

Tuula Hyyrynen ja Antti Oksanen

Lampaan ruuansulatuskanavan sukkulamatojen loislääkeresistenssi – kirjallisuuskatsaus

Anthelmintic resistance of gastrointestinal nematodes in sheep – a review

YHTEENVETO

Sukkulamatojen aiheuttamia ruuansulatuskanavan tulehdustauteja pidetään maailmanlaajuisesti tärkeimpinä lampaiden hyvinvointia ja terveyttä uhkaavina sekä lammastalouden kannattavuutta alentavina tekijöinä. Loisia vastaan on taisteltu loislääkkeiden keksimisen jälkeen ensisijaisesti loislääkkein. Toistaiseksi loislääkkeiden kestävä käyttö on onnistunut huonosti: 3–9 vuoden päästä uudella mekanismilla vaikuttavan loislääkkeen markkinoille tulosta on löydetty kyseiselle lääkkeelle resistenssin kehittäneitä loisia. Lampaan loisten lääkeresistenssiä on todettu kaikissa maanosissa. Loislääkeresistenssimekanismit ja resistenssin periytyminen ovat vielä huonosti tunnettuja ja loislääkeresistenssin tutkimiseen joudutaan edelleen käyttämään karkaita menetelmiä. Koska resistenssi syntyy lääkityspaineissa, sen ehkäisyssä on syytä turvautua loispopulaatioekologiseen ja paikallistason epidemiologiseen tietoon. Loistorjuntasuunnitelmat tulisi laatia maa- ja tilakohtaisesti.

SUMMARY

Parasitic gastroenteritis is globally regarded as the most important disease complex in sheep industry causing welfare problems and production losses. After the discovery of anthelmintics, the control of parasitic diseases has relied mainly on them. Anthelmintic resistance has appeared usually within 3–9 years after the release of a new drug group to the market. Anthelmintic resistance is worldwide. The mechanisms and the genetics of anthelmintic resistance are still quite unknown and therefore anthelmintic resistance is mainly studied using rather robust biological methods. The prevention programmes of anthelmintic resistance should be country and farm specific and rely on the ecology of the nematode population and on local epidemiological data, bearing in mind that the problem of anthelmintic resistance is caused by anthelmintic treatment.

JOHDANTO

Sukkulamatoja pidetään maailmanlaajuisesti pikkumärehtijöiden tärkeimpänä tarttuvana taudinaiheuttajana. Sukkulamatoja esiintyy niin luonnonvaraisen kuin eri tuotantomuodoissa pidettävien lampaiden ruuansulatuskanavassa. Terveellä lampaalla on yleensä useampia loislajeja ruuansulatuskanavassaan ilman, että niistä on näkyvää haittaa isäntäeläimelle tai lammastaloudelle. Lampaan ruuansulatuskanavan sukkulamato voi muuttua ongelmaksi erityisesti, kun isäntäeläintiheys kasvaa ja laitumet saastuvat.^{1,2}

Ensimmäiset laajakirjoiset loislääkkeet saatiin markkinoille 1960-luvulla. Toistaiseksi 3–9 vuoden kuluttua kunkin uuden lääkeryhmän käyttöönotosta on löydetty resistenssin kehittäneitä loiskantoja.³

Loislääkeresistenssi on levinnyt kaikkiiin maanosiin. Pahimmilla alueilla lammastiloja on jouduttu sulkemaan moniresistenttien loiskantojen vuoksi.⁴ Avermektiiniresistenssin havaitsemisen jälkeen jouduttiin odottamaan kolmatta vuosikymmentä uudella tavalla vaikuttavaa, moniresistentteihin loisiin tehoavaa lääkettä. Taistelu

YDINKOHDAT:

- Lampaiden sukkulamatojen loislääkeresistenssiä todetaan kaikissa maanosissa.
- Lampaiden loislääkeresistenssin laajuudesta Suomessa ei ole tutkimustietoa.
- Usein toistuvat lääkitykset ja lääkkeen aliannostelu ovat tärkeimmät resistenssiä aiheuttavat tekijät.
- Loislääkeresistenssiä ehkäistään lääkitsemällä vain tarpeeseen ja varmistamalla, että riittävä määrä loisia on refugissa lääkityshetkellä.

resistenssiä vastaan on ohjannut parasitologeja miettimään muita menetelmiä loistorjuntaan ja resistenssin leviämisen ehkäisemiseksi.⁵

LAMPAAN RUUANSULATUSKANAVAN SUKKULAMATOJEN ELÄMÄNKIERTO

Lampaan ruuansulatuskanavan sukkulamadot ovat levinneet lampaiden mukana kaikkialle maailmaan. Loislajit ovat suhteellisen lajispesifejä ja elävät tyypillisesti useamman lajin yhdyskunnissa. Merkittävimpiä ovat juoksutusmahassa loisivat *Teladorsagia* (*Ostertagia*) *circumcincta*, *Haemonchus contortus* ja *Trichostrongylus axei*. Ohutsuolessa elävät useat *Trichostrongylus*-, *Nematodirus*- ja *Cooperia*-lajit sekä *Bunostomum trigonocephalum*. *Chabertia ovina* ja *Trichuris ovis* sekä *Oesophagostomum*-lajit ovat yleisimmät lampaan paksusuolen sukkulamadot.

Vakavimpia oireita aiheuttavat *H. contortus* ja *Nematodirus battus*. Loislääkeresistenssiä tavataan eniten *H. contortus* - ja *T. circumcincta* -loisilla, mutta resistenttejä loispopulaatioita on kaikilla tärkeimmillä juoksutusmahalla- ja ohutsuolimadoilla.⁶

Loislääkinnän ja loislääkeresistenssin kehittymisen kannalta laiduntavien eläinten suolistomatojen elämänsyklin eräät piirteet ovat tärkeitä. Tyypillistä loisille on suora elämänsykli ilman välisäntiä. Nonparasitaariset, vapaana elävät loisivaiheet kehittyvät laitumella. Munasta vapautuva L1-toukka ja nahanluonnin jälkeinen L2-toukka elävät ulosteen bakteereilla. Infektiivistä, kasvustossa liikkuvaa L3-toukkaa jää yleensä suojaamaan L2-toukan pintakerros, kutikula.⁷ *Nematodirus*-suvun lajien erityispiirteinä on hyvä kylmän- ja kuivuudenkestävyys ja hidas kehittyminen laitumella vasta kylmäperiodin jälkeen. Kaikki kolme preparasitaarista toukka-vaihetta kehittyvät munan sisällä,

ja L3-toukka vapautuu suoraan munasta.⁸

Nonparasitaarinen loisivaihe elää loislääkintää ajatellen turvapaikassa, refugiossa eli refugissa, odottamassa pääsyä isäntään. Vapaana elävien loispopulaatioiden kestävyys ulkoisia olosuhteita vastaan vaihtelee loislajin mukaan. Loispopulaatiot sopeutuvat paikallisiin olosuhteisiin mukaan lukien loislääkkeisiin. Ruotsissa 2002 tehdyissä tutkimuksissa todettiin, että *T. circumcincta* -loistoukat talvehtivat sekä laitumella että isäntäeläimen ruuansulatuskanavassa, mutta *H. contortus* -madot ainoastaan isäntäeläimessä.⁹

Lampaan tapa laiduntaa lisää sen saamaa loismäärää. Koska lammas syö mieluiten lyhyttä nurmea, jossa on paljon loistoukkia, se syö enemmän loisia kuin esimerkiksi nauta. Lammas kehittää hitaasti (10–12 kuukaudessa) osittaisen immuniteetin ruuansulatuskanavaloisia vastaan.²

Isäntäeläimen syötyä laitumella infektiivisiksi kehittyneitä toukkia ne hakeutuvat itselleen sopivaan paikkaan isännän ruuansulatuskanavassa, kypsyvät tai jäävät uinumaan hypobioosiin limakalvoille odottamaan sopivaa aikaa kehittyä L4-toukkavaiheen kautta sukukypsiksi, lisääntymiskykyisiksi sukkulamadoiksi. Pohjoisilla leveysasteilla loisten sukukypsäksi kehittymiselle otollinen aika on kevät, jolloin loismunilla on suurempi todennäköisyys päätyä laitumelle kuin talvikaudella. Tiineyden loppuvaiheessa uuden immuniteetti loisia vastaan tilapäisesti heikkenee ja loistoukkien kehitys aikuisiksi madoiksi ajoittuukin tähän vaiheeseen. Ilmiötä kutsutaan karitsoimisaiikaiseksi nousuksi (periparturient rise). Eri sukkulamadoilla on erilainen munantuotantokyky: yksi *H. contortus* -naaras tuottaa päivässä noin 5000, *T. circumcincta* noin 500, *Trichostrongylus colubriformis* noin 100 ja *Nematodirus* spp. noin 50 munaa.⁵

LOISLÄÄKERESISTENSSI

Loislääkeresistenssi on luonnollista tai hankittua. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology -järjestön (WAAVP) hyväksymän määritelmän mukaan loislääkeresistenssi on olemassa silloin, kun normaalia suurempi määrä loispopulaatiosta kestää loislääkettä ja tämä ominaisuus periytyy.¹⁰ Tätä WAAVP:n määritelmää on kritisoitu, koska siinä oletetaan kahta asiaa: alkuperäisen populaation herkkyyys lääkeaineelle tunnetaan ja resistenssin edellytetään olevan geneettistä. Eri loispopulaatioiden luontaista loislääkeherkkyyttä ei useinkaan tunneta ja loislääkeresistenssin genetiikkakin on huonosti tunnettua.^{11,12}

Käytettävissä olevat sukkulamatoihin tehoavat sisäloislääkkeet kuuluvat pääosin kolmeen eri tavalla toimivaan ryhmään: bentsimidatsoleihin ja pro-bentsimidatsoleihin (BZ), imidatsotiatsoleihin (levamisoli, LEV) ja tetrahydropyrimidiineihin (moranteeli, pyranteeeli) sekä makrosykliisiin laktoneihin (ML). Vuonna 2008 julkaistiin ensimmäiset tutkimustulokset uuteen lääker ryhmään kuuluvien ami-noasetonitriilijohdannaisien (AAD) tehosta lampaan ja naudan suolistoloiisiin, myös moniresistenssin kehittäneisiin loispopulaatioihin.^{4,13}

Lääkitysvaihtoehtojen määrä vähenee nopeasti resistenssin ilmaantuessa. Kun resistenssi kehittyy yhdelle ryhmän aineelle, se koskee käytännössä koko samalla mekanismilla toimivaa lääker yhmää.^{11,14} Syntyntä loislääkeresistenssiä pidetään populaation pysyvänä ominaisuutena.³ Jos loislääke jätetään pois käytöstä, resistenssigeeniä kantavien loisten osuus saattaa kyllä vähentyä, mutta kun lääkettä aletaan uudelleen käyttää, ne voittavat jälleen kilpailussa herkätsylöt.

Bentsimidatsolit sekoittavat madon energiametabolian sitou-

Milla-Maria Isopoussu



tumalla sukkulamatojen mikrotubulusten β -tubuliiniin.⁷ BZ-resistenteillä loisilla pistemutaation seurauksena lääkkeen kohdemolekyyli muuttuu loisilääkkeen sitoutumiselle sopimattomaksi. On kuitenkin myös BZ-resistentejä loisia, joilla tätä mutaatiota ei ole.^{15,16}

Imidatsotiatsoli-tetrahydropyrimidiiniryhmän (jota myös kutsutaan levamisoli-moranteeliryhmäksi) lääkkeet ovat kolinergisia agonisteja ja vaikuttavat loisen somaattisten lihassolujen nikotiinisiin asetylkoliinireseptoreihin (nAChR). Ryhmän lääkkeen sitoutuminen nAChR:iin aiheuttaa Ca^{2+} -ionien virtauksen solun sisään ja solun depolarisoitumisen, mistä seuraa spastinen paralyysi. Loinen poistuu elimistöstä peristaltiikan saattamana. LEV-resistenssimekanismeja ei tunneta tarkasti, mutta senkin uskotaan olevan useamman geenin aiheuttama. Eri loispopulaatioiden ja loislajien LEV-resistenssimekanismit ilmeisesti vaihtelevat.^{15,16}

Makrosykliset laktonit jaetaan avermektiineihin ja milbemysiineihin. Ne vaikuttavat glutamaattiporttisiin kloridikanaviin kiihdyttämällä kloridi-ionien siirtymistä solun sisään. Tämä aiheuttaa loisen hermosolujen hyperpolarisoitumisen, mistä seuraa loisen halvaantuminen ja energiahukasta johtuva

kuolema.^{7,11,17} Moksidektiinilla, lampaille käytössä olevalla milbemysiinillä, on parempi teho kuin ivermektiinillä. Tämä johtuu lähinnä pidemmästä vaikutusajasta elimistössä: ivermektiinin puoliintumisaika on 1–2 ja moksidektiinin 13–15 vuorokautta.^{15,18} Monet ryhmän lääkkeistä ovat pitkävaikutteisia, mikä voi lisätä resistenssin kehittymisherkkyttä.¹¹ Makrosyklisten laktonien yhden nukleotidin polymorfismin perustuva resistenssimekanismi on todettu naudan *Cooperia oncophora*-loisella, mutta useat tutkimukset viittaavat siihen, että ML-resistenssi yhdenkin loislajin sisällä on usean eri mekanismin tulos.¹²

Loislääkeresistenssin tutkiminen

WAAVP suosittelee kahta menetelmää loislääkeresistenssin tutkimiseksi: ulosteen munien vähenemiseen perustuvaa testiä (faecal egg count reduction test, FECRT) ja munien kuoriutumiseen perustuvaa testiä (egg hatch test, EHT).¹⁰

Loislääkeresistenssiä tutkitaan in vivo - ja in vitro -menetelmin. In vivo -tutkimukset ovat kalliita ja työläitä, mutta ne sopivat minkä tahansa loisilääkkeen tutkimiseen.¹⁴ Tarkin in vivo -tutkimus, jota käytetään uusien lääkkeiden tehonmittauksissa ja tutkimusmenetelmiä

arvioitaessa, on lääkityksen jälkeinen raadonavaus ja suolistosta löytyvien loisten laskenta.¹⁹

Eniten käytetyssä in vivo -tutkimuksessa, FECRT:ssä, otetaan ulostenäytteet ja annetaan loisilääkitys. Uusintänäytteet otetaan käytetyn lääkeaineryhmän mukaan joko 3–7 vuorokauden (levamisoli), 8–10 vuorokauden (bentsimidatsolit) tai 14–17 vuorokauden (makrosykliset laktonit) kuluttua. Näytteistä lasketaan madonmunien määrä grammassa ulostetta (epg, eggs per gram) yleensä McMaster-menetelmällä. Tulosten perusteella lasketaan madonmunien vähenemä. Rajana pidetään 95 %:n vähenemää edellyttäen, että riittävä määrä eläimiä on tutkittu tilastollisen luotettavuuden takaamiseksi.²⁰ Resistenssi pystytään osoittamaan FECRT:llä, jos populaatiosta yli 25 % on resistenteja.²⁰ Tutkimukseen tulisi ottaa satunnaisesti vähintään 10 eläintä ja myös lääkitsemätön kontrolliryhmä, jotta madonmunien erityksen normaalivaihtelu voidaan huomioida.²¹ Tutkittavilla nuorilla karitsoilla (3–6 kuukautta) pitäisi olla yli 150 madonmunaa grammassa ulostetta, mikä käytännössä edellyttää, että tilan loistilanne tiedetään ennen testausta.¹⁰ Lisäksi suositellaan toukkaviljelmien tekoa lajinmäärittystä varten

sekä ennen että jälkeen lääkitystä otetuista näytteistä.²⁰ Testin herkkyyttä vähentää se, että loislajien munantuotantokyky vaihtelee. Jos tutkittavassa loisyhteisössä resistentti loinen tuottaa vähän munia, resistenssi voi jäädä kokonaan huomaamatta, jos testin yhteydessä ei tehdä toukkatunnistusta.²²

In vitro -testit perustuvat loisten kehityksen estymiseen tai loisten osien tutkimiseen laboratoriossa loislääkkeen läsnä ollessa. In vitro -testit ovat yleensä kätevämpiä tehdä kuin in vivo -tutkimukset, tulokset saadaan nopeammin ja lisäksi ne sopivat paremmin pienten katraiden tutkimiseen.¹⁴

EHT perustuu bentsimidatsolien tunnettuun toksisuuteen madonmunille. Pestyjä, tuoreita loismunia kasvatetaan L1-toukiksi tiabendatsolipitoisuudessa, jonka tiedetään estävän 99 prosenttisesti *H. contortus* -, *T. circumcincta* -, *T. colubriformis* -loisten ja kenttätestien mukaan myös paksusuolen *Cooperia*- ja *Oesophagostomum*-lajien madonmunien kehittymisen. Vaihtoehtoisesti voidaan loismunien kehitystä seurata eri lääkeainepitoisuuksissa. Myös EHT edellyttää, että 25 % populaatiosta kantaa resistenssigeeniä, ennen kuin sillä pystytään havaitsemaan resistenssi.^{20,23}

Sukkulamatojen toukkien kehitykseen ja ominaisuuksiin perustuvia testejä on useita: toukan kehitystä seuraava testi (larval development assay, LDA) ja siitä kehitetty mikroagarilla tehtävä testi (microagar larval development test, MALDT).²⁰ Muita, lähinnä tieteellisissä tutkimuksissa käytettyjä menetelmiä ovat toukkien liikkumiskykyyn perustuvat testit (larval motility ja larval paralysis test) levamisoliherkkyyden tutkimiseen,¹⁴ L1-toukkien ravinnonkäyttökykyyn perustuva testi (larval feeding inhibition test)²⁴ ja aikuisten loisten liikkumisen estymiseen perustuva testi (adult migration inhibition test) sekä

värireaktioihin perustuvat biokemialliset testit non-spesifisten esteraasien ja asetylkolinesteraasin osoittamiseksi.²³ MALDT:llä pystytään tutkimaan kaikkia laajakirjoisia loislääkkeitä, joskaan eräiden tutkijoiden mukaan menetelmä ei ole luotettava tutkittaessa lampaiden suolistoloisten resistenssiä makrosyklisille laktoneille.²⁰ MALDT on herkempi kuin FECRT ja se toimii, kun loislääkeresistenttejä loisia on vähintään 10 % populaatiosta.²³ MALDT:stä on markkinoilla kaupallinen tuote. Vuonna 1996 patentoitiin värjäysmenetelmä, jolla lipofiilinen väriaine tarttuu ivermektiiniherkkien, muttei resistenttien sukkulamatojen neuroneiden membraaniin.²⁵

Molekyylibiologisten testien kehittämistä pidetään tärkeänä, koska niiden avulla pystyttäisiin osoittamaan resistenssi jo siinä vaiheessa, kun populaatiosta 1 % on resistenttejä.²³ Resistenssiuhka voitaisiin havaita jo ennen kuin lääkityksen epäonnistuminen kentällä todetaan.^{3,12} Lampaiden trikostromglycidien bentsimidatsoliresistenssin tutkimiseen on esitetty polymeraasiketjureaktioon (PCR) pohjautuvaa testiä, jolla pystytään osoittamaan mutaatio 1 β -tubuliinia koodaavassa geenissä.²⁰

LOISLÄÄKERESISTENSSIN ESIINTYMINEN

Jo 1990-luvulla jouduttiin toteamaan, ettei maailmassa ole aluetta, jolla ei esiinny pikkumärehtijöiden loislääkeresistenssiä. Resistenssitilanne oli pahin eteläisellä pallonpuoliskolla.^{3,18}

Pohjoismaista ensimmäinen raportti lampaiden loislääkeresistenssistä oli Tanskassa 1987 tehty 22 tilan kartoitustutkimus. Bentsimidatsoliresistenssi todettiin neljässä ja levamisoliresistenssi kolmessa katraassa.²⁶ Vuonna 1996 julkaistun uuden kartoituksen mukaan seitsemällä tutkituista 16 tilasta todettiin resistenssi yhdelle tai useammalle

loislääkkeelle. Kahdella tilalla resistenssi kohdistui levamisoliin ja ivermektiiniin, kahdella levamisoliin ja kahdella bentsimidatsoliin sekä yhdellä tilalla ivermektiiniin. Loisista yleisimmät olivat *Trichostrongylus* spp. ja *Teladorsagia* spp.²⁷

Ruotsissa tutkittiin FECRT:llä 2006–2007 laidunkausien aikana 45 tilalta yhteensä 1330 ulosteenäytettä loislääkeresistenssin varalta. Kahdella tilalla (4 % tiloista) todettiin bentsimidatsoliresistentti *H. contortus*. Myös ivermektiiniresistenssiä oli kahdella tilalla. Jatkokokeissa pyrosekvensoitiin resistenttien tilojen matonäytteitä ja todettiin yli 40 %:n bentsimidatsoliresistenssialleelin frekvenssi. Pahimmallaan se oli 100 %.²⁸

LOISLÄÄKERESISTENSSIN EHKÄISY

Loislääkeresistenssi voi tulla osatoeläimen mukana ulkomailta, lammastilojen välisessä siitoseläinkaupassa maan sisältä tai kehittyä tilojen yhteislaitumilla tai tilan omien lääkitysten seurauksena.²² Kreikassa lampaiden ruuansulatuskanavaloisten oletettiin olevan herkkiä loislääkkeille, koska siellä käytettiin vähän loislääkkeitä ja laidunnusalat olivat laajat. 1990-luvun puolivälissä tehdyssä kartoituksessa todettiin kuitenkin 15 %:lla tutkituista tiloista resistenssiä, muun muassa katraissa, joissa oli tuontieläimiä.¹⁸ Kahdella 16 tanskalaisesta tilasta todettiin ivermektiiniresistenssi ja yhdellä levamisoliresistenssi, vaikka kyseisiä lääkkeitä ei ollut tiloilla käytetty. Tiloille oli ostettu lampaita.²⁷

Tuontivuohia pidetään tuontilampaitakin suurempana riskinä, koska niiden loisilla esiintyy loislääkeresistenssiä useammin. Edellä mainitussa tutkimuksessa²⁷ pahin bentsimidatsoliresistenssi todettiin tilalla, jolla vuohet laidunsivat yhdessä lampaiden kanssa. Toisessa tanskalaisessa tutkimuksessa²⁹

12:lla 15 tutkitusta vuohitilasta todettiin loislääkeresistenssiä. Lampailla ja vuohille käytetään samoja loislääkkeitä, mutta vuohi tarvitsee nopeamman lääkeainemetabolin vuoksi suuremman bentsimidatsoliannoksen elopainokiloa kohti.^{14,29}

Laidun on lampaiden ruuansulatuskanavan sukkulamatojen refugi. Tietoa voi hyödyntää kahdella tapaa: laidun huolehtii loisten geneettisen monimuotoisuuden säilymisestä. Loislääkeresistenssin uhatessa tai ilmaantuessa tätä herkkää populaatiota voidaan hyödyntää laimentajana. Jollei loislääkeresistenssi ole ongelma, herkässä iässä olevalle lammaskatraalle (alle puolivuotiaille karitsoille) tarjotaan puhdas laidun.

Laitumien puhtaudesta huolehditaan vuorolaidunnuksen ja laidunkierroksen avulla. Lampaiden kanssa vuorolaidunnukseen soveltuvat hevoset ja aikuiset naudat. Toinen eläinlaji toimii laidunimurina syömällä loistoukkia. *T. axei* voi tosin infektoida sekä naudat että lampaan. Ruotsalaisessa tutkimuksessa *N. battus* -loisen munia todettiin myös nautojen ulosteessa.⁸ Maa- ja elintarviketalouden tutkimuskeskuksen (MTT) tutkimuksessa nautojen ja lampaiden yhteislaidunnus ei lisännyt loisongelmaa laidunpaineen kasvaessa.³⁰ Suomessa poronhoitoalueella on lammastalouskeskittymä ja lampaat ja porot saattavat laiduntaa samoilla alueilla, mikä on riski, koska *T. circumcincta* -, *T. axei* - sekä *H. contortus* -loiset pystyvät tarttumaan poroon.³¹

Vuorolaidunnuksen lisänä kasvivuorottelulla hillitään laitumien saastumista ja laitumella talvehtivien loisten määrää. Myös metsäalueita voidaan käyttää joutilaiden uuhien laidunnukseen. Loisten säilyminen varjoisissa paikoissa voi kuitenkin yllättää.⁵ Laitumen puhdistuminen loisista riippuu monesta tekijästä ja on siis tila- ja säätilakohtainen. Eläintiheys vaikuttaa laitumien ja jaloittelalueiden

saastumiseen ja loisten aiheuttamat kliiniset ongelmat ilmenevät yleensä vasta toisena tai kolmantena laidunnusvuonna.^{8,32} Myös talvisin käytettävät jaloittelualueet tulisi suunnitella niin, että ne ovat välillä käyttämättä tai toisen eläinlajin käytössä puhdistuakseen.

Loislääkkeet ovat osa hyvin toimivaa tai kestäväää loistorjuntaa ja välttämättömiä henkeä uhkaavissa tiloissa, kuten vaikeassa hemonkoosissa.^{5,14,3} Loislääkityksellä ei ole yleensä tarkoitukseen puhdistaa tilaa loisista tai tappaa jotain loislajia sukupuuttoon, vaan pitää loismäärä sellaisella tasolla, ettei siitä koidu haittaa eläimelle (sairautta tai eläimen hyvinvoinnin heikkenemistä) eikä kohtuuttomia tuotantotappioita. Ruotsissa vuosina 2003 ja 2004 kahdella öölantilaisella lammastilalla tehdyssä pilottitutkimuksessa tosin hävitettiin *H. contortus* -loiset lääkitsemällä eläimet suun kautta annetulla ivermektiinillä talvella, jolloin kaikki kyseiset loiset ovat isäntäeläimessä. Tutkijat painottivat resistenssinkehittymisriskiä ja oikean lääkevalinnan merkitystä sekä uusintatartuntojen ehkäisyä.³³

Lääke annetaan vain tarvittaessa. Tarve määritetään tarkkailemalla tilan loistilannetta ja luokittelemalla lampaiden kunto usein. Kun päätetään lääkittää, huolehditaan siitä, että loisia on refugissa laitumella tai lääkitys kohdennetaan (targeted selective treatment, TST) jättämällä lääkitsemättä katraan hyväkuntoisista eläimistä 10–20 % tai ne, joiden ulosteessa on vain vähän madonmunia.^{6,21}

Lampaan iällä ja siihen liittyvällä immunologisella kehittymättömyydellä on vaikutusta siihen, kuinka helposti loislääkkeen käyttö valikoi resistenttejä loiskantoja. Uusi-seelantilaisten tutkimusten mukaan uuhien lääkitystä karitsoinnin yhteydessä tulisi välttää ja lääkittää uuhien sijasta ensisijaisesti vieroitettuja karitsoita.^{34,35}

Lääkettä annetaan ohjeannos,

katraan tai ryhmän painavimman eläimen punnitus tuloksen mukaan. Lääkkeen antoon käytettävä annostelija puhdistetaan, huolletaan ja testataan säännöllisesti.²¹ Lääke tulee saattaa oikeaan paikkaan, suun kautta annettaessa kielen tyveen, jotta lamma on joutunut nielemään koko annoksen. vain se menee varmimmin pötsiin. Paha loistartunta sinällään nopeuttaa suolen tyhjenemistä ja ruokinta lisää ruuansulatuskanavan toimintaa. Erityisesti bentsimidatsolien tehon parantamiseksi annetaan terveille, hyväkuntoisille lampailla, tiineitä lukuun ottamatta, vuorokauden ajan ennen lääkitystä vain vettä.²

Lääkeaineen vuosittaista vaihtoa suositellaan resistenssiä ehkäisevänä keinona²² erityisesti siinä tapauksessa, ettei tilalla ole resistenssiä makrosyklisille laktoneille.⁷ Lääkitysten jatkuva vaihtoa on myös kritisoitu ainakin kahdesta syystä: maassa tai tilalla, jossa ei ole loislääkeresistenssin seurantaa, kliininen resistenssi havaitaan nopeammin, jos käytössä on vain yksi lääkevalmiste. Toiseksi näin taataan ainakin jollekin lääkkeelle herkän loispopulaation säilyminen eläinyksikössä.² Eri loislääkeryhmillä on myös yhteisiä resistenssimekanismeja, joiden kehittymisen ehkäisemiseen lääkeryhmien kiertäminen ei ehkä auta.³⁶

Pitkävaikutteisten lääkemuotojen käyttöön sisältyy riski, että ne vaikutuksen loppupuolella toimivat kuin lääkettä aliannosteltaessa. Riski on suuri erityisesti, jos niiden teho ei aluksikaan ole riittävä.^{14,15,37} Yhdistämällä kaksi tai useampia lääkkeitä samaan antokertaan on yritetty hidastaa valintapaineesta johtuvaa resistenssin kehittymistä ja käyttää hyväksi lääkkeiden yhteiskäytössä saatavaa tehonlisäystä (additiivinen vaikutus). Lääkkeiden yhteiskäytön teoreettista pohjaa on kyseenalaistettu, ainakin jos resistenssiaste käytetyille lääkkeille on yli 90 %. Yhdistelmä-lääkkeissä

on usein laakamatoihin tehoava pratsikvanteli makrosyklisen laktonin kanssa. Jokaisen annetun maksa- tai heisimatolääkityksen yhteydessä tulee näin annetuksi myös makrosyklinen laktoni.⁵

”Lääkitse ja siirrä” -menetelmä (dose-and-move), jossa lääkityt eläimet siirretään puhtaalle laitumelle, saattaa lisätä resistenssin kehittymistä. Tämä menetelmä on joutunut osittain väistymään, kun refugin merkitys loisekologiassa on alettu ymmärtää paremmin. ”Siirrä ja lääkitse” -menetelmään (move-and-dose) on syytä siirtyä viimeistään siinä vaiheessa, kun loislääkeresistenssi todetaan tilalla. Tällä taataan, että lääkityksestä selvinneet suolistoon eloon jääneet, lisääntymiskykyiset resistentit loiset saavat kilpailijoikseen laitumelta herkkiä loisia. Loislääkeherkkien loisten olemassaolo varmistetaan välttämällä lääkitystä pitkien kuumien ja kuivien kausien jälkeen, jolloin laitumella refugissa olevien loisten määrä on todennäköisesti pieni.^{2,5}

Rehun proteiinipitoisuudella sekä kivennäis- ja hivenaineiden (fosforin, kuparin, molybdeenin ja koboltin) määrillä näyttää olevan vaikutuksia lois-isäntäsuhteeseen.³⁸ Lammasrotujen ja -yksilöiden välillä on eroja kyvyssä hillitä loisten munantuotantoa (resistenssi) ja kestää loistauteja (resilienssi). Lisäksi proteiinilisän on todettu vähentävän geneettisesti heikommilla yksilöillä loistautien aiheuttamia patofysiologisia muutoksia.³⁸

Biologiseen torjuntaan ja luonnonlääkintään liittyviä hankkeita on ollut pitkään käynnissä. Monet näistä ovat pohjoismaista johdettuja. On esimerkiksi tutkittu sukkulamatoja laitumella syövän sienien lisäämistä rehuun ja loisia torjuvien tanniinipitoisten kasvien lisäämistä sopivassa määrin laidunkasvien tai rehun joukkoon.^{39,40} Myös kansanparannuksessa käytettyjen lääkekasvien tehoa on viimeisen vuosikymmenen aikana tutkittu tieteellisesti.¹ Lampaiden aktiivi-

seen immunisointiin ruuansulatuskanavan loisia vastaan ei ole yrityksistä huolimatta onnistuttu kehittämään kaupallista rokotetta.⁴¹

POHDINTA

Suomessa on vähän paikallistason tietoa lampaiden ruuansulatuskanavan loismatotaudista ja sen epidemiologiasta. Loislääkkeiden käyttötavoista suomalaisilla suurenreuvien katraiden lammastiloilla ei myöskään ole julkaistua tietoa. Loisia suomalaisilla lammastiloilla on: Helsingin yliopiston eläinlääketieteellisessä tiedekunnassa tehdyn tutkimuksen mukaan kaikilla 24 tutkitulla suomalaisella lammastilalla oli suolistolaisia.⁴²

Muissa maissa ja varsinkin eri ilmasto-olosuhteissa tehtyjen tutkimusten johtopäätösten ja hoitokäytäntöjen siirtäminen suoraan oloihimme voi olla uhkarohkeaa. Tiedon vähäisyyden vuoksi joudumme Suomessa turvautumaan päivitettyyn yleistietoon: ehkäisemme loislääkeresistenssiä laitumien lohkotuksella, laidunkierrolla, vuoroviljelyllä, eläinlajivuorottelulla, kohottamalla immuniteettia hyvällä rehulla, valitsemalla siitokseen loistauteja kestäviä yksilöitä sekä suojaamalla nuoria eläimiä loistartunnoilta laitumella.

Kestävää lääkityskäytäntöä ei ole helppo toteuttaa, koska edellä mainitut ei-kemialliset keinot ovat työläitä verrattuna lääkkeen antamiseen ja karitsan odotetaan kasvavan teuraskypsäksi 4–6 kuukaudessa.

Suomessa ei ole markkinoilla lampaalle rekisteröityjä sisäloislääkkeitä. Eläinlääkäri joutuu valitsemaan ensisijaisesti muille tuotantoeläimille rekisteröidyistä valmisteista sen, jonka farmakologiset ominaisuudet parhaiten soveltuvat lampaalle. Lääkitysten tulisi perustua tilan loistilanteen ja muiden loistorjuntamahdollisuuksien tuntemiseen ja olla osa terveydenhuoltosuunnitelmaa.

Jos mikrobilääkettä määrätään tuotantoeläimille useammin kuin kahdesti vuodessa, pitää sen tehoa seurata ja taudinaiheuttaja määrittää. Loislääkkeillä tällaista edellytystä ei ole. Madonmunien vähenemään perustuva loislääkkeen tehonseuranta on joka tapauksessa mahdollista toteuttaa tilatasolla ja alku järkipäiselle loistorjunnalle.

KIITOKSET

Kiitos Antti Sukuralle käsikirjoituksen ja kahdelle tuntemattomalle vertaisarvioijalle rakentavasta pohdiskelusta.

KIRJOITTAJIEN OSOITTEET

Tuula Hyyrynen, erikoistuva eläinlääkäri (tarttuvat eläintaudit) Helsingin yliopisto, eläinlääketieteellinen tiedekunta, eläinlääketieteellisten biotieteiden osasto PL 66, 00014 Helsinki tuula.hyyrynen@finnet.fi

Antti Oksanen, diplomiparasitologi (DipEVPC) Elintarviketurvallisuusvirasto Evira, tuotanto- ja villieläintutkimusyksikkö

KIRJALLISUUS

1. Waller PJ. From discovery to development: current industry perspectives for the development of novel methods of helminth control in livestock. *Vet Parasitol.* 2006;139:1–14.
2. Singh D, Swarnkar CP. Role of refugia in management of anthelmintic resistance in nematodes of small ruminants – a review. *Ind J Small Ruminants* 2008;14:141–80.
3. Kaplan RM. Drug resistance in nematodes of veterinary importance: a status report. *Trends Parasitol.* 2004;20:477–81.
4. Kaminsky R, Gauvry N, Weber SS, Skripsky T, Bouvier J, Wenger A ym. Identification of the amino-acetonitrile derivative monepantel (AAD 1566) as a new anthelmintic drug development candidate. *Parasitol Res.* 2008;103:931–9.
5. Molento MB. Parasite control in the age of drug resistance and changing

- agricultural practices. *Vet Parasitol.* 2009;163:229–34.
6. Jabbar A, Iqbal Z, Kerboeuf D, Muhammad G, Khan MN, Afaq M. Anthelmintic resistance: the state of play revisited. *Life Sci.* 2006;79:2413–31.
7. Taylor MA, Coop RL, Wall RL. *Veterinary parasitology*. 3. painos. Singapore: Blackwell Publishing; 2007.
8. Lindqvist A, Ljungström BL, Nilsson O, Christensson D. *Nematodirus battus* demonstrated in Sweden. *Svensk Vet Tidn.* 2000;52:813–6.
9. Waller PJ, Rudby-Martin L, Ljungström BL, Rydzik A. The epidemiology of abomasal nematodes of sheep in Sweden, with particular reference to over-winter survival strategies. *Vet Parasitol.* 2004;122:207–20.
10. Coles GC, Bauer C, Borgsteede FHM, Geerts S, Klei TR, Taylor MA ym. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) methods for the detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. *Vet Parasitol.* 1992;44:35–44.
11. Sangster NC, Gill J. Pharmacology of anthelmintic resistance. *Parasitol Today* 1999;15:141–6.
12. Prichard RK, von Samson-Himmelstjerna G, Blackhall WJ, Geary TG. Foreword: towards markers for anthelmintic resistance in helminths of importance in animal and human health. *Parasitology* 2007;134:1073–6.
13. Kaminsky R, Ducray P, Jung M, Clover R, Rufener L, Bouvier J ym. A new class of anthelmintics effective against drug-resistant nematodes. *Nature* 2008;452:176–80.
14. Le Jambre LF. Anthelmintics and preserving their effectiveness. Konferenssiesitysten kokoelmassa: Sustainable parasite control in small ruminants: an international workshop sponsored by ACIAR; 22–25.4.1996; Bogor. Canberra: Australian Centre for International Agricultural Research (ACIAR); 1996.
15. Dobson RJ, LeJambre L, Gill JH. Management of anthelmintic resistance: inheritance of resistance and selection with persistent drugs. *Int J Parasitol.* 1996;26:993–1000.
16. Martin PJ, Anderson N, Jarrett RG. Detecting benzimidazole resistance with faecal egg count reduction tests and in vitro assays. *Aust Vet J.* 1989;66:236–40.
17. Prichard RK, Roulet A. ABC transporters and β -tubulin in macrocyclic lactone resistance: prospects for marker development. *Parasitology* 2007;134:1123–32.
18. Waller PJ. Anthelmintic resistance. *Vet Parasitol.* 1997 ;72:391–405.
19. Wood IB, Amaral NK, Bairden K, Duncan JL, Kassai T, Malone JB Jr. ym. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) second edition of guidelines for evaluating the efficacy of anthelmintics in ruminants (bovine, ovine, caprine). *Vet Parasitol.* 1995;58:181–213.
20. Coles GC, Jackson F, Pomroy WE, Prichard RK, von Samson-Himmelstjerna G, Silvestre A ym. The detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. *Vet Parasitol.* 2006;136:167–85.
21. Taylor MA, Hunt KR, Goodyear KL. Anthelmintic resistance detection methods. *Vet Parasitol.* 2002;103:183–94.
22. Silvestre A, Leignel V, Berrag B, Gasnier N, Humbert J-F, Chartiere C ym. Sheep and goat nematode resistance to anthelmintics: pro and cons among breeding management factors. *Vet Res.* 2002;33:465–80.
23. Papadopoulos E. Anthelmintic resistance in sheep nematodes. *Small Ruminant Res.* 2008;76:99–103.
24. Alvarez-Sanchez MA, Perez Garcia J, Bartley D, Jackson F, Rojo-Vazquez FA. The larval feeding inhibition assay for the diagnosis of nematode anthelmintic resistance. *Exp Parasitol.* 2005;110:56–61.
25. US Patent 5583008 - Rapid diagnostic procedure for ivermectin resistance [kotisivu internetissä]: USA: Patentstorm LCC [päivitetty 1.4.2010] <http://www.patentstorm.us/patents/5583008/description.html>. Luettu 6.4.2010.
26. Bjørn H, Monrad J, Nansen P. Anthelmintic resistance in nematode parasites of sheep in Denmark with special emphasis on levamisole resistance in *Ostertagia circumcincta*. *Acta Vet Scand.* 1991;32:145–54.
27. Maingi N, Bjørn H, Thamsborg SM, Bøgh HO, Nansen P. Anthelmintic resistance in nematode parasites of sheep in Denmark. *Small Ruminant Res.* 1996;23:171–81.
28. Gustafsson K, Höglund J, Ljungström B. Anthelmintic resistance in Swedish sheep flocks. *Svensk Vet Tidn.* 2009;61:11–5.
29. Maingi N, Bjørn H, Thamsborg SM, Bøgh HO, Nansen P. A survey of anthelmintic resistance in nematode parasites of goats in Denmark. *Vet Parasitol.* 1996;66:53–66.
30. Sormunen-Christian R, Manninen M, Jauhiainen L, Oksanen A. Effect of mixed grazing of suckler cows and lambs on faecal egg counts and animal performance. *Grassland Sci Eur.* 2008;13:861–3.
31. Hrabok JT, Oksanen A, Nieminen M, Rydzik A, Uggla A, Waller PJ. Reindeer as hosts for nematode parasites of sheep and cattle. *Vet Parasitol.* 2006;136:297–306.
32. Thamsborg SM, Jørgensen RJ, Waller PJ, Nansen P. The influence of stocking rate on gastrointestinal nematode infections of sheep over a 2-year grazing period. *Vet Parasitol.* 1996;67:207–24.
33. Waller PJ, Rydzik A, Ljungström BL, Törnqvist M. Towards the eradication of *Haemonchus contortus* from sheep flocks in Sweden. *Vet Parasitol.* 2006;136:367–72.
34. Leathwick DM, Miller CM, Atkinson DS, Haack NA, Alexander RA, Oliver A-M ym. Drenching adult ewes: Implications of anthelmintic treatments pre- and post-lambing on the development of anthelmintic resistance. *New Zeal Vet J.* 2006;54:297–304.
35. Waghorn TS, Oliver A-MB, Miller CM, Leathwick DM. Acquired immunity to endoparasites in sheep interacts with anthelmintic treatment to influence selection for anthelmintic resistance. *New Zeal Vet J.* 2010;58:98–102.
36. Kerboeuf D, Blackhall W, Kaminsky R, von Samson-Himmelstjerna G. P-glycoprotein in helminths: function and perspectives for anthelmintic treatment and reversal of resistance. *Int J Antimicrob Ag.* 2003;22:332–46.
37. Kaminsky R. Drug resistance in nematodes: a paper tiger or a real problem? *Curr Opin Infect Dis.* 2003;16:559–64.
38. Coop RL, Holmes PH. Nutrition and parasite interaction. *Int J Parasitol.* 1996;26:951–62.
39. Larsen M. Biological control of nematode parasites in sheep. *J Anim.Sci.* 2006; 84 Suppl E:133–9.
40. Hoste H, Jackson F, Athanasiadou S, Thamsborg SM, Hoskin SO. The effects of tannin-rich plants on parasitic nematodes in ruminants. *Trends Parasitol.* 2006;22:253–61.
41. Smith WD. Prospects for vaccines of helminth parasites of grazing ruminants. *Int J Parasitol.* 1999;29:17–24.
42. Tarvainen, L. Lampaan ruuansulatuskanavan loisten esiintyminen Suomessa. [lisensiaatin tutkielma] Helsinki: Helsingin yliopisto; 2009.