikon*. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/fosterdiagnostikk> (lest 13/01-2020).
- Nesheim, B.-I. (2019). Teratogen. I: *Store Norske Leksikon*. Store Medisinske Leksikon. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/teratogen> (lest 13/01-2020).
- Nijsse, R., Mughini-Gras, L., Wagenaar, J. A. & Ploeger, H. W. (2016). Recurrent patent infections with *Toxocara canis* in household dogs older than six months: a prospective study. *Parasites & Vectors*, 9 (1): 531. doi: 10.1186/s13071-016-1816-7.
- Norbrook. (u.å.). *Levacide Pour-On*. Tilgjengelig fra: <https://www.norbrook.com/products/levacide-pour-on> (lest 17/02-2020).
- Norsk legemiddelhåndbok. (2016). L1.6 Anthelmintika. I: *Norsk legemiddelhåndbok*. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/L1.6/Anthelmintika> (lest 11/12-2019).
- NSD. (2019). *Register over vitenskapelige publiseringskanaler*. Tilgjengelig fra: <https://dbh.nsd.uib.no/publiseringskanaler/Forside>.
- Papirleksikonet. (2018a). Integument - zoologi. I: *Store norske leksikon*. Tilgjengelig fra: [https://snl.no/integument\\_-\\_zoologi](https://snl.no/integument_-_zoologi) (lest 13/01-2020).
- Papirleksikonet. (2018b). Sekretin. I: *Store norske leksikon*. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/sekretin> (lest 15/01-2020).
- Papirleksikonet. (2019). Permeabilitet - biologi. I: *Store norske leksikon*. Tilgjengelig fra: [https://snl.no/permeabilitet\\_-\\_biologi](https://snl.no/permeabilitet_-_biologi) (lest 13/01-2020).
- Rygg, S. (2020). *Spørsmål angående regelverket for parasittbehandling* (E-post til Sasja Rygg, AniCura 11/02-2020).
- Sangster, N. C. (2001). Managing parasiticide resistance. *Veterinary Parasitology*. doi: 10.1016/S0304-4017(01)00425-3.

- Scare, J. A., Leathwick, D. M., Saueremann, C. W., Lyons, E. T., Steuer, A. E., Jones, B. A., Clark, M. & Nielsen, M. K. (2020). Dealing with double trouble: Combination deworming against double-drug resistant cyathostomins. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, 12: 28-34. doi: 10.1016/j.ijpddr.2019.12.002.
- Shalaby, H. A. (2013). Anthelmintics Resistance; How to Overcome it? *Iranian Journal of Parasitology*, 8: 18-32.
- Silvestre, A. & Humbert, J. F. (2002). Diversity of benzimidazole-resistance alleles in populations of small ruminant parasites. *International Journal for Parasitology*, 32 (7): 921-928. doi: 10.1016/S0020-7519(02)00032-2.
- Simonsen, M. M. (2019). Genbasseng. I: *Store norske leksikon*. Store Norske Leksikon. Tilgjengelig fra: <https://snl.no/genbasseng> (lest 05/12-2019).
- Statens legemiddelverk. (2001). *Terapianbefaling: Antiparasittær behandling av hund, katt og hest*. Tilgjengelig fra: <https://legemiddelverket.no/Documents/Veterin%C3%A6rmedisin/Terapianbefalinger/Antiparasitt%C3%A6rbehandling%20av%20hund,%20katt%20og%20hest.pdf#page=63> (lest 11/09-2019).
- Statens legemiddelverk. (2010). *Endoparasittbehandling av hund og katt*. Tilgjengelig fra: <https://legemiddelverket.no/Documents/Veterin%C3%A6rmedisin/Terapianbefalinger/Endoparasittbehandling%20av%20hund%20og%20katt.pdf> (lest 03/12-2020).
- Statens legemiddelverk. (2016). *Medisiner til hund og katt mot innvollsorm krever resept*. Tilgjengelig fra: <https://legemiddelverket.no/veterinermedisin/kjeledyr/medisiner-til-hund-og-katt-mot-innvollsorm-krever-resept> (lest 27/02-2020).
- Støp-Bowitz, C. (2018). Ektoparasitter. I: *Store norske leksikon*. Tilgjengelig fra: <https://snl.no/ektoparasitter> (lest 13/01-2020).
- Støp-Bowitz, C. & Sømme, L. S. (2018). Bendelormer. I: *Store norske leksikon*. Tilgjengelig fra: <https://snl.no/bendelormer> (lest 11/03-2020).
- Støp-Bowitz, C., Sømme, L. S. & Myrvang, B. (2018). Ikter. I: *Store norske leksikon*. Tilgjengelig fra: <https://snl.no/ikter> (lest 13/01-2020).
- Taylor, M. A., Coop, R. L. & L., W. R. (2015). *Veterinary Parasitology*. 4. utg. Hoboken: Wiley Blackwell.
- Tønjum, T. (2019a). Endoparasitt. I: *Store norske leksikon*. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/endoparasitt> (lest 13/01-2020).
- Tønjum, T. (2019b). Mikroorganisme. I: *Store norske leksikon*. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/mikroorganisme> (lest 13/01-2020).



- Tønjum, T. (2019c). Protozoer. I: *Store norske leksikon*. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/protozoer> (lest 04/02-2020).
- Tønjum, T. & Myrvang, B. (2019). Ekinokokkose. I: *Store norske leksikon*. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/ekinokokkose> (lest 24/01-2020).
- Veterinærinstituttet. (2012). *Gastrointestinale nematoder hos hest. Anthelmintikaresistens og kartlegging av kontrolltiltak mot parasittinfeksjoner (PARHEST)*. I: Reitehaug, E. (red.). Veterinærinstituttet. Tilgjengelig fra: <http://multiconsult.eurest.no/nor/Forskning/Forskningsprosjekter/Gastrointestinale-nematoder-hos-hest.-Anthelmintikaresistens-og-kartlegging-av-kontrolltiltak-mot-parasittinfeksjoner-PARHEST.html> (lest 14/02-2020).
- Veterinærinstituttet. (2018). *Import av hunder med ukjent opphav utgjør en smitterisiko*. Tilgjengelig fra: <https://www.vetinst.no/nyheter/import-av-hunder-med-ukjent-opphav-utgjor-en-smitterisiko> (lest 10/04-2020).
- Veterinærinstituttet. (2019a). *Revens dvergbendelmark*. I: Reitehaug, E. (red.): Veterinærinstituttet. Tilgjengelig fra: <https://www.vetinst.no/sykdom-og-agens/revens-dvergbendelmark-echinococcus-multilocularis> (lest 13/12-2019).
- Veterinærinstituttet. (2019b). *Spørsmål og svar om fransk hjerteorm (Angiostrongylus vasorum)*. I: Haukaas, A. (red.). Veterinærinstituttet. Tilgjengelig fra: <https://www.vetinst.no/sykdom-og-agens/fransk-hjerteorm/sprsm-og-svar-om-fransk-hjerteorm> (lest 17/01-2020).
- Vetlis. (2017). *Salg av anthelmintika til hund og katt i Norge*. Internett. Evaluering av avvikling av unntak for reseptplikt for småpakninger og av revidert terapianbefaling. Oslo. Tilgjengelig fra: [http://www.vetlis.no/accounts/vetlisWebNo/uploads/userfiles/files/FORBRUK%20AV%20ANTHELMINTIKA%20TIL%20HUND%20OG%20KATT%20I%20NORGE\(1\).pdf](http://www.vetlis.no/accounts/vetlisWebNo/uploads/userfiles/files/FORBRUK%20AV%20ANTHELMINTIKA%20TIL%20HUND%20OG%20KATT%20I%20NORGE(1).pdf) (lest 11/09-2019).
- Voje, K. L. (2018). Alleler. I: *Store norske leksikon*. Tilgjengelig fra: <https://snl.no/alleler> (lest 20/01-2020).
- Wahlström, H., Comin, A., Isaksson, M. & Deplazes, P. (2016). Detection of *Echinococcus multilocularis* by MC-PCR: evaluation of diagnostic sensitivity and specificity without gold standard. *Infection ecology & epidemiology*, 6 (1): 30173-30173. doi: 10.3402/iee.v6.30173.
- Øye, I. (2018). Anthelmintika. I: *Store medisinske leksikon*. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/anthelmintika> (lest 11/09-2019).

Aabakken, L. (2017). Rundormer. I: *Store norske leksikon*. Tilgjengelig fra:

<https://sml.snl.no/rundormer> (lest 13/01-2020).

Aabakken, L. (2020). Helminter. I: *Store norske leksikon*. Tilgjengelig fra:

<https://sml.snl.no/helminter> (lest 13/01-2020).



## Vedlegg

### Vedlegg 1.

**Tabell med salgstall brukt til å utforme graf (Figur 6)**

<b>ÅR</b>	<b>Droncit vet. 50 mg</b>	<b>Panacur vet.</b>	<b>Banminth vet.</b>	<b>Milbemax vet.</b>	<b>Milbemax vet. tyggetab.</b>	<b>SUM</b>
<b>2009</b>	4084	56636	34819	23697	-	<i>119236</i>
<b>2010</b>	2494	26799	25309	31761	-	<i>86363</i>
<b>2011</b>	34550	22916	22651	38746	4524	<i>123387</i>
<b>2012</b>	27265	18327	22197	38308	5758	<i>111855</i>
<b>2013</b>	32491	17093	20110	52040	3145	<i>124879</i>
<b>2014</b>	38484	18313	19451	25040	8174	<i>109462</i>
<b>2015</b>	47809	16234	20167	48856	11034	<i>144100</i>
<b>2016</b>	51830	16028	11025	43532	13046	<i>135461</i>
<b>2017</b>	74792	16337	9943	45536	12476	<i>159084</i>
<b>2018</b>	85986	14758	12055	51504	14188	<i>178491</i>
<b>2019</b>	91738	13407	12210	55274	14997	<i>187626</i>

Vedlegg 2.

## **Mail sendt til de 20 utvalgte dyreklinikkene i sammenheng med spørreundersøkelse**

Hei.

Vi er tre dyrepleierstudenter som studerer ved NMBU Veterinærhøgskolen, og i sammenheng med vår bacheloroppgave utfører vi en litteraturstudie rettet mot anthelmintikaresistens hos endoparasitter i hund. I forbindelse med dette ønsker vi å gjennomføre en kort spørreundersøkelse som vi håper dere vil svare på. Undersøkelsen går ut på å få et innblikk i hvordan norske smådyrklipper forholder seg til anthelmintika, og behandling av endoparasitter. Det kommer også noen spørsmål om deres råd til eiere. Dataene vi samler inn vil bli anonymiserte i den grad at man ikke ser hvilke klinikker som har svart hva, men klinikkene som er valgt ut vil nevnes ved navn og geografisk plassering på et eget dokument som legges ved bacheloroppgaven. Informasjonen dere oppgir vil kun brukes for å se på hvordan anbefalinger og medikamenthåndtering differerer i Norge.

Vi håper dere kan ta dere tid til å svare på undersøkelsen som er lenket under.

Spørreundersøkelse:

<https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSeGSQoC5IEpwsQocU4IX1m814RyJOXMv-yyq4Yy0WKeb4Y52w/viewform?vc=0&c=0&w=1>

På forhånd tusen takk!

Med vennlig hilsen

Mathilde Hauger Delbakk, Caroline Østvang Gundersen og Silje Apeland

### Vedlegg 3

## Spørreundersøkelse: Behandling av innvollsparasitter på norske dyreklinikker

*Denne spørreundersøkelsen er laget for få mer kunnskap om hvilke rutiner norske dyreklinikker har i forbindelse med behandling av innvollsparasitter (hovedsakelig spolorm og bendelorm) hos hund. Den innsamlede informasjonen vil bli brukt i en bacheloroppgave som omhandler temaet anthelmintikaresistens hos endoparasitter i hund. Alle svar vil bli behandlet konfidensielt. Personlig eller sensitiv informasjon må ikke inkluderes ved besvarelse av denne spørreundersøkelsen.*

*Takk for at dere tar dere tid til å svare!*

**\*Må fylles ut**

### **Klinikkens navn \***

Svaret ditt...

### **Hvilke preparater anbefales/benyttes ved deres klinikk som behandling mot *Echinococcus multilocularis* (revens dvergbendelorm) i forbindelse med utenlandsopphold? (Flere svaralternativer kan velges)**

- 1) Milbemax vet.
- 2) Droncit vet.
- 3) Drontal vet.
- 4) Panacur vet.
- 5) Andre\*

### **\*Hva slags andre preparater benyttes ved deres klinikk?**

Svaret ditt...

### **Hvor ofte skriver dere ut resepter til eller behandler andre innvollsparasitter enn *Echinococcus multilocularis* i året?**

- 1) En gang daglig
- 2) Flere ganger daglig
- 3) En gang i uka
- 4) Flere ganger i uka

- 5) En gang i måneden
- 6) Flere ganger i måneden

**Hvor ofte skriver dere ut resepter eller behandler mot *Echinococcus multilocularis*?**

- 1) En gang daglig
- 2) Flere ganger daglig
- 3) En gang i uka
- 4) Flere ganger i uka
- 5) En gang i måneden
- 6) Flere ganger i måneden

**Hvor ofte tas det prøver for påvisning av innvollparasitter? (NB: 10 % vil si ca. 1 påvisning per hver tiende resept)**

- 1) 0-9% av gangene det skrives ut resept
- 2) 10-29% av gangene det skrives ut resept
- 3) 30-49% av gangene det skrives ut resept
- 4) 50-69% av gangene det skrives ut resept
- 5) 70-89% av gangene det skrives ut resept
- 6) 90-100% av gangene det skrives ut resept

**Ved behandling av innvollparasitter, hvilken påstand passer deres klinikk best?**

- 1) Vi behandler minst 1 gang uansett
- 2) Vi behandler kun ved signifikante funn (dvs. ved et betydelig antall parasitter/egg funnet)
- 3) Vi behandler hvis eier ønsker dette

**Ved behandling mot innvollparasitter på klinikk, hvordan påser dere at hunden får korrekt dose av medikamentet?**

- 1) Hunden veies på klinikken ved hvert besøk
- 2) Tidligere vekt oppført i journal kan brukes hvis den er ny (dvs. maks 1 mnd. gammel)
- 3) Tidligere vekt oppført i journal kan brukes hvis den er relativt ny (dvs. 1 mnd. - 6 mnd. gammel)
- 4) Vekten anslås ved observasjon av dyret/vha. Body Condition Score

**Ved behandling, hvem administrerer antiparasittmiddelet?**

- 1) Alltid en dyrepleier/resepsjonist
- 2) Alltid eier
- 3) Det kommer an på dyret (redd, sint, skeptisk etc.), samt eierens ønske

**Ved behandling mot innvollparasitter, hvordan velger dere hvilket preparat som er passende?**

- 1) Vi velger et smalspektret preparat
- 2) Vi velger det preparatet som er lettest å administrere
- 3) Vi velger et bredspektret preparat for å forsikre at alle parasitter elimineres
- 4) Vi velger det preparatet med den pakningsstørrelsen som passer best (ift. antall tabletter)

**Skriver dere ut resepter/behandles hunder i deres klinikk mot innvollparasitter uten å komme inn til konsultasjon først?**

- 1) Ja
- 2) Nei
- 3) Noen ganger
- 4) Kun ved spesielle tilfeller som f. eks. tydelige symptomer, eller gjentakende parasittinfeksjoner

**Hvordan informerer dere eier om korrekt bruk av anthelmintika?**

- 1) Vi informerer eier om korrekt behandling hver gang de mottar en resept
- 2) Vi informere eier om korrekt behandling hver gang de får resept på et nytt medikament
- 3) Vi henviser til informasjonen som står i pakningsvedlegget

**Hvor ofte anbefaler dere behandling mot innvollparasitter hos voksne hunder?**

- 1) En gang i året
- 2) Oftere enn en gang året
- 3) Sjeldnere enn en gang i året
- 4) Kun ved behov\*

**Hvilken av følgende påstand passer best deres råd til eier?**

- 1) Valper skal ha anthelmintika ved leveuke 1, 3, 5 og 7
- 2) Valper skal ha anthelmintika ved leveuke 3, 6 og 9
- 3) Valper bør behandles med anthelmintika minst 1 gang
- 4) Valper kan behandles med anthelmintika ved behov\*
- 5) Valper bør ikke behandles med anthelmintika - kun voksne hunder er egnet for dette

**\*Hvis dere kun anbefaler behandling mot innvollsorm hos hunder (voksne og valper) ved behov, hva definerer dere som "ved behov"?**

Svaret ditt...