

Hevosten yleisimmät sisäloiset,
loislääkkeet ja
päivitetty katsaus resistenssitilanteeseen

Kirjallisuuskatsaus

ELK Mari Torkki
Eläinlääketieteen lisensiaatin tutkielma
Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto
Eläinlääketieteellinen tiedekunta
Helsingin yliopisto
2014



Tiedekunta - Fakultet - Faculty Eläinlääketieteellinen tiedekunta		Osasto - Avdelning – Department Kliinisen hevost- ja pieneläinlääketieteen osasto	
Tekijä - Författare - Author Mari Torkki			
Työn nimi - Arbetets titel - Title Hevosten yleisimmät sisäloiset, loislääkkeet ja päivitetty katsaus resistenssitilanteeseen			
Oppiaine - Läroämne - Subject Farmakologia ja Toksikologia			
Työn laji - Arbetets art - Level Kirjallisuuskatsaus		Aika - Datum - Month and year 5/2014	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages 68
Tiivistelmä - Referat – Abstract <p>Tutkielma on kirjallisuuskatsaus, jonka tarkoituksena on päivittää hevosten sisäloisten loislääkeresistenssitilannetta Suomessa ja maailmalla, nykyiset hoitosuositukset sekä ottaa selvää mahdollisista uusista markkinoille tulevista loislääkkeistä. Riittävän taustatiedon varmistamiseksi työn alussa on käsitelty hevosten yleisimmät sisäloiset ja Suomessa käytössä olevat hevosten sisäloisiin vaikuttavat lääkkeineet.</p> <p>Hevosilla sisäloiset ovat tärkeä syy sairastamiseen, minkä takia niitä tulee kontrolloida. Suuret loistartunnat voivat vaikuttaa hevosen suorituskykyyn, kasvuun ja yleiskuntoon sekä altistaa stressin kautta muille sairauksille. Suurimman uhan hevosten terveydelle aiheuttavat <i>Cyathostomum spp.</i>, <i>Parascaris equorum</i>, <i>Anoplocephala perfoliata</i> ja <i>Strongylus vulgaris</i>. Cyathostomioita ja <i>P. equorumia</i> pidetään nykyään hevosten tärkeimpinä loispatoogeneina. Varsoilla, alle 1-vuotiailla hevosilla, yleisimpiä sisäloisia ovat <i>P. equorum</i> ja <i>Strongyloides westeri</i>. Aikuisilla hevosilla yleisimpiä sisäloisia ovat suuret sukkulamadot, kihomadot ja keuhkomadot.</p> <p>Rutiininomaiset intervallilääkitykset ovat aiheuttaneet hevosten loispopulaatioille suuren valintapaineen, mikä on johtanut resistenssien kantojen kehittymiseen. Tähän mennessä hevosilla loislääkeresistenssiä ovat kehittäneet <i>Cyathostominae</i>- ja <i>Parascaris equorum</i> -loiset. Cyathostomioilla eli pienillä strongyluksilla resistenssin kehittymisestä raportoitiin ensimmäisen kerran jo 1950-luvulla ja <i>P. equorumilla</i> vasta vuonna 2000. Nykyään resistenssi on kasvava ongelma hevosten sisäloislääkkeitä kohtaan. Resistenssistä on julkaistu vuosittain useita tutkimuksia ja ne tulisi käydä säännöllisesti läpi, jotta hoitosuositukset ja loisten kontrolliohjelmat pysyvät ajan tasalla. Kirjallisuudessa on tälläkin hetkellä ristiriitaisia ohjeita loisten kontrolloimiseen, eikä resistenssin kehittymisen hidastaminen ole edennyt toivotulla tavalla.</p> <p>Resistenssin havaitsemisen jälkeen loistartuntoja ja loisten leviämistä on pyritty kontrolloimaan ei-lääkkeellisillä keinoilla, esimerkiksi laidunhygieniasta huolehtimalla. Samalla on otettu käyttöön myös kohdennettu loislääkitys, jolloin hevoset lääkitään vain ulostenäytetutkimusten tulosten perusteella. Yleisenä raja-arvona lääkitykselle on ollut 200 epg (madonmunien määrä grammassa ulostetta), mutta menetelmän luotettavuudessa on puutteita. Lääkekehityksen rinnalla on kehitelty myös tarkempia tutkimusmenetelmiä loistartuntojen määrittämiseksi. Esimerkiksi <i>Cyathostominae</i>-, <i>P. equorum</i>- ja <i>A. perfoliata</i> -tartuntojen määrittäminen tulee tulevaisuudessa perustumaan ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay)- ja PCR (polymerase chain reaction) -pohjaisiin menetelmiin.</p> <p>Hevosille on kehitetty vuoden 1917 jälkeen 11 uutta sisäloisiin tehoavaa lääkeainetta. Nykyään yleisesti käytössä on bentsimidatsolit, makrosykliset laktonit, pyrimidiinit ja pratsikvanti. Näiden lääkeaineiden käyttöä on rajoitettava, jotta niitä voidaan käyttää tulevaisuudessa loisten häätämiseen, koska uusien loislääkeaineiden kehitys on hidasta. Muutamasta aineesta on saatu lupaavia tuloksia, kuten esimerkiksi netobimiini hevosten strongylusten häätämässä ja sykliset oktadepsipeptidit, joita on tutkittu lähinnä märehitijöiden sukkulamadoilla. Lisää tutkimuksia kuitenkin tarvitaan ennen kuin ne voidaan ottaa hevosilla yleisesti kliniseen käyttöön.</p>			
Avainsanat - Nyckelord - Keywords Hevonen, sisäloiset, loislääkeaine, resistenssi, hoitosuositukset, ulostenäytetutkimus			
Säilytyspaikka - Förvaringställe - Where deposited Eläinlääke- ja elintarviketieteiden talon (EE-talo) Oppimiskeskus, Viikin kampuskirjasto			
Työn johtaja (tiedekunnan professori tai dosentti) ja ohjaaja(t) - Instruktor och ledare - Director and Supervisor(s) Ohjaaja Marja Raekallio, Johtaja Outi Vainio			

SISÄLLYSLUETTELO

1 JOHDANTO	1
2 KIRJALLISUUSKATSAUS	2
2.1 Hevosten tyypillisimmät sisäloiset	2
2.1.1 Heisimadot	2
2.1.1.1 <i>Anoplocephala perfoliata</i>	3
2.1.2 Tiehyt- eli imumadot	4
2.1.2.1 <i>Fasciola hepatica</i>	4
2.1.3 Pyörö- eli sukkulamadot	5
2.1.3.1 <i>Cyathostomum spp.</i>	6
2.1.3.2 <i>Dictyocaulus arnfieldi</i>	9
2.1.3.3 <i>Habronema</i>	9
2.1.3.4 <i>Oxyuris equi</i>	10
2.1.3.5 <i>Parascaris equorum</i>	10
2.1.3.6 <i>Strongyloides westeri</i>	12
2.1.3.7 <i>Strongylus edentatus</i>	13
2.1.3.8 <i>Strongylus equinus</i>	13
2.1.3.9 <i>Strongylus vulgaris</i>	14
2.1.3.10 <i>Trichostrongylus axei</i>	15
2.1.4 Hyönteiset	16
2.1.4.1 <i>Gasterophilus</i>	16
2.2 Suomessa käytössä olevat sisäloislääkeaineet	17
2.2.1 Loislääkeaineiden farmakologiaa	17
2.2.1.1 Bentsimidatsolit	18
2.2.1.2 Makrosykliset laktonit	20
2.2.1.3 Pratsikvanteli	23
2.2.1.4 Pyranteelisuolat	24
2.3 Loislääkeresistenssi	26
2.3.1 Loislääkeresistenssi tänä päivänä	28
2.3.2 Loislääkeresistenssi Suomessa	30
2.3.3 Lääkeaineiden resistenssiin vaikuttavat tekijät	31
2.3.4 Resistenssin kliiniset vaikutukset	33
2.3.5 Menetelmiä loistartuntojen ja resistenssin määrittämiseksi	36

2.3.6 Tämän hetken hoitosuositukset	41
2.3.7 Loisten ennaltaehkäisy	47
2.3.8 Uudet loislääkkeaineet	50
3 POHDINTA	54
4 KIRJALLISUUSLUETTELO	58

TUTKIELMASSA KÄYTETYT LYHENTEET

Cy-GALA	(Cyathostomin gut associated larval antigen): antigeeni-proteiini, joka on spesifinen suoliston Cyathostominae-toukkamuodoille.
EPG	(Eggs per gram): madonmunien määrä grammassa ulostetta.
ELISA	(Enzyme-linked immunosorbent assay): vasta-aineiden tai antigeenien havaitsemiseksi kehitetty tutkimusmenetelmä.
ERP	(Egg reappearance period): aika, joka kuluu siihen, että loisen munia alkaa uudelleen lääkityksen jälkeen erittyä ulosteeseen.
FECPAK®	Tuote, joka on kehitetty tiloilla FEC-arvon laskemiseen.
FLOTAC	Flotaatioon perustuva menetelmä loisten määrittämiseksi ulosteesta.
FEC	(Faecal egg count): ulosteen madonmunien määrä.
FECR /	(Faecal egg count reduction, %): kertoo prosentteina FEC-arvossa tapahtuneen vähenemisen eli lääkeaineen tehon.
FECRT	(Faecal egg count reduction test): FECR:n laskeminen.
LCL	(Lower confidence limit): alin luottamustason raja-arvo.
LMA	(Larval migration assay): menetelmä, joka mittaa toukkien vaeltamiskykyä <i>in vitro</i> eri lääkeainepitoisuuksissa.
Ovatec	Flotaatioon perustuva menetelmä ulosteen madonmunien määrän kvalitatiiviseksi arvioimiseksi.
RLB	(Reverse-line blot): Käänteismenetelmä, joka voi samaan aikaan havaita, tunnistaa ja tyyppittää organismin ribosomaalisen DNA:n.
RT-PCR	(Reverse transcription polymerase chain reaction): Käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktio RNA:n monistamiseen.
WAAVP:n	(World Association for Advancement in Veterinary Parasitology): Organisaatio eläinten loisten tutkimuksen edistämiseksi.

1 JOHDANTO

Suolistolaiset ovat tärkeä syy hevosten sairastamiseen. Suurimman uhan hevosten terveydelle aiheuttavat *Cyathostomum spp.*, *Parascaris equorum*, *Anoplocephala perfoliata* ja *Strongylus vulgaris*. *Cyathostominae*- ja *P. equorum* -loisia pidetään nykyään hevosten tärkeimpinä loispatoogeneina. Varsoilla, alle 1-vuotiailla hevosilla, yleisimpiä sisäloisia ovat *Parascaris equorum* ja *Strongyloides westeri*. Aikuisilla hevosilla yleisimpiä sisäloisia ovat suuret sukkulamadot, kihomadot ja keuhkomadot.

Loistartuntojen hoitaminen on tärkeää, koska suuret loistartunnat voivat vaikuttaa hevosen suorituskykyyn, kasvuun ja yleiskuntoon sekä altistavat stressin kautta monille muille sairauksille. Loisinfektiot voivat aiheuttaa ripulia, ähkyjä ja jopa kuoleman. Suolistolaiset voivat infektoida ruoansulatuskanavan lisäksi myös muita elimiä esimerkiksi keuhkot, maksan, ihon ja verisuonia. Useiden loisten kontrollia vaikeuttaa niiden pitkä prepatenssiaika ja se tulisi huomioida kontrolliohjelmissa suunniteltaessa. Kontrolliohjelmat ovat perustuneet aiemmin pääosin loislääkkeiden säännölliseen käyttöön. Sen jälkeen, kun resistenssiä todettiin, loisten kontrolloimiseen on pyritty vaikuttamaan ei-lääkkeellisesti ja on otettu käyttöön kohdennettu loislääkitys. Tehtyjen tutkimusten määrä resistenssiä koskien osoittaa sen, että asiasta ollaan hyvin kiinnostuneita ja sen leviämistä pyritään toden teolla hidastamaan.

Uusien loislääkeaineiden kehitys on hidasta. Hevosille on kehitetty vuoden 1917 jälkeen vain 11 uutta sisäloisiin tehoavaa lääkeainetta. Tänä päivänä yleisesti käytössä on bentsimidatsolit, makrosykliset laktonit, pyrimidiinit ja pratsikvanteli. Lisäksi on piperatsiini, josta tosin ei ole Suomessa hevosille myyntiluvallista valmistetta. Nykyisten lääkeaineiden käyttö on saatava harkituksi ja hallituksi, jotta tulevana vuosina on edelleen mahdollisuus saada apua loislääkkeistä.

Resistenssi on kasvava ongelma hevosten sisäloislääkkeitä kohtaan. Asia on ollut huomion kohteena jo pitkään, sillä hevosilla tilanteesta on raportoitu ensimmäisen kerran 1950-luvulla pienillä strongyluksilla, mutta seuraavan kerran vasta vuonna 2000 *Parascaris equorumilla*. Aiheesta julkaistaan edelleen vuosittain useita tutkimuksia. Tiedetään, että tilanne on huolestuttava ja että se vaatii päämäärätietoista toimintaa, jotta resistenssin kehitys saadaan hidastumaan. Toimenpiteet ovat olleet kuitenkin puheita

vähäisemmät, eikä esimerkiksi kohdennettua loislääkitystä ole saatu riittävän kattavasti käyttöön. On olemassa ristiriitaisia ja erilaisia suosituksia loisten kontrolliohjelmiksi. Toisaalta kohdennettu loislääkitys voi tuoda mukanaan omat ongelmansa, jos hevosten loistartunnan määrittämiseksi ei ole saatavilla luotettavaa menetelmää. Menetelmiä kehitetään jatkuvasti. Uusia loislääkeaineita tutkitaan parhaillaan ja muutamista, kuten netobimiinista ja syklisistä oktadepsipeptideistä, on saatu lupaavia tuloksia. Lisää tutkimuksia kuitenkin vaaditaan ennen kuin ne voidaan ottaa yleiseen käyttöön.

Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on päivittää hevosten sisäloislääkeaineiden resistenssitilannetta Suomessa ja maailmalla sekä hoitosuositukset ja ottaa selvää mahdollisista tulevaisuudessa markkinoille tulevista uusista lääkeaineista. Työssä kuvataan riittävän taustatiedon varmistamiseksi yleisimmät hevosten sisäloiset ja lääkeaineet.

2 KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1 Hevosten tyypillisimmät sisäloiset

Hevosia pääosin infektoivat sisäloiset jaetaan sukkulamatoihin, heisimatoihin ja imumatoihin. Loisten elämänkiertoissa ja rakenteissa on eroja ja niillä voi olla yksi tai useampi isäntä (Brander 1991). Loisilla, jotka ovat hevosille merkittävimpiä, on heisimatoja lukuun ottamatta suora elämänkierto, jossa preparasitaarinen kehitysvaihe tapahtuu ympäristössä isännän ulkopuolella (Duncan 1985). Useiden loisten esiintyminen vaihtelee vuodenaikojen mukaan. Lisäksi loisilla aikuisten ja toukkamuotojen tyypillisin esiintymisajankohta voi olla eri vuodenaikoina (Lyons ym. 2006).

2.1.1 Heisimadot

Ennen heisimatoja pidettiin hevosille haitattomina (Brander 1991, Love 2003), mutta Proudman ym. (1998) ovat myöhemmin todenneet, että *Anoplocephala perfoliata* on merkittävä riskitekijä spasmodisen ja ileumin impaktioähkyn aiheuttajana. Voimakkaat tartunnat voivat aiheuttaa vakavia kliinisiä oireita ja johtaa jopa kuolemaan. Heisimadot

ovat tyypillisiä nuorilla alle 3-4 -vuotiailla hevosilla (Taylor ym. 2007).

Heisimadoilla on epäsuora elämänkierto eli niiden toukkamuodot kehittyvät väli-isännässä, joka joutuu lopulta pääisännän syömäksi (Brander 1991, Jacobs 2005). Väli-isäntiä voi olla yksi tai useampi. Heisimadoilla on nauhamainen rakenne, eikä niillä ole ruoansulatuskanavaa. Vartalo koostuu skoleksista eli päästä, lyhyestä segmentittömästä kaulaosasta ja loppuosa vartalosta ketjun muodossa olevista segmenteistä eli proglottideista eli jaokkeista, joissa on yhdet tai kahdet sekä naaraan että uroksen lisääntymiselimet (Taylor ym. 2007). Lisääntyessään aikuisen heisimadon kypsät jaokkeet irtoavat, munat vapautuvat ulosteeseen ja päätyvät ympäristöön (katsauksessa Gasser ym. 2005, Taylor ym. 2007). Ympäristössä munat voivat selviytyä jopa yhdeksän kuukautta (katsauksessa Gasser ym. 2005). Väli-isäntänä toimiva Oribatidae-heimon punkki syö munan, josta kehittyy 2-4 kuukauden kuluessa kystikerkoidi-toukkamuoto. Pääisäntä eli hevonen syö lopulta punkin, jonka sisällä on infektiivinen kystikerkoidi, joista kehittyy aikuinen heisimato 1-2 kuukauden kuluessa (Taylor ym. 2007). Prepatenssiaika on 6-10 viikkoa (katsauksessa Gasser ym. 2005). Heisimadoista hevosilla tavataan *Anoplocephala*- ja *Paranoplocephala*-suvun loisia (Taylor ym. 2007).

2.1.1.1 *Anoplocephala perfoliata*

Hevosilla yleisimmin esiintyvä heisimato on *Anoplocephala perfoliata*, joka kuuluu Anoplocephalidae-heimoon ja Cyclophyllidea-lahkoon (katsauksessa Gasser ym. 2005, Taylor ym. 2007). Se on 5-8 cm pitkä ja noin 1,2 cm leveä (katsauksessa Gasser ym. 2005). Munat ovat epäsäännöllisen ympyrän muotoisia ja ne ovat halkaisijaltaan 65-80 µm (Taylor ym. 2007). Tyypillisenä esiintymispaikkana on pidetty ileo-caecal-liitoskohtaa, mutta loisia tavataan myös ileumin loppuosassa sekä umpi- ja paksusuolella (katsauksessa Gasser ym. 2005, Taylor ym. 2007). *A. perfoliata* esiintyy kaikenikäisillä hevosilla (Lyons ym. 2006). Usein tartunnan saaneet hevoset ovat oireettomia, mutta selvien patologisten suoliston muutosten yhteydessä voi esiintyä kasvun heikkenemistä, suolistotulehduksia ja ähkyjä (Jacobs 2005, Taylor ym. 2007). Suuret *A. perfoliata* -tartunnat voivat aiheuttaa ileumin ja umpisuolen tai umpi- ja paksusuolen intussusception, eroosiota, haavaumia ja mekaanisen suolistotukoksen tyypillisesti ileo-caecal-liitoskohdassa sekä umpisuolen repeämisen (katsauksessa Gasser ym. 2005, Taylor ym. 2007).

Heisimatojen scolex eli pää pystyy regeneraation kautta luomaan koko loisen tarvittaessa uudelleen (Lanusse ym. 2009b). Epäsuoran elämänkierron takia loisen ehkäisytöimet perustuvat usein väli-isäntien eli laiturilla elävien punkkien kontrolloimiseen ja niiden poistamiseen ruokavaliosta. Tallissa asuvilla hevosilla on hyvin pieni mahdollisuus saada tartunta. Tyypillisesti hevosia on lääkitty heisimatoja vastaan keskikesällä ja uudestaan alkusyksystä (Jacobs 2005).

2.1.2 Tiehyt- eli imumadot

Hevosilla tavattavilla imumadoilla on epäsuora elämänkierto eli ne tarvitsevat väli-isännän (Brander 1991, Taylor ym. 2007). Aikuiset imumadot esiintyvät tyypillisesti sappiteissä, ruoansulatuskanavassa ja verenkierrossa. Imumadot ovat hermafrodiitteja eli kaksineuvoisia ja niillä tapahtuu sekä ristiin- että itsehedelmöitymistä. Imumadon yhdestä munasta voi kehittyä satoja aikuisia loisia (Taylor ym. 2007).

2.1.2.1 *Fasciola hepatica*

Imumadoista maksamadot, kuten esimerkiksi *Fasciola hepatica*, ovat hevosilla harvinaisia (Owen 1977, Jepson 2004). Owen (1977) on raportoinut 38 hevosesta, joilla oli kliininen *F. hepatica* -infektio. Suurin riski hevosilla on saada tartunta, kun ne ovat kontaktissa nautoihin (Owen 1977). *F. hepatica* on suuri lehdenmuotoinen imumato. Aikuinen on 2,5-3,5 cm pitkä ja 1,0 cm leveä. Munat ovat ohutkuorisista, ovaalinmuotoisia, ruskeankeltaisia ja kooltaan 130-150 x 65-90 µm (Taylor ym. 2007).

Aikuisten imumatojen munat kulkevat sapen mukana suolistoon ja ulosteen seassa ympäristöön. Munista kuoriutuu *miracidium*-toukkamuoto, joka tunkeutuu vesikotiloon. Kotilossa kehitys jatkuu sporokystan kautta *redia*-toukkamuodoksi, joka edelleen kehittyy *cercariae*-toukkamuodoksi. *Cercariae* vapautuvat kotilosta ja ympäristössä niiden kehitys jatkuu vielä *metacercaria*-muotoon, jonka isäntäeläin syö. Hevosien suolistossa *metacercaria* vapautuu nuori imumato, joka kulkee suolen seinämän läpi vatsaontelon kautta maksaan ja sieltä sappiteihin asti, jossa loinen kypsyy aikuiseksi. Loisen elämänkierto kestää vähintään 17-18 viikkoa ja prepatenssiaika on 10-12 viikkoa (Taylor ym. 2007).

Infektion oireina voi olla painonmenetyks, letargia ja suorituskyvyn lasku, huonokuntoinen iho sekä anemia, ripuli ja keltatauti. Diagnoosi tehdään ulostenäytteen munien tunnistuksen ja muiden syiden eliminoimisen avulla (Owen 1977, Jepson 2004).

2.1.3 Pyörö- eli sukkulamadot

Sukkulamadot ovat hevosten yleisimpiä loisia. Hevosilla on laajempi kirjo sukkulamatoja kuin millään muilla kotieläimillä, joten loisten kontrolliohjelmat näitä vastaan ovat tarpeellisia (Jepson 2004). Sukkulamadot ovat rakenteeltaan lieriömäisiä ja niiden ruumis kapenee molempia päitä kohti. Ruumista peittää väritön kutikula eli pintakalvo. Sukkulamadoilla on joko naaraan tai uroksen lisääntymiselimet ja sukupuolelle ominainen ruumiinrakenne. Munien koossa sekä muodossa on suuria eroja ja lisäksi kuoren paksuus vaihtelee (Taylor ym. 2007).

Suurimmalla osalla sukkulamadoista on suora elämänkierto ja vain yksi isäntä. Suolistossa loisnaaras munii munat, jotka kulkevat ulosteen mukana ympäristöön (Brander 1991). Ympäristössä vapaana elävät toukat käyvät läpi kaksi kehitysvaihetta ennen kuin ne saavuttavat infektiivisen L3-toukkamuodon, joka infektoi pääisännän. Epäsuorassa elämänkierrossa kaksi ensimmäistä kehitysvaihetta tapahtuvat väli-isännässä ja vasta L3-toukkamuoto joutuu pääisäntään joko väli-isännän kanssa tai esimerkiksi hyönteisen pureman kautta. Tämän jälkeen pääisännässä tapahtuu vielä kaksi kehitysvaihetta, kunnes on muodostunut L5-toukkamuoto tai epäkypsä aikuinen loinen. Kehitys voi tapahtua joko kokonaan suolistossa tai vaelluksen seurauksena eri elimissä, kunnes lopulta aikuinen loinen saavuttaa suoliston. Tyypillinen vaellusreitti alkaa suolistosta, josta toukat päätyvät porttilaskimon kautta maksaan, sieltä maksalaskimoa pitkin takaonttolaskimoon ja edelleen sydämeen. Sydäimestä toukat kulkevat keuhkovaltimoa pitkin keuhkoihin, josta ne pienten ja suurten kehkoputkien kautta päätyvät nieluun ja sieltä ruokatorven kautta takaisin suolistoon (Taylor ym. 2007).

Strongylus spp. on laajakirjainen ryhmä hevosten paksusuolella esiintyviä loisia, joiden toukkamuodot vaeltavat suurissa valtimoissa. Ne voivat aiheuttaa vakavia ähkyjä. Aikuiset madot elävät suolistossa ja suurina määrinä ne voivat aiheuttaa nuorten

eläinten kuolemia (Brander 1991). Strongylukset jaetaan usein niiden koon mukaan kahteen ryhmään: pienet ja suuret strongylukset, joilla molemmilla on suora elämänkierto (Duncan 1985, Lyons ym. 1999). Patogeenisimpana suurista strongyluksista pidetään *Strongylus vulgarista* (Lyons ym. 1999). On epäilty, että strongylusten aiheuttamien ähkyjen patofysiologiaan liittyy lähiaikoina annettu loislääke. Kuolleet loiset vapauttavat kemikaaleja ja immunologisia välittäjäaineita, jotka voivat vaikuttaa suoliston verenkiertoon tai motiliteettiin (Love 2003).

Cyathostominae-loisia pidetään nykyään hevosten tärkeimpinä loisina, sillä niiden esiintyvyys, potentiaalinen patogeenisuus ja kyky kehittää resistenssiä on suuri (Kaye ym. 1998, Lester ym. 2013). Niitä tavataan kaiken ikäisillä hevosilla ja ne ovat aikuisilla hevosilla merkittävin sukkulamatojen ryhmä (Chapman ym. 2003, Reinemeyer ja Nielsen 2013). Kaikilla laiduntavilla hevosilla on riski saada Cyathostominae-tartunta (Lester ym. 2013). *P. equorum* on myös hyvin yleinen loinen. Sitä esiintyy kaikkialla ja se on yleisin alle yksivuotiailla varsoilla (Ryu ym. 2004). Sen esiintyvyys vaihtelee niin, että USA:ssa Kentuckysa on saatu 22,4% (Lyons ja Tolliver 2004) kun taas Ruotsissa se on ollut 48% (Osterman Lind ja Christensson 2009) ja Saksassa se on ollut jopa 80% (Rieder ym. 1995). Suurin osa infektioista on subkliinisiä (Ryu ym. 2004). Molemmat loiset voivat aiheuttaa vakavaa tuhoa suolistossa (katsauksessa Peregrine ym. 2014).

2.1.3.1 *Cyathostomum spp*

Cyathostomat eli pienet sukkulamdot kuuluvat Strongylidae-heimon Cyathostominae-alaheimoon (Kaye ym. 1998, Love ym. 1999, Näreaho ym. 2011). Loiset ovat pieniä, vain 5-12 mm pitkiä (Taylor ym. 2007). Noin 50:stä Cyathostominae-loislajista 10 lajia tavataan hevosilla (Lyons ym. 1999). Ne elävät yleisinä hevosen paksusuoleissa (Taylor ym. 2007). Isossa-Britanniassa strongylus-munien esiintyvyys on ollut 58,7-68,8 % (Lester ym. 2013). USA:ssa on arvioitu, että jopa 100 % hevosista olisi infektoitunut Cyathostominae-loisilla (Tolliver ym. 1987).

Loisen eri kehitysmuotojen esiintyminen hevosilla vaihtelee iän ja vuodenaikojen mukaan. Vuotiailla poneilla oli enemmän kehittyviä-toukkamuotoja ja aikuisia loisia, kun taas vanhemmilla poneilla oli enemmän koteloituneita L3-toukkamuotoja (Lyons

ym. 2006). Laiduntavilla hevosilla Cyathostominae-infektiot ovat usein sekainfektioita, joissa on mukana sekä pieniä että suuria strongyluksia ja eri loislajeja voi olla mukana jopa 50 (Kaye ym. 1998, Love ym. 1999, Taylor ym. 2007). Yleensä mukana on 5-12 lajia (Kaye ym. 1998). Koska heimon eri lajien munien luotettava erottaminen morfologisesti toisistaan ulosteesta ei ole mahdollista, puhutaan usein strongylidalahkon loisten -tyyppisistä munista (Näreaho ym. 2011). Toukat voidaan tunnistaa viljelyn tai polymeraasiketjureaktion (PCR) avulla (Näreaho ym. 2011). Cyathostominae-loisen infektiivisen L3-toukkamuodon säilyminen ympäristössä riippuu alueesta ja ilmastosta (Nielsen ym. 2013). Kuumassa ja kuivassa se pysyy hengissä vain muutaman viikon, mutta viileissä olosuhteissa jopa 9 kuukautta (Nielsen ym. 2013).

Cyathostomioiden munat kulkevat ulosteen mukana ympäristöön, jossa kuoriutuvat toukat kehittyvät infektiiviseen L3-muotoon (Taylor ym. 2007). Laiduntavilla hevosilla toukat pääsevät syödyn ruohon mukana suolistoon, jossa ne tunkeutuvat ileumin ja paksusuolen seinämän limakalvoon tai sen alaiskerrokseen, jossa niiden kehitys jatkuu L4-muodoksi (katsauksessa Ogbourne 1978, Jepson 2004, Taylor ym. 2007). Suoliston seinämässä toukat kehittyvät L4-muotoon, vapautuvat suolen lumeniin ja kehittyvät aikuisiksi loisiksi (Taylor ym. 2007). Toukkamuotojen erityispiirre on se, että niiden kehitys voi pysähtyä muutamasta viikosta jopa yli kahden vuoden ajaksi suolen limakalvoon (Gibson 1953, Love ym. 1999, Reinemeyer ja Nielsen 2013). Prepatenssiaika on keskimäärin 2-3 kuukautta (Taylor ym. 2007).

Cyathostomoosin patogeneesi johtuu hypobioottisten eli lepovaiheessa olevien toukkamuotojen suuren määrän samanaikaisesta aktivoitumisesta umpi- ja paksusuolen limakalvossa (Kaye ym. 1998, Canever ym. 2013). Tätä kliinistä syndroomaa kutsutaan toukkamuotoiseksi cyathostomoosiksi (Kaye ym. 1998). Taudin kehittyminen on mahdollista, kun suolen sisäinen inhiboiva feedback-mekanismi poistuu lääkityksen myötä (Love 2003). L4-toukkamuotojen kehittyminen ja kulkeminen suoliston seinämän kudoksessa sekä yhtäaikainen vapautuminen suolen lumeniin aiheuttavat suoliston seinämän vauriot, esimerkiksi suolen limakalvon solujen hajoamisen (Lyons ym. 1999, Canever ym. 2013). Toukat voivat aiheuttaa umpi- ja paksusuoleen tulehduksellisen enteropatian (Love ym. 1999). Se voi johtaa proteiinien ja nesteiden menetykseen sekä suoliston motiliteettihäiriöihin (Love ym. 1999, Lyons ym. 1999).

Cyathostomoosin tyypillisimpiä oireita ovat laihtuminen ja akuutisti alkanut ripuli, joka muuttuu krooniseksi ja ajoittain voi esiintyä myös ummetusta (Giles ym. 1985, Reid ym. 1995, Love ym. 1999, Jepson 2004). Muita oireita voivat olla suorituskyvyn lasku, kasvun hidastuminen, huono karvapeite, heikkokuntoisuus, subkutaaninen ödeemi ja kuume (Giles ym. 1985, Reid ym. 1995, katsauksessa Peregrine ym. 2014). Cyathostomoosi on yhdistetty ähkyihin ja voi johtaa kuolemaan (Giles ym. 1985, Love ym. 1999). Vakavat infektiot voivat johtaa anemiaan (Jepson 2004). Tilan yhteydessä on havaittu myös hypoalbuminemiaa, hypoproteinemiaa, mikrosytoosia, neurtofiliaa ja koholla oleva seerumin fibrinogeeni (Love 2003, Peregrine ym. 2006, katsauksessa Peregrine ym. 2014).

Todellinen prevalenssi kliinisten ja subkliinisten sairauksien osalta on epäselvä, koska niiden oireet ovat epäspesifiset (katsauksessa Peregrine ym. 2014). On paljon hevosia, jotka eivät kehitä kliinisiä oireita, vaikka niillä voi olla kymmeniä tuhansia Cyathostominae-toukkia (Love ym. 1999). Tähän liittyen Fog ym. (2011) tekivät ensimmäisenä tutkimuksen, jossa selvitettiin strongylida-lahkon loisten -munien määrän vaikutusta kilpailevien ravihevosten suorituskykyyn. Hevoset, joilla oli pienempi loismunien määrä (100-500epg/g) oli myös vähemmän aikuisia loisia (Fog ym. 2011). Tutkimuksessa oli mukana 213 tanskalaista ravihevosta, joiden ikä oli vähintään 2 vuotta. Tutkimuksen mukaan loismunien määrällä ei ollut vaikutusta hevosten suorituskykyyn. Lisää tutkimuksia tarvitaan, jotta osataan suunnitella kilpaileville hevosille sopiva loiskontrolliohjelma, koska rutiininomaiseen lääkitykseen ei näyttänyt tämän tutkimuksen mukaan olevan tarvetta (Fog ym. 2011).

Cyathostomoosin seurauksena hevoset eivät kehitä yhtä hyvää suojaavaa immunitaattia kuin esimerkiksi *P. equorum*- ja *S. vulgaris* – tartunnoissa (Chapman ym. 2003). Vaikka cyathostomioita tavataan kaiken ikäisillä hevosilla (Chapman ym. 2003), kliinistä cyathostomoosia esiintyy eniten nuorilla alle 6-vuotiailla ja tyypillisesti 1-3-vuotiailla hevosilla (Reid ym. 1995, Love ym. 1999). Tyypillisin esiintymisajankohta on myöhäistalvi ja alkukevät, jolloin syksyllä hypobioosiin jääneet toukat aktivoituvat suoliston seinämässä (Giles ym. 1985, Taylor ym. 2007). Britanniassa cyathostominoosin riskitekijöiksi on havaittu vuodenajan lisäksi alle kahden viikon sisällä tapahtunut loislääkitys (Reid ym. 1995, Love 2003). Lepovaiheessa oleviin loisen-toukkamuotoihin ei tehoa kunnolla mikään loislääkevalmiste (Love ym. 1999).

Cyathostomioiden tarkka biologia ja taudin patogeneesi vaatii vielä lisätutkimuksia (Love ym. 1999).

2.1.3.2 *Dictyocaulus arnfieldi*

Keuhkomadoista esimerkiksi *Dictyocaulus arnfieldi* voi kasvaa 6 cm pitkiksi. Niiden toukat vaeltavat keuhkoihin, jossa ne kehittyvät aikuisiksi (Jepson 2004). Tyypillisiä oireita ovat krooninen yskä, mukopurulentti sierainvuoto ja satunnaisesti kuume. Patologisena löydöksenä on eosinofiilinen bronkiitti (Reinemeyer ja Nielsen 2013). On arvioitu, että jopa 90 % aaseista on infektoitunut ja tämän takia hevosten ja aasien laiduntamisen tulisi tapahtua erillään (Jepson 2004).

2.1.3.3 Habronema (Hevosen mahamato)

Hevosilla tavattavia mahamatoja ovat *Habronema megastoma* (*Draschia megastoma*), *H. microstoma* (*H. majus*) ja *H. muscae* (Taylor 2007, katsauksessa Pugh ym. 2014). Vaalean läpikuultavien aikuisten loisten pituus vaihtelee lajeittain 0,7-2,5 cm. Kaikkien Habronema-loisten elämänkierto on samanlainen ja se alkaa, kun munat tai L1-toukkamuodot kulkeutuvat ulosteen mukana ympäristöön. Sukaskärpäsen toukat syövät L1-toukkamuodon ulosteen seasta. Kehittyminen L3-muotoon tapahtuu samaan aikaan väli-isännän kehittymisen kanssa. Tämän jälkeen hevonen syö L3-toukkamuodon tai koko kärpäsen. Toukat kaivautuvat mahalaukun rauhasosan limakalvoon ja kehittyvät aikuisiksi loisiksi (Taylor 2007).

Habronemat voivat aiheuttaa katarraalisen gastriitin. Niille läheistä sukua ovat *Draschia*-suvun loiset, jotka elävät mahalaukun fundusalueella ja ne voivat saada aikaan suurten fibroottisten noduloiden muodostumisen. Habronemat eivät kuitenkaan ole hevosille merkittäviä patogeeneja ja yleensä aikuiset loiset aiheuttavat hyvin vähän kliinisiä oireita. Ne voivat kuitenkin aiheuttaa parantumattomia granulomatoottisia vaurioita ihoon esimerkiksi suupieleen ja lisäksi ne aiheuttavat ”kesähaavana” tunnetun ihosairauden (Taylor 2007).

2.1.3.4 *Oxyuris equi*

Oxyuris equi, hevosen kihomato, kuuluu Oxyurida-lahkoon (Brander 1991). Aikuiset madot elävät umpi- ja paksusuoleessa (Brander 1991, Taylor ym. 2007). Suurin merkitys hevoselle on peräaukon ympärillä olevat munat, jotka aiheuttavat ärsytystä ja kutinaa, mikä saa hevosen hinkkaamaan hännän aluetta (Brander 1991, Jepson 2004). Suolistossa loiset aiheuttavat harvoin kliinisiä oireita (Taylor ym. 2007). Tartuntoja voidaan kontrolloida säännöllisin lääkityksin (Jepson 2004). Aikuisia loisia esiintyy eniten nuorilla hevosilla, mutta niitä on löydetty myös yli 20-vuotiailta hevosilta. Epäkypsiä muotoja esiintyy kaikenikäisillä hevosilla (Lyons ym. 2006).

O. equi -loisella on suora elämänkierto (Taylor ym. 2007). Naaraat munivat kasoissa peräaukkoa ympäröivälle iholle kermanvärisiä munia (Jepson 2004, Taylor ym. 2007). Loisen infektiivinen L3-muoto kehittyy munan sisällä ja lopulta munat putoavat ympäristöön. Hevonen saa infektion, kun se syö infektiivisen L3-muodon sisältävän munan esimerkiksi ruohon tai rehun joukossa. Ohutsuolessa L3-muoto vapautuu ja se vaeltaa paksusuoleen, jossa toukka tunkeutuu umpi- ja paksusuolen limakalvopoiuihin, jossa kehittyy L4-muoto. Siitä kehittyy aikuinen loinen, joka elää paksusuolen lumenissa. Hedelmöittänyt aikuinen naaras vaeltaa peräaukon ympärille. Prepatenssiaika on noin 5 kuukautta (Taylor ym. 2007).

2.1.3.5 *Parascaris equorum*

Parascaris equorum on hevosten yleisin suolinkainen, jota tavataan ympäri maailman (Duncan 1985). Se kuuluu Ascarida-lahkoon (Brander 1991) ja säilyy hyvin talli- sekä laidunympäristössä (Ruy ym. 2004). *P. equorum* on harvoin patogeeninen, mutta se on hyvin yleinen varsoilla ja nuorilla hevosilla (Brander 1991). Tartuntaa tavataan yleensä alle 2-vuotiailla ja tallissa asuvilla hevosilla (katsauksessa Peregrine ym. 2014), mutta niitä on pieniä määriä myös aikuisilla (Duncan 1985, Love 2003). Munien esiintyvyys on Britanniassa 0,3-2,8% (Lester ym. 2013). *P. equorum* voi kasvaa jopa puolimetriä pitkäksi (Brander 1991). Munat ovat ruskehtavia, paksukuorisia, rosoisia, lähes pallonmuotoisia ja kooltaan 50-75 x 40-50 µm (Taylor ym. 2007).

P. equorumilla on suora elämänkierto. Munat kulkevat ulosteen mukana ympäristöön

(Taylor ym. 2007). Hevonen saa infektion syömällä munan, jonka sisällä on infektiivinen L3-toukkamuoto (Duncan 1985, Taylor ym. 2007). Toukat tunkeutuvat suoliston seinämän läpi ja sieltä edelleen maksaan (Taylor ym. 2007). Maksasta toukat jatkavat verenkierron mukana keuhkoihin, josta ne nielun kautta päätyvät takaisin ohutsuoleen infektoimaan (Duncan 1985, Taylor ym. 2007). Lopullinen kehitys aikuiseksi tapahtuu hevosen duodenumin ja proksimaalisen jejunumin luumenissa (Cribb ym. 2006). Prepatenssiaika on 10-15 viikkoa (Clayton 1986). Varsat saavat tartunnan yleensä ensimmäisten elinpäivien aikana ja tästä johtuen suurin *P. equorum* esiintyvyys onkin 3-4 kuukauden ikäisillä varsoilla (Ruy ym. 2004).

P. equorum -tartunnan aiheuttamat oireet riippuvat sen voimakkuudesta (katsauksessa Peregrine ym. 2014). Suurin osa voimakkaammistakin infektiosta on subkliinisiä (Ruy ym. 2004, katsauksessa Peregrine ym. 2014). Voimakkaan tartunnan aiheuttamia kliinisiä oireita voivat olla yskiminen, sierainvuoto, letargia, ruokahaluttomuus, kasvun hidastuminen, huono karvapeite, ripuli ja ähkyt (Clayton and Duncan 1978, Ryu ym. 2004, Cribb ym. 2006). Muita oireita ovat kuume ja hermoston häiriöt (Taylor ym. 2007). Merkittävät matomäärät voivat liittyä spontaanisiin non-stranguloiviin obstruktioihin ja joskus ohutsuolen perforaatioihin tai intussusceptioon (Ryu ym. 2004, Cribb ym. 2006, Laugier ym. 2012). Riskitekijä kliinisten oireiden kehittymiselle on edeltävän 24 tunnin sisällä tapahtunut lääkitys makrosyklisillä laktoneilla tai pyrantelilla (Ryu ym. 2004, Cribb ym. 2006), koska kuolleet suolinkaiset voivat aiheuttaa suoliston infektion tai impaktion (Love 2003). Tukosta voi pyrkiä välttämään antamalla eläimelle ensin hitaasti vaikuttavan loislääkkeen, kuten bentsimidatsolin (Love 2003). Tartunnan saaneet varsat ovat usein pirteitä, vaikka loisen vaellus voi aiheuttaa hengitystieoireita ja sierainvuotoa (Clayton ja Duncan 1978, Love 2003, Taylor ym. 2007). Varsat voivat kantaa jopa 1 000 aikuista matoa, mikä puolestaan heikentää jo selvästi yleiskuntoa (Jepson 2004). Vanhemmilla hevosilla keuhkoihin ja maksaan liittyvät oireet ovat tyypillisempiä kuin mahasuolikanavaan liittyvät (Ruy ym. 2004).

P. equorum naaras munii jopa 200 000 munaa päivässä (Jepson 2004). Munat ovat erittäin kestäviä ja ne voivat säilyä ympäristössä vuosia (Duncan 1985). Tahmea ulkopinta mahdollistaa munien kiinnittymisen pinnoille esimerkiksi ruokakuppiin ja tallin seiniin (Jepson 2004), mikä voi infektoida ympäristön nopeasti ja pysyvästi

(Duncan 1985). Tehokkain keino lisääntymisen rajoittamiseksi on ollut aikuisten muotojen tuhoaminen lääkkein (Duncan 1985). Munat ovat resistenttejä desinfiointiaineille (Jepson 2004).

2.1.3.6 *Strongyloides westeri*

Strongyloides westeri kuuluu Rhabditida-lahkoon (Brander 1991). Sen lisääntyminen voi tapahtua sekä loisena että ilman isäntää (Taylor ym. 2007). *S. westeri* on pieni ja hyvin ohut mato, joka elää ohutsuolessa (Brander 1991). Aikuiset loiset ovat 6-9 mm pitkiä. Munat ovat ovaalinmuotoisia, ohutseinäisiä ja puolta pienempiä kuin tyypilliset strongylida-lahkon loisten munat, kooltaan ne ovat 40-52 x 32-40 µm (Taylor ym. 2007).

Vain naaraat toimivat loisina ja ne tuottavat munia suvuttomasti lisääntyen. Kuoriutumisen jälkeen toukat käyvät läpi neljä kehitysvaihetta ja niistä voi kehittyä vapaana eläviä uroksia ja naaraita. Sopivissa olosuhteissa L3-toukkamuodot voivat kehittyä loisiksi ja infektoida isännän ruoansulatuskanavan kautta tai ihon läpi tunkeutumalla. Toukat pääsevät verenkiertoon ja vaeltavat keuhkoihin. Sieltä ne kulkevat takaisin ohutsuoleen, jossa ne kypsyvät aikuisiksi. Aikuisia loisia esiintyy duodenumissa ja proksimaalisessa jejunumissa (Taylor ym. 2007).

Suuret loistartunnat voivat aiheuttaa suoliston epiteelin tulehtumisen ja sen myötä ödeeman ja eroosion muodostumista. Tämä voi johtaa katarraaliseen enteriittiin ja ruoansulatuksen häiriöihin. Kun toukat vaeltavat keuhkoissa, ne voivat aiheuttaa verenvuotoja ja vaikeuttaa hengitystä (Taylor ym. 2007). *S. westeri* -tartunnat ovat yleisiä varsoilla (Love 2003). Varsat voivat saada tartunnan tamman maidossa tai epäsiisteissä olosuhteissa myös ihon läpi päässeiden infektiivisten toukkien välityksellä (Jepson 2004). Varsoilla voi esiintyä mm. ripulia, laihtumista ja heikkokuntoisuutta (Jepson 2004, Taylor ym. 2007). Strongylukset aiheuttavat aikuisilla hevosilla harvoin kliinisiä oireita (Taylor ym. 2007). USA:ssa 1-5 kuukauden ikäisten varsojen *S. westeri* infektioiden esiintyvyydeksi on saatu 1,5 % (Lyons ja Tolliver 2004).

2.1.3.7 *Strongylus edentatus*

Strongylus edentatus kuuluu suuriin strongyluksiin (Duncan 1985). Aikuiset loiset ovat tumman punaisia ja urokset ovat 2,3 – 2,8 cm ja naaraat 3,3 – 4,4 cm. Munat muistuttavat trichostrongylusten munia. Aikuinen loinen elää umpi- ja paksusuolella (Taylor ym. 2007). *S. edentatus* tavataan tyypillisesti kesällä ja syksyllä (Lyons ym. 2006).

Munista kehittyy ympäristössä infektiivinen L3-toukkamuoto. Hevoset saavat infektion syömällä sen esimerkiksi laiduntaessaan. L3-toukkamuotojen kehitystä suosii lämmin ja kostea ilmasto eli samat olosuhteet, jossa ruohokin hyvin kasvaa (Duncan 1985). *S. edentatus* toukka tunkeutuu suoliston seinämän läpi ja kulkee porttilaskimoa pitkin maksaan (Taylor ym. 2007). Se kehittyy maksassa L4-toukkamuotoon (Reinemeyer ja Nielsen 2013). Sieltä toukat vaeltavat vatsakalvon alla muun muassa maksan ligamenteihin sekä vatsaontelon ja paksusuolen seinämään (Taylor ym. 2007, Reinemeyer ja Nielsen 2013). Kehittyneet L5-toukkamuodot muodostavat paksusuolen pinnalle suuria purulentteja noduloita. Myöhemmin nodulat repeytyvät ja niistä vapautuvat nuoret aikuiset loiset suolen lumeniin (Reinemeyer ja Nielsen 2013). Prepatenssi-aika on 10 – 12 kuukautta (Taylor ym. 2007).

Hevoset voivat saada infektion minkä ikäisenä tahansa (Duncan 1985). *S. edentatus* -infektion oireina voivat olla ripuli, kuume, ödeema, anoreksia, masentuneisuus sekä painon menetys (Taylor ym. 2007). Parhaiten suurten strongylusten vähentäminen onnistuu eliminoimalla aikuiset loiset, jolloin munien erityys vähenee (Duncan 1985).

2.1.3.8 *Strongylus equinus*

Strongylus equinus on hieman suurempi kuin *S. edentatus*, uros 2,6 – 3,5 cm ja naaras 3,8 – 4,7 cm. Munat ovat soikeita, ohutseinäisiä ja niiden koko on 75 – 92 x 41 – 54 µm. Loisen aikuismuoto elää umpi- ja paksusuolella (Taylor ym. 2007).

Ympäristössä vapaana elävät toukat kehittyvät kuten *S. edentatus* toukat. Hevoseen päästyään toukka päätyy suolistoon ja L3-toukkamuoto tunkeutuu umpi- ja paksusuolen seinämään, johon se saa aikaan noduloiden muodostumisen (Taylor ym. 2007).

Noduloissa kehittyy L4-toukkamuoto, joka vaeltaa vatsaontelon läpi haiman kautta maksaan (Reinemeyer ja Nielsen 2013). Sieltä toukat kulkevat haiman kautta vatsaonteloon, josta L4- ja L5 -toukkamuodot siirtyvät jälleen paksusuolen luumeniin (Taylor ym. 2007, Reinemeyer ja Nielsen 2013). Loisen prepatenssiaika on 8-9 kk (Reinemeyer ja Nielsen 2013).

Invasiivisesta elämänkierrosta huolimatta toukat aiheuttavat vähän spesifisiä patogeenisiä muutoksia. Hevosilla voi esiintyä samankaltaisia oireita kuin *S. edentatus* -infektiossa eli ripulia, kuumetta, ödeemaa, anoreksiaa, apeutta ja painon menetystä. *S. equinus* on harvinaisempi kuin muut strongylus- suvun loiset (Taylor ym. 2007).

2.1.3.9 *Strongylus vulgaris*

S. vulgaris on nykyään harvinaisempi kuin 20 vuotta sitten, mutta se on edelleen merkittävin ja patogeenisin hevosilla esiintyvä sukkulamato (Dunsmore 1985, Reinemeyer ja Nielsen 2013). Sitä on kutsuttu jopa paluumuuttajaksi, koska sen esiintymisen lisääntymisestä on saatu merkkejä kohdennettujen loislääkitysmenetelmien käyttöönoton myötä (Nielsen ym. 2012). Aikuinen loinen muistuttaa edellä kuvattuja strongylus-loisia, vaikka se on pienempi, uros on 14-16 mm ja naaras 20-24 mm (Taylor ym. 2007). Munat ovat soikeita ja niiden koko on 83 – 93 x 48 – 52 µm (Taylor ym. 2007). Aikuinen loinen elää umpisuolen ja ventraalisen paksusuolen limakalvolla (Reinemeyer ja Nielsen 2013). Aikuisia *S. vulgaris* esiintyy tyypillisesti kesällä ja syksyllä, kun taas L4- ja L5-toukkamuotoja on enemmän talvella ja keväällä (Lyons ym. 2006).

Toukan kehittyminen L3-muotoon vapaana ympäristössä tapahtuu kuten *S. edentatuksella* (Taylor ym. 2007). Hevonen syö L3-toukkamuodon, joka tunkeutuu ileumin, umpisuolen ja paksusuolen limakalvoon, jossa kehittyy L4-toukkamuoto (Jepson 2004, Reinemeyer ja Nielsen 2013). Seuraavaksi toukka tunkeutuu pieniin valtimoihin, joita pitkin se vaeltaa tyypipaikkaansa eli kraniaaliseen suolilievevaltimeen sekä sen päähaaroihin (Jepson 2004, Taylor ym. 2007). L4-toukkamuotoa on löydetty muistakin verisuonista, esimerkiksi munuais- ja lonkkavaltimoista (Reinemeyer ja Nielsen 2013). Suoniin voi muodostua verihyytymiä, jotka tukkivat valtimon ja estävät suoliston verenkierron (Jepson 2004). Kehitys jatkuu

L5-toukkamuotoon, joka vaeltaa takaisin umpi- ja paksusuolen seinämään, jossa toukan ympärille muodostuu nodula, se puhkeaa ja aikuinen loinen vapautuu suolen luumeniin (Reinemeyer ja Nielsen 2013). Loiset kiinnittyvät suoliston limakalvolle, jossa ne voivat aiheuttaa verenvuotoja (Jepson 2004). Loisen prepatenssiaika on 5-7 kuukautta (Dunsmore 1985).

Strongylusten, etenkin *S. vulgariksen*, aiheuttamista kliinisistä oireista yleisin on ähky, lisäksi voi esiintyä suoristuskyvyn laskua, anemiamia, hidastunutta kasvua ja ripulia (Duncan 1985). *S. vulgariksen* on todettu liittyvän suoliston motiliteettihäiriöihin ja lisäksi se voi aiheuttaa toistuvia kausittaisia spasmodisia ähkyjä, suoliston staaseja, hetkellistä ontumista sekä suoliston repeämiä ja terveiltä vaikuttavien hevosten kuolemia (Love ym. 1999, Jepson 2004, Taylor ym. 2007). Vaeltavat toukkamuodot voivat vaurioittaa kraniaalista suolilievevaltimoa, mikä aiheuttaa arteriitin (Duncan 1985). Tämä voi johtaa ähkyyn sekä paksusuolen tromboemboliseen infarktiin. Aikuisten loisten aiheuttamaa ähkyä voi epäillä, jos palpoimalla löytää aristavan ja laajentuneen suoliliepeen tyven (Taylor ym. 2007). Loislääkitsemättömältä hevoselta voi päivittäin tulla ulosteen mukana jopa 30 miljoonaa munaa (Jepson 2004). Suurten strongylusten, kuten esim. *Strongylus vulgariksen*, aiheuttamat infektiot ovat selvästi vähentyneet maissa, joissa on ollut käytössä säännölliset intervallilääkitykset (Love ym. 1999, Love 2003, Lester ja Matthews 2014).

2.1.3.10 *Trichostrongylus axei* (Pieni mahamato)

Trichostrongylus axei kuuluu myös hevosia infektoivien strongylus-sukkulamatojen joukkoon (Brander 1991). Ne ovat pieniä, ohuita ja vaalean ruskehtavan punaisia. Urokset ovat kooltaan 3-6 mm ja naaraat 4-8 mm. *T. axei* esiintyy myös muilla kotieläimillä (Taylor ym. 2007).

Loisella on suora elämänkierto ja prepatenssiaika hevosilla on noin 4 viikkoa. Munista kehittyy infektiivisiä L3-muodon toukkia 7-10 päivän aikana sopivissa olosuhteissa. Hevonen saa tartunnan syömällä infektiivisen toukan, joka tunkeutuu ohutsuolen limakalvoon. Kahden seuraavan kehitysvaiheen jälkeen suoliston epiteelin alla on L5-toukkamuoto (Taylor ym. 2007). Se infektoi mahalaukun ja voi aiheuttaa gastriittia (Brander 1991, Taylor ym. 2007). Suuri loistartunta voi aiheuttaa yleiskunnon

heikkenemistä sekä kuihtumista ja johtaa jopa kuolemaan (Brander 1991).

2.1.4 Hyönteiset

2.1.4.1 Gasterophilus (Käpymato)

Hevosilla esiintyy myös mahasaivartajia eli kiiliäisiä, jotka eivät ole matoja vaan hyönteisiä ja hevosten obligaatteja loisia (Jepson 2004, Taylor ym. 2007). Mahasaivartajan toukkamuodot ovat varsinaisia hevosten loisia ja niitä kutsutaan käpymadoksi (Saari ja Nikander 2006). Hevosilla esiintyviä Gasterophilus-lajeja on kuusi, esimerkiksi *Gasterophilus equi* eli *G. intestinalis* ja *G. nasalis* (Jepson 2004, Taylor 2007). Näiden toukkamuodot kehittyvät hevosen mahalaukussa (Reinemeyer ja Nielsen 2013). Aikuiset laskevat munansa hevosen karvapeitteeseen varsinkin etujalkojen ja mahan alueelle, mutta myös esimerkiksi kaulaan ja harjaan sekä muualle kehoa lajista riippuen (Jepson 2004, Taylor ym. 2007, Reinemeyer ja Nielsen 2013).

Elämänkierrrossa on eroja lajien välillä (Taylor ym. 2007). Karvapeitteen seassa munat kuoriutuvat, jonka jälkeen hevosen nuollessa näitä alueita toukkamuodot joutuvat suuhun (Jepson 2004). Ensimmäisen vaiheen toukat tunkeutuvat suussa kielen, ikenien ja posken limakalvoon, jossa ne viettävät muutamia viikkoja (Taylor ym. 2007, Reinemeyer ja Nielsen 2013). Toisen asteen toukkamuodot päätyvät nielun kautta mahalaukuun (Reinemeyer ja Nielsen 2013). Siellä ne kiinnittyvät mahalaukun rauhasettoman osan epiteeliin ja pysyvät siinä 8-10 kuukauden ajan (Jepson 2004, Taylor 2007, Reinemeyer ja Nielsen 2013). Seuraavana keväänä toukat poistuvat ulosteen mukana (Jepson 2004). Ympäristössä toukat koteloituvat ja aikuiset loiset kehittyvät, kuoriutuvat sekä munivat munansa (Jepson 2004).

Mahasaivartajat voivat aiheuttaa kipua, gastriittia ja johtaa suoliston mekaaniseen tukokseen (Jepson 2004). Suussa toukkamuodot voivat aiheuttaa mätäpaiseita ja hampaiden heilumista, mikä näkyy ruokahalun heikkenemisenä (Taylor 2007). Tehokkaita loislääkeaineita ovat makrosykliset laktomit. Säännöllisellä harjaamisella voidaan poistaa munia hevosen karvapeitteestä (Jepson 2004).

2.2 Suomessa käytössä olevat sisäloislääkkeaineet

Hevosilla nykyään sisäloisten häätöön käytössä olevista lääkkeaineista laajakirjoisia ovat maksosykliset laktonit, bentsimidatsolit ja pyrimidiinit. Pratsikvanteli on ainoa kapeakirjoinen valmiste (Love ja Christley 2004). Pratsikvanteli on usein yhdistelmävalmisteena esimerkiksi ivermektiinin kanssa (Mercier ym. 2001). Suomessa on kaupallisesti saatavilla viisi pratsikvantelia sisältävää lääkettä, joista neljässä tuotteessa se on yhdistetty makrosyklisen laktonien kanssa ja yhdessä tuotteessa se on yksin. Suomessa hevosille myyntiluvallisia sisäloislääkkeitä on kaikkiaan 13 ja niistä kaikki annostellaan suun kautta painonmukaisella annoksella tablettina, pastana tai geelinä (Kariaho ym. 2014).

Loislääkkeiden käyttöön liittyy aina myös riskinsä. Kuten jo aiemmin mainittiin, esimerkiksi ähkyjen yhteydessä on epäilty, että niiden patofysiologia voi liittyä hiljattain annettuun loislääkkeeseen. Ähky voi johtua halvaantuneiden loisten aiheuttamasta mekaanisesta tukoksesta, mutta sen syntyyn voi vaikuttaa myös kuolleiden loisten vapauttamat aineet (Love 2003, Taylor ym. 2007). Eläimiä lääkitessä pitäisi huomioida myös lääkkeaineiden ja niiden metaboliittien mahdollinen pääsy ympäristöön. Loislääkityn hevosen ulosteessa voi olla esimerkiksi ivermektiiniä, joka on haitallinen maaperän kuoriaisille ja vesistöjen pieneläimille sekä neurotoksinen ABCB1-geenimutaatiota kantaville koirille. Näiden haitallisten vaikutusten takia vastalääkittyjä eläimiä ei tulisi päästää laitumelle tai vesistöihin parin päivän ajan lääkkeen antamisen jälkeen (Vainio 2013).

2.2.1 Loislääkkeaineiden farmakologiaa

Hevosilla käytössä olevat loislääkkeet voidaan jakaa seuraaviin luokkiin: bentsimidatsolit, pyrimidiinit, heterosykliinit, pratsiini-isokinoliinit ja makrosykliset laktonit (Love 2003). Loislääkkeaineet luokitellaan niiden kemiallisten rakenteiden perusteella. Farmakokineettisiin tekijöihin eli lääkkeaineiden imeytymiseen, jakautumiseen ja eliminaatioon vaikuttavat annoksen koko, antoreitti ja eläinlaji.

Farmakokineettiset tekijät vaikuttavat loisiin päätyviin lääkeainepitoisuuksiin ja siten lääkkeen kliiniseen tehokkuuteen (katsauksessa Baggot ja McKellar 1994, Lanusse ym. 2009a). Loislääkkeiden tehon on todettu olevan selvästi heikompi nuorilla kuin aikuisilla hevosilla. Nuoria hevosia lääkitessä tulisi kiinnittää huomiota annostelun tiheyteen, riittävään annoskokoon sekä lisäksi laidunhygieniaan (Love 2003).

Loisinfektioissa loislääkeaineiden systeeminen hyötyosuus, jakautuminen ja poistuma voivat olla muuttuneet. Esimerkiksi suoliston voimakas loisinfektio voi vaikuttaa lääkeaineen imeytymiseen (katsauksessa Baggot ja McKellar 1994). Loisten ulkopintojen eroista huolimatta kaikkein tärkein fysikokemikaalinen ominaisuus lääkeaineen kulkeutumiseen loisen sisälle on niiden ulkopinnan rasvapitoisuus (Lanusse ym. 2009a). Heisi- ja imumadoilla on tegumentti eli paksu ulkokerros, jonka läpi ravinteet ja lääkeaineet pääsevät imeytymään. Heisimadoilla ei ole ruoansulatuskanavaa, mutta imumadoilla on. Sukkulamadoilla on ruoansulatuskanava, ja niiden ulkopinnan muodostaa kutikula eli ohut pintakalvo, jolla ei ole tegumentin kaltaista tehtävää aineiden sisäännotossa (Saari ja Nikander 2006, Lanusse ym. 2009a).

Useat loislääkeaineet vaikuttavat loisen energiatuotantoon. Bentsimidatsolit, esimerkiksi fenbendatsoli, ovat fumaraattireduktaasin ja glukoosin sisäänottoa inhiboivia sekä mikrotubulusten β -tubuliineihin sitoutuvia lääkeaineita. Pyranteelit ovat kolinergisiä agentteja (Brander 1991). Ne toimivat nikotiini-asetyylkoliinireseptoreiden selektiivisinä agonisteina loisten lihassoluissa (Love ja Christley 2004). Makrosykliset laktonit toimivat glutamaattivälitteisten kloridi-ioni-kanavien välityksellä ja lisäävät loisten lihasten kloridi-ionien läpäisevyyttä (McKellar ja Benchaoui 1996). Pratsikvanteli lisää lihassolujen ja loisen tegumentin kalsiumionien läpäisevyyttä (Brander 1991, Love ja Christley 2004). Piperatsiini toimii gamma-aminovoihapon (GABA) -agonistina ja aiheuttaa lihasten hyperpolarisaatiota (Brander 1991). Tämä lisää lihassolukalvojen johtokykyä, mikä johtaa loisen spastiseen halvaantumiseen (Love ja Christley 2004).

2.2.1.1 Bentsimidatsolit

Bentsimidatsolit ovat laajakirjoisia loislääkeaineita (Duncan 1985). Ne muistuttavat toisiaan kemiallisesti, mutta niiden annosten koossa ja tehokkuudessa sekä

laajakirjoisuudessa eri loislajeja ja niiden elämänkierron vaiheita vastaan on eroja (Prichard ym. 1978). Bentsimidatsoleita ovat fenbendatsoli, oksibendatsoli, mebendatsoli, oksifendatsoli, tiabendatsoli ja pro-bentsimidatsoleista febanteeli (Duncan 1985). Neljä ensimmäistä ovat hevosilla yleisesti käytössä (Love 2003). Suomessa vain fenbendatsoli on hevosille rekisteröity lääkeaine (Kariaho ym. 2014).

Farmakodynamiikka

Bentsimidatsolit sitoutuvat selektiivisesti sukkula-, heisi- ja imumatojen β -tubuliiniin, minkä seurauksena loisten mikrotubulusten muodostuminen häiriintyy (Einstein ym. 1994, katsauksessa Martin 1997). Tubuliineihin sitoutuminen häiritsee loisen energia-aineenvaihduntaa (Jacobs 2005). Bentsimidatsolit näännyttävät loisen häiritsemällä suoliston solujen toimintaa, muun muassa estämällä ravinteiden sisäänottoa, lisäävät varastoidun glykogeenin käyttöä, ja lisäksi ne estävät loisen munien tuotantoa (Einstein ym. 1994, Love 2003, Jacobs 2005). Ne inhiboivat myös loisen fumaraattireduktaasi - entsyymiä, jota ei ole nisäkkäillä ja näin toimivat selektiivisinä toksikanteina (Einstein ym. 1994).

Farmakokinetiikka

Bentsimidatsolit ovat lähes veteen liukenemattomia ja ne imeytyvät vain rajallisesti ruoansulatuskanavasta. Imeytymiseen vaikuttavat rasvaliukoisuus ja ionisaatioaste kyseisessä pH:ssa (Lanusse ym. 2009a). Fenbendatsolin imeytyminen vaihtelee. Hyötyosuuden on todettu olevan plasmassa suurempi, jopa nelinkertainen, paastotetulla hevosella. Toisaalta lääkeaine kulkee suolistossa nopeammin mitä tyhjempi mahalaukku on ja mitä pienempiin ruokapartikkeleihin se sitoutuu (McKellar ym. 2002). Suolistoloisten hoitoon fenbendatsoli suositellaan annettavan ruoan kanssa (Varjo 2013). Plasman huippupitoisuus on maksimissaan 1 % annoksesta (Courtney ja Robertson 1995). Suurin osa lääkeaineesta eliminoidaan ulosteen mukana ja enintään 35 % eliminoituu virtsan mukana (Brander 1991).

Bentsimidatsolien vaikutus alkaa hitaammin kuin lääkeinella, jotka vaikuttavat suoraan loisen hermoston viestin kulkuun (Love 2003). Liukoisemmat bentsimidatsolit eliminoiduvat nopeammin ja siksi näitä valmisteita annostellaan pidemmän aikaa, jotta saavutetaan pidempään kestävä loiset tappava lääkeainepitoisuus (Prichard ym. 1978, Love 2003). Fenbendatsolia voidaan tarvittaessa antaa viiden päivän ajan yksi annos

päivässä (Duncan ym. 1980). Hevoselle riittää usein kuitenkin yksi annos, koska laajan suoliston on katsottu toimivan lääkeaineen varastona (Jacobs 2005). Bentsimidatsolit ovat turvallisia, eikä niillä ole juurikaan haittavaikutuksia ja niiden toksisuus on melko alhainen, (Duncan 1985, Einstein ym. 1994, Lanusse ym. 2009a). Fenbendatsolilla on kuitenkin nelinkertaisilla annoksilla havaittu teratogeenisiä vaikutuksia, joten sitä ei suositella tammoille tiineyden alussa (Lanusse ym. 2009a).

Bentsimidatsolit tehoavat useimpien sukkulamatojen toukkamuotoihin ja muniin. Lääkeaineesta riippuen ne tehoavat myös eri heisi- ja imumatojen muotoihin (Brander 1991). Bentsimidatsolit tehoavat suolen lumenissa eläviin aikuisiin suuriin ja pieniin strongyluksiin (Duncan 1985). Esimerkiksi fenbendatsolia voi antaa kerta-annoksena 7,5 - 10 mg/kg (Love ja Christley 2004, Lanusse ym. 2009a). Käpymatoihin tehoavan annoksen on katsottu olevan 5 mg/kg, mutta suolinkaisiin tarvitaan 10 mg/kg (Lanusse ym. 2009a). Bentsimidatsolien annosten nostaminen, etenkin fenbendatsolin, antaa niille tehon jopa suurten ja pienten strongylusten toukkamuotoja vastaan (Duncan ym. 1980). Fenbendatsolin on todettu tehoavan myös *S. vulgariksen* L4-toukkamuotojen aiheuttamaan arteriittiin (Lanusse ym. 2009a) ja suolen limakalvolla eläviin cyathostomioihin annoksella 7,5 mg/kg kerran päivässä viiden päivän ajan (Duncan ym. 1980). Tehokkuus on osoitettu limakalvolla eläviin hypobioottisiin ja koteloituneisiin toukkiin sekä myöhäisiin L3-toukkamuotoihin (Lanusse ym. 2009a). Cyathostominae-toukkamuotojen häätöön voidaan käyttää myös kerta-annosta 30 mg/kg (Jacobs 2005). ERP (egg reappearance period) -arvon mukaan bentsimidatsolien vaikutus kestää 4-6 viikkoa (Love ja Christley 2004, Nielsen ym. 2013, Lester ym. 2013). ERP kuvaa ajanjaksoa, jolloin hevosen ulosteessa ei ole loisten munia. Aikaväli lasketaan lääkityksestä siihen, kunnes loisten munia alkaa uudelleen erittyä ulosteeseen.

2.2.1.2 Makrosykliset laktonit

Makrosykliset laktonit ovat tällä hetkellä uusin (Lyons ym. 1999) ja laajimmin hevosilla käytössä oleva loislääkeaineryhmä (Lanusse ym. 2009c, von Samson-Himmelstjerna 2012). Ne ovat laajakirjoisia ja turvallisia sekä muihin loislääkkeisiin verrattuna niillä on poikkeuksellisen hyvä teho, korkea rasvaliukoisuus ja pitkä vaikutusaika. Hevosille makrosyklisistä laktoneista on käyttöön sallittu kaksi lääkeainetta, ivermektini ja moksidektiini. Makrosykliset laktonit tehoavat sekä sisä- että ulkoloisiin (Lanusse ym.

2009c).

Ivermektiini on avermektiinien puolisynteettinen johdannainen (Lanusse ym. 2009c). Avermektiinit ovat rakenteellisesti läheistä sukua milbemysiineille (Takiguchi ym. 1980). Moksidektiini on puolestaan milbemysiinin semisynteettinen johdannainen (Brander 1991, Lanusse ym. 2009c). Molemmilla lääkeaineilla on laajakirjainen teho sukkulamatoja ja niveljalkaisia kohtaan hyvinkin matalilla annoksilla. Niillä on pieniä farmakodynaamisia eroja, jotka antavat moksidektiinille paremman tehon muun muassa ivermektiini-resistenttejä sukkulamatoja vastaan (Lanusse ym. 2009c).

Farmakodynamiikka

Makrosykliset laktonit vähentävät loisten motorista aktiivisuutta ja halvaantuttavat ne (Lanusse ym. 2009c). Ne myös häiritsevät epäsuorasti viestinkulkua loisen hermostossa (Jepson 2004, Jacobs 2005). Vaikutukset kohdistuvat GABA- ja glutamaattivälitteisiin kloridi-ionikanaviin (Lanusse ym. 2009c). Halvaantuminen johtuu siitä, että näiden kloridi-ionikanavien läpäisevyys loisen lihaksissa (McKellar ja Benchaoui 1996) ja synapsien kalvoilla kasvaa (Jepson 2004, Jacobs 2005). Nielun toiminnan halvaantuminen yhdessä muun halvaantumisen kanssa johtaa niveljalkaisilla ja sukkulamadoilla lopulta niiden kuolemaan (Lanusse ym. 2009c).

Farmakokinetiikka

Makrosyklisten laktonien tehokkuus riippuu suurelta osin niiden farmakokineettisistä ominaisuuksista (Lanusse ym. 2009c). Tehoon vaikuttaa p-glykoproteiini, joka toimii epäspesifisenä kuljetinproteiinina solusta ulospäin (Lanusse ym. 2009c) eli se voi kuljettaa muun muassa lääkeaineita solusta ja solukalvolta solun ulkopuolelle (Eng ja Prichard 2005, Lanusse ym. 2009a). Kuljetinproteiini vähentää useiden lääkeaineiden, myös makrosyklisten laktonien, solunsisäistä konsentraatiota glutamaatti-kloridikanavareseptorien ympärillä. P-glykoproteiini toimii muun muassa aivojen kapillaarien endoteelisoluissa, suoliston epiteelisoluissa, pienten sappitiehyiden soluissa, munuaisten proksimaalisten tulubulusten epiteelisoluissa sekä istukan ja kivesten soluissa. Veri-aivoeste estää näiden molekyylien pääsyä keskushermostoon. Tämän solukalvoproteiinin aktiivisuus on kääntäen verrannollinen makrosyklisten laktonien toksisuuteen (Lanusse ym. 2009c).

P-glykoproteiinien on todettu olevan mukana ivermektiinin ja moksidediitinin resistenssimekanismissa sukkulamatoja vastaan (Lanusse ym. 2009c). On arvioitu, että sukkulamatojen nielu on halvaantunut silloin, kun makrosyklisen laktonien pitoisuus kohdekudoksessa on yli 1 ng/g. Naudoilla ivermektiinin pitoisuus pysyi ruoansulatuskanavassa hoidon jälkeen 18 vrk ajan yli 1 ng/g ajan (Lifschitz ym. 2000). Euroopassa on paljon annosteltu ivermektiiniä hevosille laskimonsisäisesti (off-label), mutta sen ei ole kuitenkaan todettu olevan juurikaan tehokkaampaa kuin suun kautta annosteltuna (Love 2003).

Ivermektiini ja moksidediini ovat erittäin lipofiilisiä ja imeytyvät hyvin suun kautta sekä subkutaanisesti annosteltuna (katsauksessa Baggot ja McKellar 1994). Moksidediinillä ja ivermektiinillä on kuitenkin erilainen rasvaliukoisuus (Afzal ym. 1997). Moksidediini on rasvaliukoisin sisäloislääkeainemolekyyli, joten sen jakautuminen rasvakudokseen on huomattavasti suurempi kuin muiden loislääkkeiden (Zulalian ym 1994). Sen puoliintumisaika elimistön rasvassa on noin viisinkertainen verrattuna ivermektiinin (Afzal ym. 1997, Pérez ym. 2001). Jacobs ym. (1995) havaitsivat moksidediinilääkityksen jälkeen ulosteen madonmunien määrän pysyvän selvästi pidemmän aikaa matalana (alle 200 epg) kuin ivermektiinin jälkeen. Hevosilla ERP-arvon perusteella ivermektiinin vaikutusajaksi on saatu 6-8 viikkoa ja moksidediinin 10-13 viikkoa (Love ja Christley 2004, Lester ym. 2013). Naudoilla moksidediinin pitoisuus on rasvakudoksessa 90-kertainen verrattuna plasmaan 28 vrk hoidon jälkeen. Moksidediinin säilyminen rasvakudoksessa on ikään kuin lääkeainevarasto, josta lääkeainetta siirtyy verenkiertoon ja eri kudoksiin loisten lähettyville pidemmän aikaa (Lanusse ym. 2009c).

Suurin osa moksidediinista ja ivermektiinistä eritetään sapen ja ulosteen mukana (Afzal ym. 1997, Pérez ym. 2001). Moksidediinia erittyy ulosteeseen kaksi kertaa niin kauan kuin ivermektiiniä (Pérez ym. 2001). Makrosyklisen laktonien eritystä voi tapahtua myös maitorauhasten kautta (Lanusse ym. 2009c). Moksidediinin puhdistuma on pienempi kuin ivermektiinin (Pérez ym. 2001).

Makrosyklisen laktonien laajakirjoinen teho loisia vastaan perustuu osittain niiden jakautumiseen ja kykyyn säilyä pitkään ruoansulatuskanavan limakalvossa. Makrosyklisillä laktoneilla on selektiivinen toksinen vaikutus sisäloisista suolinkaisiin

ja sukkulamatoihin sekä lisäksi ne tehoavat myös punkkeihin ja muihin vertaimeviin hyönteisiin. Niillä ei ole kuitenkaan tehoa heisi- ja imumatoja, eikä loisten munia vastaan (Lanusse ym. 2009c).

Molemmat yhdisteet tehoavat hyvin *P. equorum*iin, *Oxyuris equi*hin, hevosen mahamatoihin (*Draschia megastoma*, *Habronema spp.*, *Trichostrongylus axei*), *S. westeri*ihin ja keuhkomatoihin (*D. arnfieldi*) (Lanusse ym. 2009c). Lisäksi molemmilla yhdisteillä on tehoa aikuisiin ja toukkavaiheen suuriin strongyluksiin (*S. vulgaris*, *S. edentatus*, *S. equinus*), aikuisiin pieniin strongyluksiin (cyathostomioihin), *Gastrophilus nasalikseen* ja *Onchocerca spp.* mikrofilarioihin (Duncan 1985, Lanusse ym. 2009c). Merkittävin ero ivermektiinin ja moksidektiinin tehokkuudessa on koteloituneita cyathostomioiden-toukkamuotoja vastaan, mihin moksidektiinillä on selvästi parempi teho (Xiao ym. 1994). Ivermektiini puolestaan tehoaa varmemmin kaikkiin *Gasterophilus intestinaliksen* toukkavaiheisiin (Duncan 1985, Xiao ym. 1994). Yleisimmin käytetyt annokset ovat ivermektiinillä 0,2 mg/kg ja moksidektiinillä 0,4 mg/kg (Love ja Christley 2004).

Makrosykliset laktonit ovat hevosilla turvallisia käytettynä suositusannoksilla johtuen niiden selektiivisestä vaikutustavasta (Lanusse ym. 2009c). Suuret annokset voivat olla toksisia, mikä johtuu lääkeaineen nisäkkäiden keskushermostossa aiheuttamasta GABA-välitteisestä vaikutuksesta (Lanusse ym. 2009c). Varsoilla ja nälkiintyneillä eläimillä on vähän rasvakudosta, joten ne ovat alttiita moksidektiinin aiheuttamalle myrkytykselle sen korkean lipofiilisyyden takia (Love 2003), joten moksidektiinia ei tule käyttää alle 4 kk ikäisille varsoille (Jacobs 2005). Myrkytys voi ilmetä neurologisina oireina, koomana ja johtaa jopa kuolemaan (Love 2003).

2.2.1.3 Pratsikvanteli

Pratsikvanteli on synteettinen isokinoliinipyratsiinin johdannainen. Se tehoaa heisimatojen epäkypsiin ja aikuisiin muotoihin sekä imumatoihin (Einstein ym. 1994, Lanusse ym. 2009b) ja hevosilla sitä käytetään heisimatojen, esimerkiksi *A. perfoliatan*, häätöön. Heisimatoihin tehoavat lääkkeet jaetaan vaikutustavan mukaan taeniafugiseen ja taeniasidiseen. Pratsikvanteli on taeniasidinen. Taeniafugiset edesauttavat loisten poistumista isännästä, kun taeniasidiset aiheuttavat in situ heisimadon kuoleman

(Lanusse ym. 2009b).

Farmakodynamiikka

Pratsikvanteli lisää loisen tegumentin ja lihassolujen läpäisevyyttä kalsiumioneille (katsauksessa Martin 1997). Kalsiumionien soluun sisäänotto lisääntyy ja varastoidut kalsiumionit vapautuvat solun sisälle (katsauksessa Martin 1997, Lanusse ym. 2009b). Tämä aiheuttaa loiselle nopeasti lihaskontraktioita ja lopulta pysyvän halvaantumisen (katsauksessa Martin 1997, Lanusse ym. 2009b). Kalsiumionien läpäisevyys häiritsee tegumentin muodostumista (Lanusse ym. 2009b). Pratsikvantelin ensisijainen vaikutus on lihasten kontraktiot, mutta se johtaa nopeasti myös tegumentin jättisolujen vakuolisaatioon (Lanusse ym. 2009b). Siitä seuraa isännän immuunijärjestelmän solujen sitoutuminen antigeeneihin ja tunkeutuminen loiseen (katsauksessa Martin 1997). Solun sisäisen kalsiumtasapainon muuttuminen aiheuttaa suoraan tai epäsuoraan metabolisia muutoksia, se esimerkiksi vähentää glukoosin sisäänottoa, glykogeenin varastointia, ATP-pitoisuuden nousua sekä laktaatin vapautumista. Pratsikvantelilla on kaksi enantiomeerista muotoa: R- ja S+ -muodot, joista vain R-enantiomeerilla on tehoa loisia vastaan (Lanusse ym. 2009b).

Farmakokinetiikka

Hevosilla pratsikvanteli on teholtaan kapeakirjoinen, mutta sen teho heisimatoja vastaan on hyvä, annoksella 1,0 mg/kg 89% - 100% ja annoksella 0,75 mg/kg 82-100% (Lyons ym. 1992, Einstein ym. 1994). Suomessa pratsikvantelia käytetään annoksella 1,0 mg/kg (Kariaho ym. 2014).

2.2.1.4 Pyranteelisuolat

Tetrahydropyrimidiineistä pyranteeli on vanhin yhdiste (Lanusse ym. 2009a). Se tuli markkinoille 1970-luvulla (Lyons ym. 1999). Pyranteelista valmistetaan tartraatti-, embonaatti- ja pamoattisuoloja (Love ja Christley 2004). Pyranteelipamoatti on ympäri maailmaa käytössä, mutta pyranteelitartraatti on vain Pohjois-Amerikassa, pyranteeliembonaatti Euroopassa ja moranteelitartraatti Australiassa (Reinemeyer ja Nielsen 2013). Yksi gramma pyranteeliembonaattia vastaa noin 347 mg pyranteeliemästä. Pyranteelit ovat laajakirjoisia loislääkeaineita sukkulamatoja vastaan

(Lanusse ym. 2009a). Suomessa hevosille myyntiluvallisissa sisäloislääkevalmisteissa käytössä on pyranteeliembonaatti (Kariaho ym. 2014).

Farmakodynamiikka

Tetrahydropyrimidiini-yhdisteet toimivat valikoivina synaptisina ja ekstrasynaptisina agonisteina sukkulamatojen lihassolujen nikotiini-asetyylikoliinireseptoreissa (Lanusse ym. 2009a). Pyranteelit ovat orgaanisia kationeja, jotka kulkevat kalvojen läpi natrium- ja kaliumionien tavoin aiheuttaen lihassolukalvojen hyperpolarisaation (katsauksessa Martin 1997). Tämä johtaa lihasten kontraktioihin ja loisen spastiseen neuromuskulaariseen halvaantumiseen (Jacobs 2005, Lanusse ym. 2009a). Vaikutusmekanismi on verrattavissa bentsimidatsoleihin (Jacobs 2005).

Farmakokinetiikka

Pyranteelipamoaatin suolat imeytyvät huonosti ruoansulatuskanavasta ja loppuosa imeytymättömästi lääkeaineesta päätyy hevosien ruoansulatuskanavan loppuosaan. Hevosilla pyranteelisuolojen teho ei riipu suolamuodosta, koska sekä tartraatilla että embonaattilla on melko hyvä teho aikuisiin sukkulamatoihin (Lanusse ym. 2009a). Hevosilla normaali pyranteelipamoaatin annos on 6,6 mg emästä/kg, pyranteelitartraatin 12,5 mg/kg ja pyranteeliembonaatin 19 mg/kg (Love ja Christley 2004, Lanusse ym. 2009a).

Pyranteelisuolat ovat hyvin turvallisia kaikenikäisille hevosille ja poneille tiineet tammatt sekä varsat mukaan lukien (Courtney ja Robertson 1995, Lanusse ym. 2009a). Esimerkiksi 20-kertainen annos pamoattia ei ole aiheuttanut haittavaikutuksia (Lyons ym. 1986). Tartraatin on sen sijaan todettu aiheuttavan kuolemantapauksia 100 mg/kg annoksella (Courtney ja Robertson 1995). Näiden lääkeaineiden metabolia ei ole vielä täysin selvitetty hevosilla (Lanusse ym. 2009a).

Pyranteelisuolojen tärkein käyttökohde on heisimadot (Love 2003), joihin se onkin ensisijainen lääkevaihtoehto (Jepson 2004). Kaksinkertaisella annoksella eli 13,2 mg/kg pamoattia tai 38 mg/kg embonaattia saavutetaan hyvä teho heismatoja (*A. Perfoliata*) vastaan (Lyons ym. 1986, Love ja Christley 2004). Pyranteelisuolat tehoavat heisimatojen lisäksi suuriin ja pieniin strongyluksiin, *O. equihin* sekä *P. equorum*iin (Duncan 1985, Saari ja Nikander 2006). *P. equorum*in häätöön riittää yksinkertainen

annos 6,6 mg/kg pamoattia (Lyons ym. 1986). Strongylusten hoitoon riittää yksinkertainen annos eli 19 mg/kg embonaattia (Love 2003, Jepson 2004). USA:ssa pyrantelitartraattia on annosteltu jatkuvasti ruoan joukossa annoksella 2,6 mg/kg (Love ja Christley 2004). Pyrantelisuoloja ei tule käyttää alle neljän kuukauden ikäisille varsoille (Jacobs 2005). ERP-arvon mukaan embonaatin ja pamoatin vaikutuksen kesto on 4-5 viikkoa (Love ja Christley 2004, Lester ym. 2013).

2.3 Loislääkeresistenssi

Resistenssi on geneettinen ilmiö, joka johtaa populaation geneettisten ominaisuuksien muuttumiseen ja myöhemmin sellaisen fenotyypin kehittymiseen, johon lääkehoito ei tehoa. On tärkeää tunnistaa ne geenit, jotka osallistuvat lääkeaineen valikoitumiseen, jotta voidaan kehittää markkerit näille resistenssiä määrittäville geeneille (Eng ja Prichard 2005). Resistenssin kehittäneessä populaatiossa on enemmän yksilöitä, jotka ovat vastustuskykyisiä lääkeaineelle, kuin normaalissa herkässä saman lajin populaatiossa. Resistenssi kehittyy loipopulaatiolle, eikä vain yksilötasolla (Lanusse ym. 2009a). Jos hevoset elävät samoissa olosuhteissa, on koko hevoslaumalla resistenttien loisten tartunta (Nielsen ym. 2013).

Tärkeä piirre loislääkeresistenssin kehittymisessä on sen periytyvyys (Lanusse ym. 2009a). Lisäksi vaaditaan resistenssin valikoituminen lääkeaineelle ja resistenssin kehittäneen loisen on päädyttävä isäntään. Tekijöitä, jotka vaikuttavat resistenssin valikoitumiseen, ovat geneettiset, biologiset, hoitokäytäntöihin liittyvät sekä loinen-isäntä-suhde. Ihmiset voivat vaikuttaa vain hoitokäytäntöihin (Sangster 2001). Kun lääkeaineen teho on selvästi laskenut, on kyseisen populaation lääkeaineresistenssiin liian myöhäistä vaikuttaa (Lanusse ym. 2009a, katsauksessa Matthews 2011). Jokaisessa loislääkeaineryhmässä yhtä lääkeainetta kohtaan kehittynyt resistenssi edesauttaa sen kehittymisessä toiselle lääkeaineelle. Resistenssin myötä tapahtuneet geneettiset muutokset voidaan kuvata biokemiallisina muutoksina, jotka määrittävät lääkeaineiden laskeneen tehon resistenteissä soluissa. Nämä molekyyli-tason muutokset ovat osa resistenssi-ilmiön farmakologiaa (Lanusse ym. 2009a).

Loisilla on lukuisia tapoja muuttua resistenteiksi. Esimerkiksi molekyyli-tasolla

tapahtuvat muutokset vaikuttavat lääkeaineen kapasiteettiin kertyä solun sisäpuolelle, jossa varsinainen toiminta tapahtuu. Solun aineiden sisäänotto vähenee ja lisäksi voi tapahtua muutoksia metaboliassa sekä aktiivisessa aineiden kuljetuksessa solusta ulos. Muutokset voivat tapahtua loisen entsyymaattisen järjestelmän aktiivisuudessa ja solun lääkeainereseptorien lukumäärässä, rakenteessa ja sitoutumiskyvyssä. Kohdegeneeissä tapahtuvat muutokset huonontavat loislääkeaineiden tehokkuutta. Toimintamekanismi määrittää ajan, jonka kuluessa loislääkkeiden vaikutukset ilmestyvät ja samalla se kuvaa potentiaalista riskiä resistenssin kehittymiseen käytetyn lääkeaineryhmän sisällä (Lanusse ym. 2009a).

Loislääkkeiden resistenssin kehittymisnopeus ja laajuus populaatiossa riippuvat niiden parasiittien lukumäärästä, jotka selviävät lääkityksestä ja siirtävät omat resistenssigeeninsä seuraavalle sukupolvelle. Tähän siirtoon vaikuttavat merkittävästi loisen geneettiset tekijät, aikuisten loisten hedelmällisyys, sukupolvien ikä, jälkeläisten lukumäärä sukupolvea kohti, lisääntymismenetelmät, refugia-loiset, lääkeaineen ominaisuudet (lääkitsemistiheys, hoidon ajoitus, lääkeaineen pysyvyys isännässä, lääkeannos ja tehokkuus), syötyjen toukkien määrä, laiduntamiseen liittyvät järjestelyt sekä ilmasto-olosuhteet (Lanusse ym. 2009a).

Refugiolla tarkoitetaan loisten alapopulaatiota, joka ei ole valikoitunut lääkehoidon seurauksena. Ympäristön organismit, esimerkiksi laitumella elävät loisten toukkamuodot, jotka eivät ole altistuneet lääkeaineille, muodostavat refugian. Mitä suurempi refugian osuus on populaatiosta sitä hitaammin resistenssin valikoituminen kestää (Sangster 2001). Hevosten sisäloisten kohdalla refugian ylläpito on mahdollista niin, että jätetään jotkut hevoset kokonaan lääkitsemättä. Ulostenäytteiden perusteella valitaan ne yksilöt, jotka hoidetaan (Nielsen ym. 2013).

Useisiin loislääkeresistenssiä käsitteleviin tutkimuksiin mukaan otettujen hevosten kriteereitä ei ole julkaistu (katsauksessa Peregrine ym. 2014). Peregrine ym. (2014) katsauksessa käytetty informaatio oli peräisin julkaisuista, joissa kyseiset tiedot oli hankittu. Tutkimukseen osallistuneiden hevosten kriteereinä olivat terveys, arvokkuus ja niiden tuli asua ravivalmennustallissa tai hevossiitolassa. Terveys-kriteeriä lukuun ottamatta kirjoittavat päättelivät muiden kriteerien koskevan lähinnä hevostiloja, joiden toiminta oli ammattimaista ja sillä oli taloudellinen merkitys. Todennäköisesti niiden

hoitokäytännöt loisten kontrolloimiseksi olivat muutenkin paremmin suunniteltuja kuin talleilla keskimäärin. Tilojen loiskuormat olivat keskiarvoja matalammat ja loislääkitysohjelmat olivat todennäköisesti aggressiivisempia kuin muilla tiloilla, mikä aiheutti loispopulaatiolle suuren valintapaineen. Lisäksi kirjoittajat päättelivät, että koska loislääkkeitä käytettiin useammin ja suhteellinen refugia oli pienempi, resistenssi kehittyi helpommin. Tilojen paremmat hoitokäytännöt loisten kontrolloimiseksi kompensoivat kuitenkin loislääkeresistenssin mahdollisia kliinisiä haittavaikutuksia (katsauksessa Peregrine ym. 2014).

2.3.1 Loislääkeresistenssi tänä päivänä

Ensimmäisen kerran loislääkeaineresistenssistä raportoitiin USA:ssa vuonna 1954, jolloin *H. contortuksen* todettiin lampailla kehittäneen fenotiatsiini-resistenssiä (Brander 1991). Hieman myöhemmin vuosina 1957-1961 raportoitiin ensimmäiset fenotiatsiinille resistentit pienet strongylukset hevosilla (Gibson 1960, Drudge ja Elam 1961). Tämän jälkeen ympäri maailmaa on todettu pienten strongylusten resistenssiä eri loislääkeaineille ja pienillä märehitjöillä on todettu ensimmäisenä loisten resistenssiä myös makrosyklisille laktoneille (Lyons ym. 1999, Lanusse ym. 2009c). Lampaiden sisäloisilla todettu resistenssi toimi koko loisresistenssitutkimuksen alkusysäyksenä (katsauksessa Sangster ja Gill 1999).

Loislääkeresistenssi on maailmanlaajuinen ongelma, joka aluksi yhdistettiin lampaiden, vuohien ja hevosten sukkulamatoihin (Lanusse ym. 2009a). Naudoilla on intensiivisen loislääkkeiden käytön seurauksena myös todettu sukkulamadoilla paljon resistenssiä makrosyklisille laktoneille ja useita muita loislääkeaineita kohtaan (Mejía ym. 2003, Loveridge ym. 2003, Lanusse ym. 2009c). Nykyään resistenssiä on havaittu kaikissa tärkeimmissä loislääkeaineryhmissä eli bentsimidatsoleissa, tetrahydropyrimidiineissä (pyranteeli, moranteeli) ja makrosyklisissä laktoneissa (Lanusse ym. 2009a). Kahden viimeisen vuosikymmenen aikana hevosten sisäloisista *Cyathostominaet* ja *P. equorum* ovat kehittäneet resistenssiä tällä hetkellä käytössä oleville loislääkeaineille (von Samson-Himmelstjerna 2012, Reinemeyer ja Nielsen 2013). Suurilla strongyluksilla resistenssiä ei ole toistaiseksi raportoitu (Reinemeyer ja Nielsen 2013).

Hevosten suoliston sukkulamatojen loislääkeresistenssi on nykyään hyvin tunnettu

ongelma ympäri maailmaa (katsauksessa Kaplan 2002). Sitä pidetään luonnollisena seurauksena loislääkkeiden ylikäytölle (katsauksessa Kaplan 2002) ja tämän aiheuttamalle valintapaineelle (Drudge ym. 1981, Lyons ym. 1999). Suomessa, kuten monessa muussakin maassa, eri loislääkkeitä on rutiininomaisesti käytetty hevosilla intervallilääkityksissä ilman edeltäviä lääkityksen indikaation osoittamiseksi tehtyjä ulostetutkimuksia tai tutkittu niiden tehoa lääkityksen jälkeen (Drudge ym. 1981, Lyons ym. 1999, Love 2003, Näreaho ym. 2011). Tämän takia kliininen loiskanta on suuresti muuttunut (Love 2003).

Cyathostomioilla betsimidatsoli-resistenssi on jo maailmanlaajuista (Lester ym. 2013), pyranteeli-resistenssi yleistä ja makrosyklisille laktoneillekin on jo havaittu tehon laskeneen (Reinemeyer ja Nielsen 2013). Betsimidatsoli-resistenssiä on raportoitu 14 maassa ja pyranteelille 12 maassa (katsauksessa Kaplan 2002, katsauksessa Peregrine ym. 2014). Isossa-Britanniassa on todettu cyathostomioiden betsimidatsoli-resistenssiä monilla alueilla, mutta toistaiseksi näillä alueilla pyranteelilla on ollut melko hyvä teho loisiin (Lester ym. 2013, Stratford ym. 2014). Pyranteeli-resistenssiä on eniten Pohjois-Amerikassa ja Kanadassa (katsauksessa Kaplan 2002, von Samson-Himmelstjerna 2012). Tähän on voinut vaikuttaa se, että USA:ssa hevosten rehun joukkoon on läpi vuoden päivittäin lisätty pyranteelitartraattia (katsauksessa Kaplan 2002, von Samson-Himmelstjerna 2012). Pohjois-Amerikassa ja Euroopassa on myös alueita, joissa esiintyy paljon *Cyathostominae*-populaatioita, joilla on resistenssiä sekä betsimidatsoleille että pyranteelille (Kaplan 2004, Traversa ym. 2009). Esimerkiksi USA:ssa Kaplan ym. (2004) saivat fenbendatsoli-resistenssin esiintyvyydeksi 44 tilalla, 786 hevosen joukossa 98% ja samoilla tiloilla pyranteelille 41%. Sen sijaan Britanniassa fenbendatsoli-resistenssin esiintyvyys tiloilla oli jopa 100% (Lester ym. 2013).

Vielä vuonna 2012 oltiin sitä mieltä, ettei hevosten cyathostomioiden resistenssistä makrosyklisiä laktoneita vastaan ollut kiistatonta näyttöä (Kaplan ja Vidyashankar 2012), vaikka monissa paikoissa oli jo havaittu alkavaa resistenssiä (katsauksessa Peregrine ym. 2014). Varhaisena merkinä resistenssin kehittymisestä pidetään lääkeaineen ERP-arvon laskemista (Lester ym. 2013). Cyathostomioilla eri lääkeaineiden tehokkuuden ERP-raj-arvoiksi on määritelty fenbendatsolille ja pyranteelille 4-5 viikkoa, ivermektiinille 6-8 viikkoa ja moksidektiinille 10-12 viikkoa (Nielsen ym. 2013). ERP-arvon todettiin ensin laskeneen ivermektiinin kohdalla

Saksassa (von Samson-Himmelstjerna ym. 2007), USA:ssa (Lyons ym. 2008) ja Brasiliassa (Molento ym. 2008). Tähän päivään mennessä varsinaista ivermektiiiniresistenssiä on raportoitu Suomen (Näreaho ym. 2011) lisäksi USA:ssa, Isossa-Britanniassa, Brasiliassa, Saksassa ja Italiassa (katsauksessa Peregrine ym. 2014). Cyathostomioiden alkavaa resistenssistä moksidektiinille laskeneen ERP-arvon perusteella on havaittu USA:ssa, Isossa-Britanniassa ja Brasiliassa (Molento ym. 2008, Rossano ym. 2010, katsauksessa Peregrine ym. 2014). Britanniassa raportoitu resistenssitapaus oli aaseilla, joille annettiin nautojen injektiovalmistetta suun kautta (katsauksessa Peregrine ym. 2014). USA:ssa on havaittu, että makrosyklisen laktonien resistenssi liittyy pääasiassa L4-toukkamuotoihin (Lyons ym. 2009, Lyons ja Tolliver 2013). Isossa-Britanniassa ja Brasiliassa on raportoitu cyathostomioilla alkavaa resistenssiä samanaikaisesti bentsimidatsoleille, pyranteelille ja makrosyklisille laktoneille laskeneen ERP-arvon perusteella (Molento ym. 2008, Traversa ym. 2009).

*P. equorum*in ensimmäinen raportoitu resistenssitapaus oli ivermektiiinille ja moksidektiinille, mikä todettiin Hollannissa vuonna 2000 (Boersema ym. 2002) ja sitä on raportoitu nyt ympäri maailmaa (Reinemeyer ja Nielsen 2013, katsauksessa Peregrine ym. 2014) muun muassa Hollannissa, Kanadassa, Tanskassa, Italiassa (Larsen ym. 2011) ja Suomessa (Näreaho ym. 2011). Esimerkiksi Ruotsissa kuudesta hevostilasta viidellä esiintyi ivermektiiiniresistenssiä (Osterman-Lindin ja Christenssonin 2009). *P. equorum*in pyranteeli-resistenssiä on raportoitu vain USA:ssa (katsauksessa Peregrine ym. 2014). Pyranteeli-resistenssin kehittyminen voi tässäkin olla yhteydessä päivittäin rehun seassa annettuun pyranteeliannokseen (katsauksessa Peregrine ym. 2014). *P. equorum*in ei ole raportoitu vielä kehittäneen resistenssiä bentsimidatsoleille (Reinemeyer ja Nielsen 2013, katsauksessa Peregrine ym. 2014). *S. vulgariksen* ei ole todettu vielä kehittäneen resistenssiä millekään lääkeaineelle. Kaikki loislääkeaineet eivät kuitenkaan tehoa *S. vulgariksen*- ja *S. edentatuksen* - toukkamuotoihin (Reinemeyer ja Nielsen 2013).

2.3.2 Loislääkeresistenssi Suomessa

Suomessa on tehty tietävästi vain neljä tutkimusta liittyen hevosten loislääkeresistenssiin (Näreaho ym. 2011). Näreahon ym. (2011) tekemän tutkimuksen lisäksi Nikanderin ja Karlssonin (1984) tekemässä tutkimuksessa havaittiin, että

fenbendatsoli oli tehokas pieniä strongyluksia vastaan. Pullin (2007) tekemä syventävien opintojen lopputyö käsitteli loisten esiintymistä suomalaisissa hevosissa ja samalla kartoitettiin Cyathostominae-loisten bentsimidatsoli-resistenssiä. Resistenssistä oli näyttöä (Pulli 2007). Vainio (2009) tutki liseniaatin tutkielmassaan 1,5-vuotiailla hevosilla ivermektiin ja pyrantelin tehoa strongylida-lahkon loisiin sekä ivermektiin tehoa suolinkaisiin. Resistenssiä tavattiin molempia lääkkeitä kohtaan ja molemmilla loisilla. Suurinta resistenssi oli pyrantelia kohtaan (Vainio 2009). Tällä hetkellä on käynnissä tutkimus koskien varsojen ja nuorten hevosten suolinkaisten ivermektiini-resistenssiä. Suomessa ei ollut tehty tutkimuksia tetrahydropyrimidiineistä, eikä makrosyklisistä laktoneista ennen Näreahon ym. (2011) tekemää tutkimusta. Suomessa kaikki kolme loislääkeaineryhmää ovat yleisesti käytössä ja lääkitys tapahtuu vieläkin pääasiassa ennaltaehkäisevässä tarkoituksessa. Suomessa on ollut vuosien mittaan käytössä useita erilaisia hoitokäytäntöjä, lääkkeitä ja niiden yhdistelmiä (Näreaho ym. 2011).

Näreaho ym. (2011) tutkivat nuorten ravihevosten *P. equorum* ivermektiini-resistenssiä ja strongylusten pyranteli-resistenssiä FECR-testin avulla. Monella varsalla, joilla oli *P. equorum* -tartunta, oli myös strongylus-tartunta, joten samalla tutkittiin ivermektiin tehoa strongyluksiin. Tutkimukseen osallistui 112 hevosta 18 tallista, joista suurin osa oli vuotiaita lämminverisiä ravihevosia. FECR-testi suoritettiin ottamalla kaksi ulostenäytettä 14 vuorokauden välein (Näreaho ym. 2011). Resistenssiä katsottiin kehittyneen ivermektiinille, jos FECR oli alle 95 % ja pyranteli-resistenssiä, jos sen FECR oli alle 90 % (Kaplan ja Nielsen 2010, Näreaho ym. 2011). Raja-arvot olivat samat, mitä Lester ym. (2013) käyttivät tutkimuksessaan, joka käsitteli loislääkkeiden tehokkuutta cyathostomioita kohtaan. Näreaho ym. (2011) tutkimuksessa kaikilla talleilla esiintyi *P. equorum* ivermektiini-resistenssiä. Lisäksi seitsemällä hevosella ivermektiin teho strongylida-lahkon loisia vastaan oli laskenut eli FECR oli alle 95 %. Pyrantelin teho strongylida-lahkon loisia oli vielä huonompi, sillä FECR:n keskiarvo oli vain 43 %, mikä on selvä merkki resistenssistä (Näreaho ym. 2011).

2.3.3 Lääkkeiden resistenssiin vaikuttavat tekijät

Makrosyklisen laktonein resistenssin kehittymiseen vaikuttaa useissa geneisissä tapahtuva selektiivinen valinta. Ruoansulatuskanavan sukkulamatojen kasvanut

valintapaine makrosyklisen laktonien käytön lisääntymisen myötä on ollut syynä resistenssin kehittymiseen myös näitä lääkkeitä kohtaan. Glutamaattivälitteisten kloridikanavien rakenteelliset muutokset ja lääkkeitä ulosvirtausta edesauttavien p-glykoproteiinien ilmenemisen lisääntyminen ovat olleet merkittävien tekijä sukkulamatojen resistenssin kehittämisessä makrosyklisille laktoneille, koska ne ovat p-glykoproteiinin kohdeaineita (Lanusse ym. 2009a). On kuitenkin havaittu, että moksidektiini tehoa joihinkin ivermektiiniresistenssin hankkineisiin isolaatteihin. Tämä johtuu todennäköisesti moksidektiinin ja ivermektiinin erilaisesta kineettisestä ja dynaamisesta käyttäytymisestä (Lanusse ym. 2009c). Makrosyklisen laktonien resistenssiä ja sen mekanismia on tutkittu muun muassa *H. contortuksen* avulla (katsauksessa Sangster ja Gill 1999).

Monet tutkimukset sukkulamadoista ovat viitanneet siihen, että ivermektiini-resistenssin kehittämisessä ovat mukana glutamaatti- ja GABA -välitteiset kloridikanavan alayksiköiden, lääkkeitä p-glykoproteiinkuljettajien ja *che-3* -geenit sekä β -tubuliinit (Eng ja Prichard 2005, Lanusse ym. 2009a). Eri geenit osallistuvat näiden molekyylien resistenssiin (Lanusse ym. 2009a). P-glykoproteiinien yliexpressiota on havaittu myös ihmisten syöpäsolujen monilääkeresistenssissä kuten myös *Haemonchus contortus* -sukkulamadon ivermektiini-resistenssissä (Eng ja Prichard 2005). P-glykoproteiinien yliexpressiota on todettu esiintyvän myös sukkulamatojen bentsimidatsoli-, ivermektiini- ja moksidektiini-resistenssissä (Pouliot ym 1997).

Bentsimidatsoleille resistenssin kehittyminen vaikuttaa liittyvän lääkityksen tiheyteen. Esimerkiksi naudoilla on todettu vähemmän resistenssiä kuin lampailla ja hevosilla, joita on loislääkitty säännöllisesti ympäri vuoden (Brander 1991). Moranteelille ja pyranteelille resistentit sukkulamadot ovat resistenssejä myös levamisolille, vaikka ne ovat kemiallisesti erilaisia (Lanusse ym. 2009a).

Uusien loislääkeainemolekyylien kehityksen rinnalla on keskityttävä optimoimaan olemassa olevien lääkkeiden oikeanlainen käyttö. Farmakologian osalta tärkeää on lääkkeitä hyötyosuuden nostaminen. Tämä myös hidastaa resistenssin kehittymistä. Hyötyosuutta kasvattamalla saadaan nostettua lääkkeitä pitoisuutta ja parannettua lääkkeitä tehoa varsinkin resistenssigeeniä kantavia loisia kohtaan. Lääkkeiden tehokkuuden parantamiseksi yritetään parantaa lääkkeitä imeytymistä ja hyötyosuutta

sopivilla ruokintakäytännöillä lääkkeen annon yhteydessä, vähentää lääkeaineen farmakologisesti vaikuttavien ainesosien tuleamista ulos resistenttien loisten sisältä ja vaikuttaa lääkeaineen metaboliaan sekä eliminaatioon (Lanusse ym. 2009a).

Suurin haaste on löytää toimintatavat, joilla pystytään säilyttämään loisten herkkyys lääkeaineita kohtaan (Lanusse ym. 2009a). Loispopulaatioiden säännöllinen monitorointi ja eläimen hoitaminen vain silloin, kun munien lukumäärä saavuttaa raja-arvon, ovat käytännön keinoja, joiden toivotaan hidastavan resistenssin leviämistä (Sangster 2001, Lanusse ym. 2009a). Resistenssin mahdollisimman aikainen havaitseminen ja tiedottaminen omistajille, ovat myös tärkeitä keinoja lääkeaineiden tehon säilyttämisessä. Yhteenvetona voidaan todeta, että tarvitaan lisää farmakoparasitologisia tutkimuksia (Lanusse ym. 2009a).

2.3.4 Resistenssin kliiniset vaikutukset

Rajallisesta tiedosta huolimatta näyttää siltä, että *P. equorum* loislääkeresistenssi aiheuttaa suuremman uhan hevosten terveydelle kuin cyathostomioiden resistenssi (katsauksessa Peregrine ym. 2014). Viime vuosina on raportoitu useasti cyathostomioiden resistenssistä, mutta vielä ei ole raportoitu kertaakaan cyathostomoosi-tapausta, joka liittyisi varmasti loislääkeresistenssin aiheuttamaan infektiin. Sama tilanne on *P. equorum* makrosyklisen laktonien resistenssitapausten kohdalla, sillä vielä ei ole raportoitu yhtään paraskariosis-tapausta, jonka voisi varmasti liittää loislääkeresistenssiin (von Samson-Himmelstjerna 2012, katsauksessa Peregrine ym. 2014). Tähän liittyy se, että suurin osa infektiosta on joko subkliinisiä tai niiden oireet ovat hyvin epäspesifisiä ja lisäksi loisten kontrolliohjelmat puuttuvat. Myös esimerkiksi hoitokäytännöissä tapahtuneet virheet on vaikea sulkea pois hoidon epäonnistumisen syistä (von Samson-Himmelstjerna 2012).

Tarvitaan parempia markkereita osoittamaan todellinen sairastuvuuden määrä *P. equorum*- ja *Cyathostominae* -infektioissa (katsauksessa Peregrine ym. 2014). Peregrine ym. (2006) diagnosoivat Kanadassa hevosten *post mortem* -tutkimuksissa toukkamuodon cyathostomosis-tapauksia. Tutkimuksessa nousi epäily, että kliinisten tapausten taustalla olisi cyathostomioiden fenbendatsoli- ja pyranteeeli-resistenssi (Peregrine ym. 2006). Varsoja on sen sijaan kuollut *P. equorum* -loiskuorman

aiheuttamaan suoliston tukokseen siitä huolimatta, että niitä oli säännöllisesti lääkitty ivermektiinillä (katsauksessa Peregrine ym. 2014) ainakin Italiassa (Veronesi ym. 2009), Ruotsissa (Osterman-Lind ja Christensson 2009) ja Suomessa (Näreaho ym. 2011). Loislääkkeiden tehokkuustutkimukset on suoritettu usein vain terveillä hevosilla (Love 2003), mikä yleisesti ottaen heikentää tutkimustulosten luotettavuutta. Parasitismien haitat tulevat usein esille tiloilla, joissa on suuri eläintiheys. Loiset aiheuttavat suurimman haasteen tyypillisesti kesäkuukausina ja niissä hevosissa, jotka ovat huonossa ravitsemustilassa (katsauksessa Peregrine ym. 2014).

Brasiliassa laadittiin loisten lääkitsemistä varten ohjelma 11 hevosilalle, joilla oli keskimäärin 25-30 siitostammaa. Tilojen hevosilla oli ollut ähkyjä, jotka olivat liittyneet *P. equorum* -infektioihin. Yli kolmen vuoden ajan kaikista hevosista otettiin joka toinen kuukausi ulostenäytteet ja ne hevoset lääkittiin, joiden munien määrä oli yli 500 epg tai jos löydettiin *P. equorum*in munia. Tällä menetelmällä noin 35-40 % alle 2-vuotiaista hevosista jätettiin lääkitsemättä jokaisella tutkimuskerralla. Tällä ohjelmalla *P. equorum*in aiheuttamia kliinisiä tapauksia todettiin vähemmän kuin aikaisemmin, jolloin kaikki hevoset oli lääkitty säännöllisesti kahden kuukauden välein. Tämä oli yllättävä havainto ja se todennäköisesti liittyi siihen, että hevosten terveyden ylläpitämiseksi tehtäviin toimiin kiinnitettiin ohjelman myötä yleisesti ottaen enemmän huomiota. Varsojen huono kasvu liitettiin kuitenkin ivermektiini-resistenssiin *P. equorum* -tartuntaan (katsauksessa Peregrine ym. 2014).

Vuonna 2007 Kanadassa Ontariossa lämminverihevostilalla oli ongelmia varsojen huonon kasvun kanssa. Tilan 15 varsalta tutkittiin ulostenäytteet ja saatiin *P. equorum*in munien määrän keskiarvoksi 1250 epg 21 vuorokauden kuluttua ivermektiini-lääkityksestä. Varsat oli lääkitty syntymästä lähtien kuukausittain ivermektiinillä annoksella 0,2 mg/kg tai pyrantelilla annoksella 6,6 mg/kg. Tutkimuksen lopussa varsat lääkittiin fenbendatsolilla ja sen avulla saatiin häädettyä *P. equorum*in munat ulosteesta kaikilta varsoilta ja niiden kasvu palautui normaaliksi (katsauksessa Peregrine ym. 2014).

Ruotsissa Lindgren ym. (2008) tutkivat ivermektiini-resistenssiä varsojen *P. equorum* -tartunnoissa. Mukana oli 15 varsaa, joiden ikä oli ensimmäisen näytteenoton aikaan 1,5 – 5 kuukautta. Varsojen ulostenäytteitä tutkittiin 6 kuukauden ajan ja näytteitä otettiin

myös maaperästä. Varsat lääkittiin kahden kuukauden välein ivermektinillä 0,2 mg/kg annoksella. Varsat alkoivat erittää munia 3-4 kuukauden iässä ja noin 5 kuukauden iässä munien erityyppi oli huipussaan, minkä jälkeen se lähti laskuun. Viideltä varsalta, joilla oli elokuussa suurin määrä munia, tutkittiin ulostenäyte uudelleen 10 päivän kuluttua lääkityksestä. Neljällä varsalla munien määrä oli noussut 143-193%. Koska tutkimuksen mukaan ivermektini ei tehonnut varsojen *P. equorum* -tartuntoihin, ne lääkittiin tutkimuksen lopussa, joko pyranteliembonaattilla (19 mg/kg pyrantelipamoattia) tai fenbendatsolilla 7,5 mg/kg. Yhtä varsaa lukuunottamatta nämä loislääkkeet tehosivat (Lindgren ym. 2008).

Cyathostomoosi voi aiheuttaa ongelmatilanteen samalla laitumella laiduntavalle hevoslaumalle, kun jo yhdellä hevosella diagnosoidaan kliininen cyathostomoosi. Silloin oletetaan, että myös muilla lauman hevosilla on laaja Cyathostominae-tartunta ja on ollut ohjeistuksena, että nekin tulisi hoitaa toukkiin tehoavalla lääkeaineella. Lääkityksen myötä on olemassa riski, että lääkityt hevoset saavat cyathostomoosista johtuvan ripulin. Voisi olla aiheellista tutkia mahdolliset tartunnan saaneet yksilöt hypoalbuminemian ja hyperbetaglobulinemian varalta, jotta voidaan tunnistaa akuutin cyathostomoosin riskiyksilöt (Love ja McKeand 1997).

Brasiliassa tehdyssä tutkimuksessa verrattiin monilääkeresistenssillä tilalla varsojen kasvua yli 8 kuukauden ajan (Molento ym. 2008, tarkemmat yksityiskohdat tutkimuksesta annettu katsauksessa Peregrine ym. 2014). Varsojen kehityksen arvioimiseen käytettiin painomittanauhaa (katsauksessa Peregrine ym. 2014). Varsoilla, joilla oli korkea EPG tulos (keskimäärin 1366 EPG cyathostomian munaa) oli kuitenkin samanlainen kasvunopeus (16,1 kg/ kk) kuin matalan EPG (keskiarvo 330 EPG) arvon saaneilla varsoilla. Tämä osoittaa, että monilääkeresistenssistä huolimatta, infektiolla ei välttämättä ole merkittävää vaikutusta hevosten terveyteen. Lisäksi huomattiin, että varsojen loislääkitysväli olisi voitu pidentää 60:sta vuorokaudesta yli 90:ään vuorokauteen, mikä mahdollistaisi suuremman refugia-populaation säilymisen. Tuloksiin oletettiin vaikuttavan myös se, että varsojen ruokinta hoidettiin hyvin asianmukaisesti, koska sen on todettu edesauttavan loisten vastustamisessa myös resistenssin esiintyessä (katsauksessa Peregrine ym. 2014).

Hevosten suoliston loisinfektiosta johtuvien kliinisten sairauksien diagnosointi on

vaikeaa (Love 2003). Ulostenäytteistä tehdyt testit ovat epäluotettavia ja niillä on huono herkkyys sekä spesifisyys useille loisiin liittyville sairauksille. Kliinisesti sairaat hevoset saattavat tarvita suurempia lääkeannoksia ja ne voivat vaatia lyhyemmän ajan sisällä tapahtuvan uusintalääkityksen, kuin mitä loisten ennaltaehkäisevässä ohjelmassa suositellaan. Loisten toukkamuodoilla on usein huonompi vaste lääkehoitoon. Kliinisesti sairaat voivat vaatia lisäksi muuta oireenmukaista hoitoa ja joskus jopa kirurgiaa. On olemassa vähän tietoa hevosten loisten biologiasta ja patogeenisuusmekanismeista, minkä takia kliinisten sairauksien terapeuttisista hoito-ohjeistakaan ei ole vahvaa tieteellistä näyttöä (Love 2003).

2.3.5 Menetelmiä loistartuntojen ja resistenssin määrittämiseksi

Hevosten loistutkimuksen optimaalisen työkalun tulisi Andersen ym. (2013) katsauksen mukaan täyttää seuraavat viisi vaatimusta. Menetelmän avulla pitäisi pystyä luotettavasti erottamaan ja havaitsemaan hevosten yleisimmät sisäloiset. Loiset pitäisi pystyä diagnosoimaan patogeenisen vaiheen aikana eli menetelmä reagoisi esimerkiksi strongylida-lahkon loisten vaeltaviin ja koteloituneisiin toukkamuotoihin. Menetelmän pitäisi pystyä havaitsemaan vähintään kohtalaiset loismäärät, koska sairaudet liittyvä usein loisten runsaaseen esiintymiseen. Sen pitäisi antaa negatiivinen tulos nopeasti onnistuneen hoidon jälkeen, jotta voidaan nopeasti arvioida hoidon teho. Lisäksi menetelmän pitäisi soveltua kliiniseen työhön ja olla edullinen. Viime aikoina loisten havaitsemiseen suunniteltujen menetelmien kehitys on mennyt paljon eteenpäin, mutta loislääkehoidon tehokkuuden arvioimiseksi ne vaativat vielä lisää kehittelyä (katsauksessa Andersen ym. 2013).

Hevosten ulostenäytteiden tutkimiseen on olemassa erilaisia menetelmiä, joiden avulla saadaan selville ulosteen madonmunien määrä (FEC) (Lester ja Matthews 2014). Loisten toukkia on mahdollista tunnistaa ja tutkia viljelyn avulla (Bello ja Allen 2009). Modifioitu McMaster-menetelmä on eniten käytetty menetelmä ulosteen strongylida-lahkon loisten -munien määrän laskemiseen (Lester ja Matthews 2014). Sentrifugaatio-flotaatio -menetelmä on kuitenkin tarkempi kuin McMaster-menetelmä etenkin silloin, jos näytteessä on vähän madonmunia (Bello ja Allen 2009). Lisäksi on FECPAK-menetelmä, joka kehitettiin aluksi lampaiden madonmunamäärän laskemiseksi tiloilla (Presland ym. 2005). FECPAK mahdollistaa suuremman ulostemäärän tutkimisen kuin

McMaster ja siitä on olemassa kit-testilevy, jota hevosen omistajat voivat käyttää (Presland ym. 2005). FLOTAC-menetelmä sisältää mini- ja fill-FLOTAC -menetelmät (katsauksessa Cringoli 2006). Tämä on tarkka ja paljon aikaa vievä menetelmä. Sen avulla saadaan loisen munien, toukkien ja ookystien määrä jopa 1g:sta ulostetta. Mini-FLOTAC-menetelmä on erikseen helpompi suorittaa ja se on tulossa jossain vaiheessa yleisesti markkinoille (katsauksessa Cringoli 2006). Ovatec-menetelmä on nopea tapa selvittää, onko ulosteessa strongylida-lahkon loisten munia (Lester ja Matthews 2014). Toisin kuin muut edellä mainitut menetelmät, jotka antavat kvantitatiivisen tuloksen, Ovatec-menetelmällä saadaan kvalitatiivinen tulos, positiivinen tai negatiivinen. Jos tulos on negatiivinen, ulosteen madonmunien määrä on 95%:n varmuudella alle 150 epg ja 100%:n varmuudella alle 250 epg. Pieni (alle 3g) ulostenäytteen määrää voi aiheuttaa epätarkkuutta (Lester ja Matthews 2014).

Cyathostomioiden makrosyklisten laktonien resistenssiä on perinteisesti kentällä tutkittu FECR-testin avulla (katsauksessa Matthews 2011). Tarvitaan kuitenkin parempia menetelmiä lääkeaineiden tehon selvittämiseksi, koska ei ole tarkkoja ohje-arvoja FECRT:lle ja lääkeaineille herkkienkin yksilöiden FEC-tulokset vaihtelevat. FECRT:a herkempi ja nopeampi laboratorio-menetelmä on LMA, jossa hevosen ulostenäytteen L3-toukkamuodot viljellään ja laitetaan vaeltamaan läpi pienen suodattimen, jossa on kasvava loislääkeainepitoisuus. Tämän pitäisi halvaannuttaa lääkeaineelle herkäät loiset. Sen avulla voidaan laatia annosvaste-käyrä. LMA-menetelmää käytetään toistaiseksi vain cyathostomioiden makrosyklisten laktonien tehokkuuden osoittamisessa ja se on Britanniassa otettu joillakin hevostiloilla käyttöön (katsauksessa Matthews 2011).

Kaikkia loisten kehitysvaiheita ei ole mahdollista tutkia FEC:n avulla, joten on tarve kehittää tarkempia määrittämenetelmiä loisille ja niiden munille (katsauksessa Matthews 2011). Uusimpina ovat tulleet PCR-ELISA -testi ja RLB-menetelmä (katsauksessa Andersen ym. 2013). Molemmat menetelmät perustuvat siihen, että ne tunnistavat loisen ribosomaalisen DNA:n ja ulostenäytteestä loisen kaikki elämänkierron vaiheet. Nämä menetelmät ovat hyödyllisiä etenkin cyathostomioiden resistenssiin liittyvissä tutkimuksissa (katsauksessa Andersen ym. 2013). Hevosten toukkamuotoisen Cyathostominae-tartunnan määrittämiseksi on yritetty kehittää ei-invasiivisia menetelmiä (katsauksessa Matthews 2011). On läydetty kaksi antigeenikompleksia, joiden kanssa vasta-aineet näyttävät reagoivan melko spesifisesti.

Cy-GALA -proteiini on spesifinen koteloituneille Cyathostominae-toukilla ja sen tunnistusta varten on kehitelty ELISA-menetelmä (katsauksessa Matthews 2011). Kehitteillä on myös IgG(T)-vasta-ainetasoa verestä mittaava menetelmä, joka on spesifi Cyathostominae-toukkien antigeeneille. Menetelmän odotetaan tulevan lähivuosina markkinoille (Lester ja Matthews 2014).

A. perfoliatan löytämiseksi ulostenäytteiden tutkimisella on huono herkkyys. Ulostenäytetutkimusta herkemmäksi menetelmäksi on todettu IgG spesifinen vasta-aine-ELISA -testi, joka mittaa *A. perfoliatan* erittämiä 12/13 kDa proteiineja (Trotz-Williams ym. 2008, Nielsen ym. 2013). Menetelmä mittaa spesifiset vasta-aineet ja niiden tasojen muutokset, minkä on todettu korreloivan hyvin loismäärän kanssa. Koska menetelmä perustuu vasta-aineisiin, tarkkaa infektion ajankohtaa on vaikea tietää, koska vasta-ainetaso voi pysyä kuukausia koholla (Nielsen ym. 2013). Ulostesta ja verestä tehtävien ELISA-testien lisäksi *A. perfoliatan* diagnosoimiseksi on kehitelty genomisen DNA:n havaitseva PCR-tekniikka. Ulostenäytteen antigeeni-ELISA-testi on vaikuttanut lupaavalta infektioiden havaitsemiseksi (katsauksessa Andersen ym. 2013).

*P. equorum*in havaitseminen ulostenäytteestä perustuu sen tyypillisiin muniin. Vielä ei ole kuitenkaan kehitetty menetelmiä sen vaeltavien muotojen havaitsemiseksi tai tartunnan voimakkuuden määrittämiseksi. *S. vulgariksen* patentit infektiot voi diagnosoida ulosteen strongylida-lahkon loisten -munista lajispesifisellä semi-kvantitatiivisella RT-PCR-menetelmällä. Patentin infektion voi todeta myös toukkien viljelyllä sekä L3-toukkamuotojen mikroskooppisella tutkimuksella. Uusista menetelmistä vain harva on löytänyt tiensä kliniseen käyttöön, joten perinteiset ulostetutkimustekniikat pysyvät edelleen käytössä (katsauksessa Andersen ym. 2013).

FEC tulokseen voivat vaikuttaa esimerkiksi yksilöiden väliset vaihtelut eritettyjen munien määrissä sekä erityksen ajankohdissa, yksilön terveys ja kuntoluokka, loispopulaation tiheydestä johtuvat muutokset munien levityksessä, erot näytteenotossa ja käsittelyssä sekä strongylida-lahkon loisten munien epätasainen jakautuminen ulosteeseen (Lester ja Matthews 2014). Tyypillisesti FEC-menetelmissä käytetty näytteen koko on 10-15 g. Munilla on taipumus kasautua, minkä takia näyte on sekoitettava hyvin. Flotaatioliuoksen ominaispainon on oltava oikea eli noin 1,2, koska muuten saadaan väärää negatiivisia tuloksia. Eniten käytetty flotaatioliuos on NaCl-

liuos, jossa 400 g NaCl:a liuotetaan litraan vettä. Muita FEC-määrittämissä käytettyjä flotaatioliuoksia ovat muun muassa kyllästetty sinkkisulfaatti- tai magnesiumsulfaattiliuos (Lester ja Matthews 2014).

FEC-menetelmiä voidaan käyttää seuraamaan laitumen kontaminaatiotasoa ulosteen mukana leviävien madonmunien määrän avulla ja kohdentamaan lääkitykset, määrittämään loislääkkeen tehokkuus (FECRT) ja ERP-arvo sekä osana karanteenitoimenpiteitä, jolloin talliin saapuvan uuden hevosen ulosteen madonmunien määrä pitää selvittää (Jacobs 2005, Nielsen ym. 2013, katsauksessa Lester ja Matthews 2014). FEC-menetelmän avulla ei saada määritettyä infektion voimakkuutta, koska se huomioi vain naarasloisten tuottamat munat, eikä se huomioi urosloisia eikä kehittyviä toukkamuotoja (Lester ja Matthews 2014). On huomattava myös, että esimerkiksi heisimatojen munien erittyminen ulosteeseen ei ole jatkuvaa ja kihomatojen munat ovat tyypillisesti peräaukon ympärillä eivätkä ulosteessa (Nielsen ym. 2013). FEC ei anna myöskään luotettavaa tietoa aikuisten *P. equorum*-loisten määrästä. Sen avulla voidaan kuitenkin selvittää, muodostuuko esimerkiksi varsojen ja vuotiaiden hevosten loistartunta pääosin strongyluksista vai *P. equorum* -loisista (Nielsen ym. 2013).

Uusimmissa tutkimuksissa, jotka koskevat hevosten loislääkeresistenssiä, on käytetty erilaisia kriteereitä ja lukuarvoja resistenssin kehittymisen määrittämiseksi (Lester ym. 2013). Resistenssin määrittäminen perustuu FECR-testiin, ERP-määrittämiseen sekä lääkeaineiden tehokkuutta määrittäviin kriittisiin testeihin ja lisäksi on määritetty tutkimuskohtaisesti LCL-arvo (Lester ym. 2013, katsauksessa Peregrine ym. 2014). Resistenssi on todennäköisempää, mitä pienempiä lukuarvot ovat (Lester ym. 2013).

FECR-testiä käytetään loislääkkeiden tehokkuuden selvittämisessä ja lisäksi sitä tulisi käyttää osana kohdennettua loisten kontrolliohjelmaa. FECR-testin tuloksena saadaan prosenttiluku, joka kuvaa FEC-arvon pienenemistä (Lester ym. 2013, katsauksessa Lester ja Matthews 2014) grammassa ulostetta loislääkityksen seurauksena (Kaplan ja Nielsen 2010). Teho voidaan määrittää vain aikuisia loisia vastaan (Lester ym. 2013). Kahdesta näytteestä ensimmäinen otetaan lääkityspäivänä ja toinen 14-17 vrk kuluttua. FEC tulisi suorittaa kaikille tallin hevosille, mutta vähintään 5-10 hevoselle (Kaplan ja Nielsen 2010), kerätä ulostenäyte juuri ennen lääkitystä eli päivänä 0 ja ottaa ainakin 10

g näytettä kolmesta ulostepallosta, laittaa näyte ilmatiiviiseen muovipussiin ja säilyttää näyte viileässä sekä toimittaa se mahdollisimman pian laboratorioon (katsauksessa Lester ja Matthews 2014). Heisimatoja tutkittaessa ulostenäytteen koko tulisi olla 40g. Ripuliulosteesta otettu näyte ei ole luotettava (Nielsen ym. 2013). FECR-testi on hyödyllinen työkalu kliiniseen työhön kentälle (katsauksessa Lester ja Matthews 2014).

Loislääkkeiden aliannostus on yksi suurimmista ongelmista ja sen takia tulisi aina käyttää painomittanauhaa (Love 2003) ja laskea annos mahdollisimman tarkkaan määritetyn painon mukaan sekä varmistaa, että lääke tulee nieltyä kokonaan (Lehmonen 2013, katsauksessa Lester ja Matthews 2014). Käytettävän FEC-menetelmän määritysrajan tulee olla alle 25 epg tai mielellään alle 5 epg. Lopuksi lasketaan tehokkuus-%, jolloin saadaan FECR-% (katsauksessa Lester ja Matthews 2014). Lukuarvoissa on pientä vaihtelua lähteiden mukaan. Pyranteelilla FECR:n raja-arvo on 90%, fenbendatsolilla 90-95% ja moksidektiinilla sekä ivermektinillä se on 95-98% (Lester ym. 2013, Nielsen ym. 2013). Raja-arvon ylittävä tulos on merkinä tehoavasta loislääkkeestä. Jos tietyn hevoslauman FECR:n tulosten keskiarvo viittaa resistenssiin, saadut tulokset tulee tutkia tarkemmin. Jos toisen näytteen tulos on korkea vain yhdellä tai kahdella hevosella, on voinut tapahtua epäonnistuminen esimerkiksi loislääkkeen annostelusta. Nämä yksilöt tulisi testata uudelleen resistenssin varalta (Lester ja Matthews 2014). WAAVP:n on laatinut ohjeita muun muassa FECR:n laskemiseen (Stradford ym. 2014).

Cyathostomioiden bentsimidatsoli-resistenssissä ovat mukana mutaatiot β -tubuliinin kodoneissa 167 ja 200 (katsauksessa Matthews 2011). Pyrosekvensoinnilla voidaan analysoida DNA:n polymorfismia. Tämän avulla on saatu merkitseviä eroja kodoni 167 sekvenssissä fenbedatsoli-herkkien ja -resistenssien Cyathostominae-populaatioiden välillä. Vastaava tulos on saatu oksfenbendatsolin kohdalla kodonissa 200. Kodoni 167-pohjainen molekyyli-tason menetelmä genotyypittää suoraan L3-toukkamuodon ja sen bentsimidatsoliherkkyyden. Alustavissa tutkimuksissa on huomattu, että jo yksi fenbendatsoli-hoito johtaa heterotsygoottien eli lääkeaineelle herkkien genotyyppien huomattavaan vähenemiseen ja vastaavasti homotsygoottien eli lääkeaineelle resistenttien genotyyppien määrän lisääntymiseen. Tämä menetelmä voi olla arvokas myös tulevaisuudessa, kun halutaan selvittää cyathostomioiden resistenssin leviämistä toisiin lääkeaineryhmiin (katsauksessa Matthews 2011).

2.3.6 Tämän hetken hoitosuositukset

Loisten kontrolloimiseksi tarkoitetut hoitosuositukset ovat muuttuneet ja aiemmin pyrittiin häätämään eläimistä kaikki loiset, mikä on aiheuttanut loisille suuren valintapaineen kehittää resistenssiä lääkaineita vastaan. Nykyään sen sijaan halutaan säilyttää pieni loiskanta, jotta muun muassa refugian ylläpito olisi mahdollista (Reinemeyer ja Nielsen 2013). Kohdennetun loislääkityksen käyttöä suositeltiin jo yli 20 vuotta sitten (Lester ja Matthews 2014). Sen käyttöönotto on ollut osittain hidasta, minkä on oletettu johtuvan huonosta tiedonsiirrosta eläinlääkäreiden, tutkijoiden ja hevostenomistajien välillä (Lester ja Matthews 2014). Loislääkkeiden ylikäyttöä pidetään pääsyyntä resistenssiongelmaan (katsauksessa Kaplan 2002, Hautala ym. 2012) ja siksi siitä on nyt päästävä eroon (Jacobs 2005).

Loiskontrollin päätarkoituksena on ylläpitää hevosten terveyttä sekä ennaltaehkäistä loistartunnoista aiheutuvat infektiot ja kliiniset sairaudet (Nielsen ym. 2013). Hevosten sisäloisten kontrolli perustuu hygienian ylläpitoon, hoitokäytäntöihin sekä lääkitykseen (Lyons ym. 2006b). Suomessa on edelleen melko yleistä, että kaikki tallin hevoset lääkitään säännöllisin väliajoin samaan aikaan huolimatta siitä, että eläinlääkärit suosittelevat kohdennetun ja valikoivan loisten lääkityskäytäntöjen noudattamista (Hautala ym. 2012). Hautala ym. (2012) arvioivat valikoivan hoidon mahdollisuuksia vähentää loislääkkeiden käyttöä. Tutkimukseen osallistui vuoden aikana kymmenen tallia, joissa oli yhteensä 215 hevosta varsoista vanhuksiin ja joukossa oli niin ruunia, tammoja kuin orejakin. Tavoitteena oli määrittää loisten määrä yksilöllisesti hevosilla, analysoida riskitekijät korkeisiin madonmunien lukumääriin sekä huomioida eri loislääkkeiden teho yksilöllisesti. Hevosista otetut ulostenäytteet tutkittiin Evirassa modifioitun McMaster-menetelmän avulla. Aikuisilla hevosilla EPG oli pääosin alle 200, mutta alle 4-vuotiailla hevosilla selvästi korkeampi ja lääkityksen jälkeen nuorilla hevosilla EPG nousi lyhyemmän ajan kuluessa. Suurin osa aikuisista hevosista pystyi pitämään yllä matalaa EPG arvoa ja yli 20-vuotiailla hevosilla ei tavattu korkeita EPG lukemia. Tämän perusteella säännöllisesti tapahtuvasta kaikkien hevosten lääkitsemisestä voi luopua, mutta hevosista tulee ottaa näytteitä ja hoitaa yksilöt riskitekijöiden sekä EPG-arvojen perusteella (Hautala ym. 2012). Lisää tietoa tarvitaan vielä siitä, kuinka korkeiden EPG-arvojen riski liittyy laiduntamiseen, vuodenaikoihin

ja hoidon intervaleihin (Hautala ym. 2012).

Loislääkitysten pääindikaationa ovat tällä hetkellä *P. equorum*- ja Cyathostominae-loiset (Näreaho ym. 2011, katsauksessa Peregrine ym. 2014). Nykyään loislääkkeiden tehokkuuden määrittämiseksi *P. equorumia* ja cyathostomioita kohtaan tulisi suorittaa FECR-testi (Kaplan ja Nielsen 2010, katsauksessa Peregrine ym. 2014). Cyathostominae-loisten kasvava loislääkeresistenssi aiheuttaa suuria haasteita eläinlääkäreille, tutkijoille, tutkimuksille kuin myös hevosten omistajille (Lester ym. 2013). Toimivien loisten kontrolliohjelmien laatiminen vaatii eri maantieteellisillä alueilla paljon tutkimuksia, joiden perusteella saadaan selville resistenssin todellinen esiintyvyys (Lester ym. 2013). Tällä hetkellä ei ole vielä saatavilla testiä, joka mahdollistaisi Cyathostominae-loisten koteloituneiden toukkien tunnistamisen (katsauksessa Lester ja Matthews 2014).

Moksidektiinin tehon säilyttäminen nykyisellään on tärkeää (katsauksessa Stradford ym. 2013). Se on ainoa lääke, joka tehoaa cyathostomioiden kaikkiin kehitysvaiheisiin (katsauksessa Matthews 2011), joten sen käyttö pitäisi rajata vain kohdennetusti cyathostomoosin hoitamiseen (Lester ym. 2013). Sen sijaan fenbendatsolin käyttö cyathostomoosin hoidossa tulevaisuudessa on kyseenalaista sen laajan resistenssin takia (Peregrine ym. 2006, Lester ym. 2013). Cyathostominae-loistartuntojen, etenkin L3-toukkamuodon, ehkäisemiseksi täytyy turvautua myös ei-lääkkeellisiin toimiin (Peregrine ym. 2006, katsauksessa Stratford ym. 2011). Jatkossa tulisi käyttää vain tehoavia lääkkeitä, vältettävä turhia lääkityksiä ja noudattaa suunnitelmallista loisten kontrolliohjelmaa sekä oikeita annosteluohjeita (Peregrine ym. 2006, katsauksessa Matthews 2011).

Lisääntyvän sekä Cyathostominae- että *P. equorumin* -lääkeresistenssin myötä hevuseläinlääkärit ovat joutuneet tilanteeseen, jossa heillä ei ole käytettävissä sopivaa loislääkevaihtoehtoa (Kaplan ja Vidyashankar 2012, Reienmeyer 2012, von Samson-Himmelsterna 2012, Canever ym. 2013). Tämän takia loisten kontrolliohjelmissa on lääkityksen sijaan keskitytty enemmän ympäristön hoitokäytäntöihin, seuraamaan säännöllisesti ulosteen madonmunien määrää, sekä hyödyntämään valikoivia

hoitokäytäntöjä niin kauan kuin loiskuormat tiloilla pysyvät matalalla tasolla (katsauksessa Peregrine ym. 2014). Toistaiseksi näyttää siltä, että loislääkeresistenssi johtaa ongelmiin vain silloin, kun isäntä-loinen-ympäristö -vuorovaikutussuhteita ei ole otettu huomioon ja jos loisten kontrolloimisessa luotetaan ainoastaan loislääkkeiden käyttöön (katsauksessa Peregrine ym. 2014).

Strongylida-lahkon loisten munien esiintyvyyttä hevoslaumassa kuvaa 80:20-sääntö (Lester ym. 2013). Sen mukaan noin 20% lauman hevosista, joilla ulosteen madonmunien lukumäärä on yli 200 epg, erittävät 80% koko lauman loisten munamäärästä, jolloin lääkityksen vaativia hevosia ovat noin nämä 20% laumasta. Loput hoitamatta jätetyt hevoset auttavat refugian ylläpidossa (Lester ym. 2013). Hevoset, joiden ulosteen madonmunien määrä on korkea, voidaan tunnistaa FEC-analyysin avulla. Testi on luotettavin, kun se tehdään sopivaan vuodenaikaan (katsauksessa Lester ja Matthews 2014). Yleisesti cyathostomoosin lääkityksen raja-arvona käytetään 200 epg (Lester ym. 2013, Kaplan ym. 2004, Näreaho ym. 2011).

Suurimmalla osalla hevostiloista ei lasketa ulosteen madonmunien määrää säännöllisesti, koska kohdennettua loislääkitysmenetelmää pidetään työläänä ja kalliina (Trotz-Williams ym. 2008, katsauksessa Peregrine ym. 2014). Tämän takia loislääkeresistenssin tilannetta ei tunneta kliinisten ongelmien ilmenemishetkellä. Moni hevosenomistaja ei myöskään anna eläinlääkärin suorittaa FECR-testiä loislääkeresistenssin varmistamiseksi. Näissä tilanteissa omistajat kuitenkin usein hoitavat kaikki riskieläimet välittömästi usealla eri lääkeaineryhmillä, koska ovat huolissaan hevosten terveydestä (katsauksessa Peregrine ym. 2014).

Allison ym. (2011) kyselivät Britanniassa vuonna 2008 hevosten omistajien asennetta, uskomuksia ja käytännön menettelytapoja loislääkkeiden käytöstä. Omistajat olivat hyvin tietoisia siitä, että hevosten sisäloiset vaativat kontrollia. Suuri osa omistajista lääkitsi hevoset säännöllisesti, mutta tutkijoiden yleinen näkemys oli se, että Britanniassa oli myös paljon hevosia, joille ei annettu loislääkkeitä. Omistajista 63% oli tietoisia kohdennetusta loislääkityksestä, mutta vain noin puolet omistajista oli saanut tietoa eläinlääkäreiltä ja 39% ei ollut koskaan tutkituttanut ulostenäytteitä. Omistajat

olivat melko hyvin tietoisia ja samalla huolissaan loislääkeresistenssistä ja 25% haluisi vähentää loislääkkeiden käyttöä (Allison ym. 2011).

Lester ym. (2013b) vertasivat intervallilääkityksen ja kohdennetun loislääkitysmenetelmän kustannuksia. Tutkimukseen osallistuneilla tiloilla oli keskimäärin 23 hevosta ja niiden ulostenäytteet tutkittiin kolme kertaa vuoden aikana. Kohdennetulla loislääkityksellä loislääkkeiden käyttö väheni 82% ja sen lisäksi myös kustannukset pienenevät, kun kustannuksia verrattiin intervallilääkitykseen, jossa kaikki hevoset olisi lääkitty neljä kertaa vuodessa, kaksi kertaa moksidektiini-valmisteella ja toiset kaksi kertaa moksidektiini- tai pratsikvantelivalmisteella (Lester ym. 2013b). Johtopäätöksenä voidaan todeta, että hevosten loisten säännöllinen kontrollointi FEC:n avulla pitäisi ottaa olennaiseksi osaksi tutkimuksiin perustuvaa hevosten loiskontrollia (Lester ja Matthews 2014).

Hevosilla eri ikäryhmien hoitosuositukset vaihtelevat (Lyons ym. 2006b). Varsoilla, vieroitetuilla ja vuotiailla hevosilla kohdennettu loislääkitys ei ole edelleenkään suositus ainoaksi kontrollimenetelmäksi (Nielsen ym. 2013). Vastasyntyneet varsat tulisi lääkittää 8-12 viikon iästä alkaen ja toistaa lääkitys 8 viikon välein tai vähintään neljä kertaa ensimmäisen vuoden aikana (Lyons ym. 2006b, Nielsen ym. 2013). Varsoilla on huolehdittava erityisesti suolinkaisten häätämisestä (Lyons ym. 2006b). Ensimmäiseksi lääkkeeksi sopivat hyvin bentsimidatsolit, koska niiden ei ole todettu aiheuttavan suurta riskiä ohutsuolen impaktioähkyyn (Nielsen ym. 2013). Aikuisilla hevosilla *P. equorum*in häätöön käytetään myös bentsimidatsoleita (katsauksessa Peregrine ym. 2014) ja resistenssistä huolimatta harkinnan mukaan myös makrosyklisiä laktoneita (Lester ym. 2013). Varsojen toinen lääkitys voidaan suorittaa juuri ennen vieroitusta tai jo aiemmin, mikäli edellisestä lääkityksestä on yli 3 kuukautta (Nielsen ym. 2013). Ennen toista lääkitystä varsoilta olisi hyvä tutkia FEC, jotta osataan valita sopiva lääkeaine sen mukaan, onko varsalla pääasiassa suolinkaisia vai strongyluksia. Seuraavat lääkitykset suoritetaan 9 ja 12 kuukauden iässä ja ne kohdistetaan pääasiassa strongyluksiin, mutta jomman kumman lääkityksen olisi hyvä tehoata lisäksi heisimatoihin. Tarvittaessa lääkittää myös *S. westerii* vastaan (Nielsen ym. 2013), johon tehoavat fenbendatsoli ja ivermektiini (Jepson 2004). Vieroitettut varsat laitetaan puhtaalle laitumelle. Vuotiaat ja

kaksivuotiaat lääkitään 3-4 kertaa vuodessa (Nielsen ym. 2013).

Yleisesti ottaen loislääkityksen oikea ajoittaminen on tärkeää ja ympäristön loiskuorman vähentämiseksi tämä edellyttää loisten epidemiologian tuntemista (Nielsen ym. 2013). Mahdolliset lääkitykset pitäisi keskittää aina ajankohtiin, jolloin ilmasto suosii loisten leviämistä. Vastaavasti hoitoja voi vähentää silloin, kun olosuhteet ovat hyvin epäsuotuisat loisten selviämiseksi (Nielsen ym. 2013). Lääkitysten ajankohtaa suunniteltaessa tulee ottaa huomioon myös epätyypilliset ilmasto-olosuhteet, koska ne voivat mahdollistaa laitumella-toukkamuotojen muuttumisen infektiiviseen muotoon poikkeavina aikoina, kuten esimerkiksi lämpimänä alkutalvena (Love 2003).

Aikuisilla hevosilla loisten kontrolli kohdistuu cyathostomioihin (Nielsen ym. 2013). Hoito tulee kohdistaa vuodenaikaan, jolloin koteloituneiden-toukkamuotojen määrä on suurimmillaan, koska nimenomaan toukkamuodot ovat pienten, mutta myös suurten strongylusten merkittävien sairauksien aiheuttajia (Nielsen ym. 2013). Esimerkiksi Kanadassa suositeltiin ulostenäytteiden tutkimista cyathostomioiden varalta vuosittain heinä- tai elokuussa (Peregrine ym. 2006). Niiden potentiaalisen patogeenisuuden takia varsinkin USA:ssa edelleen lääkitään kaikki hevoset toukkamuotoihin tehoavalla loiskääkkeellä (Reinemeyer ja Nielsen 2013), esimerkiksi moksidektiinillä 0,4 mg/kg kerta-annoksena tai fenbendatsolilla 10 mg/kg viitenä peräkkäisenä päivänä kerran vuodessa myöhään syksyllä tai aikaisin talvella (Peregrine ym. 2006, katsauksessa Lester ja Matthews 2014). Jos aikuiset hevoset päätetään lääkitä ilman ulostetutkimuksia, se tapahtuu pääsääntöisesti myöhään syksyllä tai talvella, kun ilmat ovat viilentyneet. Lääkitys kohdistetaan strongyluksia, heisimatoja, käpymatoja ja sukkulamatoja vastaan. Tämän lisäksi lääkitään ne yksilöt, joilla on suuri pienten strongylusten kontaminaatoriski (Nielsen ym. 2013). Suurin osa kirjallisuudesta suosittelee kuitenkin aikuisten hevosten lääkitsemistä vain kohdennetusti ja ulostenäytteisiin perustuen (Peregrine ym. 2006, Lester ym. 2013, katsauksessa Lester ja Matthews 2014).

Suomestakin löytyy erilaisia hoito-ohjeita, mutta tällä hetkellä yhtenä vallitsevana käytäntönä on se, että pikkuvarsat lääkitään 2-3 kuukauden välein vuoden ikään asti

aloittaen lääkitys 10 viikon iässä (Lehmonen 2013). Ensimmäisen vuoden jälkeen ne lääkittää ulostenäytteiden perusteella. Näytteidenottoa suositellaan varsoillekin. Aikuisille eli yli 4-vuotiaille hevosille suoritetaan ulostetutkimus puolen vuoden välein, mutta nuorille 1-3-vuotiaille hevosille se tulee tehdä useammin. Ohjeen mukaan kaikki aikuiset hevoset suositellaan lääkittävän kerran vuodessa syystalvella. Lisälääkitysten tarve arvioidaan ulostetutkimusten perusteella (Lehmonen 2013).

Heisimadot ovat hevosilla melko yleisiä, niillä on suuri kausittainen vaihtelu, ne ovat potentiaalisesti patogeenisiä ja niiden tartunnat on vaikea diagnosoida (Nielsen ym. 2013). Bentsimidatsolit ja ivermektiini eivät tehoa heisimatoihin, joten niiden käyttö voi johtaa loisten määrän lisääntymiseen patogeeniselle tasolle asti (Love 2003). Tehoavia lääkkeitä ovat pratsikvanteli tai kaksinkertainen annos pyrantelia. Käpymatoihin tehoavat makrosykliset laktonit (Nielsen ym. 2013).

O. equilla epäillään alkavaa resistenssiä makrosyklisiä laktoneita kohtaan, mutta yhtään raportoitua tapausta ei vielä ole. Niiden häätämiseen sopivat kaikki Suomessa saatavilla olevat loislääkkeaineet, mutta resistenssiä epäillessä tulee käyttää pyrantelia 6,6 mg/kg tai fenbendatsolia 5 mg/kg. Loishäädön lisäksi hännän tyvi ja perineaalialue tulee pestä sekä kaikki rakenteet joihin hevonen on voinut hangata itseään (Nielsen ym. 2013).

Tanskassa selvitettiin kohdennetun loishäätömenetelmän vaikutusta *S. vulgariksen* esiintymiseen (Nielsen ym. 2012). Mukana oli 42 tallia ja 662 hevosta. Talleista 24 käytti kohdennettua loislääkitysohjelmaa perustuen FEC-tuloksiin ja 18:lla tallilla lääkitys oli strategista eikä perustunut ulostenäytteisiin. *S. vulgariksen* esiintyvyys oli kohdennettua loishäätökäytäntöä noudattavilla tiloilla 83,3% ja strategista loishäätömenetelmää noudattavilla tiloilla 38,9% ja vastaavat luvut hevosilla olivat 15,4% ja 7,7%. *S. vulgariksen* esiintyvyys oli kaksi kertaa suurempi hevosilla, joiden edellisestä loislääkityksestä oli yli 6 kuukautta. Kohdennetusti loishäädetyillä hevosilla viimeisestä loislääkityksestä oli keskimäärin 10,2 kuukautta ja strategisesti lääkityillä 8,8 kuukautta (Nielsen ym. 2012).

2.3.7 Loisten ennaltaehkäisy

Loisten kontrolloimiseen liittyy seuraavat käsitteet kontaminaatio, translaatio ja infektiivisyys. Kontaminaatiolla tarkoitetaan ympäristön saastumista lisääntymiskykyisillä loisten muodoilla, translaatiolla tarkoitetaan tapahtumia, jotka muuttavat loisen infektiiviseen muotoon, esimerkiksi munasta L3-toukkamuodoksi, ja infektiivisyys eli tartuttavuus tarkoittaa ympäristön, ei siis yksilön ominaisuutta, joka voidaan määrittää kvantitatiivisesti esimerkiksi laskemalla L3-toukkamuotojen määrä tiettyä pinta-alaa kohti (Reinemeyer ja Nielsen 2013).

Hevosten useimpien loistartuntojen kontrolloimiseksi hoitokeinot voidaan jakaa lääkkeelliseen ja hoitokäytäntöihin perustuviin (Lyons ym. 1999). Ennaltaehkäisevä lääkitys loisia vastaan ei ole enää perusteltua ja tästä osoituksena on resistenssin kehittyminen (Lester ym. 2013). Loisten kontrolloiminen on tärkeää, koska yksi lääkitsemätön hevonen voi ulosteen mukana saattaa ympäristöön jopa 30 miljoonaa munaa päivässä tartuttamaan toisia hevosia (Jepson 2004). Yksi keino arvioida hevosten loisinfektioiden ennaltaehkäisyn toimivuutta, on seurata loisiin yhdistettyjen sairauksien esiintymistä. Ennaltaehkäisevä hoito tulee perustua kyseisen loisen epidemiologiaan tutkittavalla tilalla, eikä noudattaa yleistä suunnitelmaa (Love 2003).

Hoitokäytännöillä pyritään estämään loisten munien ja toukkien leviämistä yksilöstä toiseen, niiden aiheuttamia infektioita ja vähentämään loislääkityksen tarvetta (Lyons ym. 1999, Love 2003, Allison ym. 2011). Nämä periaatteet pätevät myös resistenssin ehkäisyssä (Love 2003, Molento ym. 2008, Allison ym. 2011). Maailmanlaajuisesti jokainen hevosen omistaja voi tehdä asioita tämän hyväksi (Molento ym. 2008). Ennaltaehkäisyssä on kiinnitettävä huomiota myös ympäristöön ja hoitotapoihin niin laitumella kuin tallioloissakin (Duncan 1985). Aluksi on siirryttävä lääkitsemään vain ne hevoset, joiden epg-arvo on yli 200 ja tämä on tärkeää varsinkin varsojen kohdalla. Aikuisille hevosille todennäköisesti riittää, että ne lääkitään, kun epg arvo ylittää 500. Tämän myötä laitumelle päätyy lääkitsemättömien hevosten loisia, jotka mahdollistavat refugian säilymisen. Jokaisen tilan loislääkeresistenssi-tilanne tulisi määrittää vähintään kerran vuodessa, ja mahdollisuuksien mukaan jatkaa bentsimidatsolien ja pyraanteelin käyttöä (Molento ym. 2008).

Loisten kontrolloiminen on mahdollista ilman lääkkeitä (Love 2003) ja viimeistään nyt onkin lisättävä näiden ei-lääkkeellisten menetelmien käyttöä (Molento ym. 2008). Tärkeää on laidunhygieniasta huolehtiminen (Lehmonen 2013, Reinemeyer ja Nielsen 2013). Ulostteet tulisi kerätä laitumelta ja tarhoista vähintään kaksi kertaa viikossa lämpiminä vuodenaikoina ja kerran viikossa talvella (Duncan 1985, Jepson 2004, Jacobs 2005, Molento ym. 2008), pienentää laiduntavan hevoslauman kokoa ja järjestää laidunkierto (Duncan ym. 1983, Lyons ym. 1999, Peregrine ym. 2006, katsauksessa Stratford ym. 2011, Reinemeyer ja Nielsen 2013). Laidunkierrolla tarkoitetaan hevoslauman kierrättämistä tyhjiä laitumien välillä esimerkiksi 2-4 viikon syklillä tai muiden eläinten (Reinemeyer ja Nielsen 2013), kuten esimerkiksi lampaiden ja nautojen kanssa (Duncan ym. 1983, Lyons ym. 2006b, Reinemeyer ja Nielsen 2013). Sukkulamadoista *Trichostrongylus axei* ei ole kuitenkaan isäntäspesifinen (Lyons ym. 1999). Laidunkierron avulla loisten elämänkierto katkeaa (Allison ym. 2011). Hevosten ulosteen madonmunien määrän on havaittu laskeneen niiden laiduntaessa lampaiden kanssa (Molento ym. 2008). Laidunkierron on todettu vähentävän hevosten loisten preparasitaaristen muotojen määrää ja toisaalta ylilaidunnus liian isossa laumassa on lisännyt nopeasti loisten määrää (Duncan 1985, Lyons ym. 2006b). Laidunten kontaminoitumista voi vähentää myös rajoittamalla paljon munia erittävien hevosten pääsyn laitumella ainakin silloin, kun ilmasto-olosuhteet ovat otolliset loisten translaatiolle (Reinemeyer ja Nielsen 2013), koska esimerkiksi suolen limakalvolla hypobioottisia Cyathostominae-loisten toukkamuotoja kantavat eläimet voivat erittää munia laitumelle useita kuukausia tai jopa vuosia loislääkityksistä huolimatta (Love 2003). Ulkoisista tekijöistä loisten elämänkiertoon ja siten myös resistenssiä kantavien yksilöiden selviämiseen ympäristössä vaikuttaa ilmasto ja sen myötä ilmaston lämpeneminen (Kaplan ja Vidyashankar 2012).

Koska laitumilta ulosteiden kerääminen ei ole aina helppo järjestää, tulee laitumia vaihdella ja kierrättää eri ikäryhmien kesken (Lyons ym. 2006b). Hevosten eri ikäryhmien sisällä suurimmat saastuttajat eli vierotetut ja vuotiaat varsat tulisi pitää erillään aikuisista hevosista ja laittaa nuoret ensin puhtaalle laitumelle ja niiden jälkeen vasta aikuiset (Love 2003, Lyons ym. 2006b, Reinemeyer ja Nielsen 2013). Aikuisten uskotaan olevan osittain vastustuskykyisiä, joten ne eivät saa niin helposti loistartuntaa (Reinemeyer ja Nielsen 2013). Vähiten kontaminoituneet laitumet säästetään tammolle

varsoineen (Duncan ym. 1983) ja vieroitetuille varsoille (Nielsen ym. 2013), kun sen sijaan lääkittyjä hevosia ei tulisi laittaa suoraan puhtaalle laitumelle (Molento ym. 2008). Hevossiittoloissa puolestaan suuren tartuntapaineen aiheuttavat varsoille tarkoitetut tarhat, joihin voi kertyä suuret määrät strongylusten toukkia ja suolinkaisen munia. Nämä myös säilyvät pitkään maaperässä ja eläimen muussa ympäristössä (Love 2003).

Laidunten hoitokäytäntöihin kuuluvat laitumen paikan säännöllinen vaihtaminen ja kunnostustyöt eli äestys, kylvö- ja viljelytyöt (Lyons ym. 2006b, Reinemeyer ja Nielsen 2013) sekä heinän niitto ja lyhennys, jotka voivat tehostaa toukkien tuhoutumista auringonvalon vaikutuksesta (Lyons ym. 1999). On epäilty, että laitumen äestys hajottaa ja levittää loisten munia sekä toukkia, ja jos se suoritetaan kostealla säällä, laitumen infektiivinen alue voisi kasvaa (Love 2003). Loisten epäkypsien muotojen tuhoamiseksi ympäristöstä on käytetty jopa lantakuoriaisia, jotka hautaavat lannan. Näiden lisäksi on huolehdittava, että hevosilla on saatavilla puhdasta vettä, joka ei ole kontaminoitunut ulosteella ja ruokkiminen ei saisi tapahtua suoraan maasta (Lyons ym. 2006b).

Yleisestä tallihygieniasta on myös huolehdittava (Duncan ym. 1983). Uudet hevoset on pidettävä karanteenissa, jotta ne voidaan tutkia loisten ja mahdollisen resistenssin varalta sekä lääkittää tarvittaessa (Duncan ym. 1983, Jepson 2004, Lyons ym. 2006b, Molento ym. 2008, Lehmonen 2013, Reinemeyer ja Nielsen 2013). Jos FEC-tuloksen mukaan hevonen pitää lääkittää, käytetään tallissa yleisimmin käytössä olevaa lääkeainetta, jotta tiedetään sen toimivuus (Reinemeyer ja Nielsen 2013) tai ivermektiiniä (Molento ym. 2008). Lääkityksen teho arvioidaan FECR-testin avulla (Reinemeyer ja Nielsen 2013). Lisäksi voidaan määrittää ERP-arvo 28 vuorokauden kuluttua (Molento ym. 2008). Jos ERP-arvo on koholla, hevonen tulee pitää erillään muista hevosista (Molento ym. 2008). Kaikki tallin hevoset tulee tutkia ja tarvittaessa lääkittää samaan aikaan (Lyons ym. 2006b). Lääkevalmiste on hyvä antaa suoraan suuhun varmistamaan se, että hevonen saa koko annoksen ja omistajan on pidettävä kirjaa loislääkityksistä (Jepson 2004).

Nykyään loiskontrollin päätarkoituksena on loislääkkeitä vastaan herkkien

sukkulamatopopulaatioiden ylläpitäminen sekä minimoida loisvälitteisten sairauksien riskit (Lester ja Matthews 2014). Loisten kontrolliohjelma tulee pohjautua alueen loisten epidemiologiaan (Love 2003) ja suunnitella aina erikseen jokaisen tilan mukaan sekä mahdollisesti jokaiselle yksilölle erikseen (Nielsen ym 2013). On otettava huomioon tilan hoitokäytännöt, alueellinen sijainti, ilmasto-olosuhteet ja tallin hevoslauman ”väestörakenne” (Love 2003, Nielsen ym. 2013). Mahdolliset hoidot tulee perustua lajin biologiaan ja patogeenimekanismiin (Love 2003). Loislääkeresistenssiä tulisi seurata vähintään vuosittain FECRT:n tai *in vitro* -menetelmän avulla. Loislääke(et), joille resistenssiä on kehittynyt, ei tulisi käyttää millään alueella, jolla resistenssiä tavataan. (Love 2003).

Ympäristön saastumisen vähentämiseksi hevosille on kokeiltu syöttää sukkulamatoja tappavia sieniä, esimerkiksi *Duddingtonia flagrans*-sientä (Larsen 1999). Ne säilyvät hengissä hevosen ruoansulatuskanavan läpi kulkiessaan ja päätyvät lopulta ulosteen mukana ympäristöön. Niiden on todettu tehokkaasti vähentävän vapaana elävien infektiivisten *Cyathostominae*-toukkien määrää laitumella ja siten myös varsoilla. Sieni elää normaalistikin kasvinsyöjien ulosteessa, mutta se vaatii päivittäisen annostelun (Larsen 1999). Niitä ei ole kuitenkaan vielä markkinoilla saatavilla (Nielsen ym. 2013). Lisäksi on tutkittu kompostoinnin mahdollisuutta loisten munien ja toukkamuotojen tuhoamiseksi (Lyons ym. 1999).

2.3.8 Uudet loislääkeaineet

Lyhyen tai hieman pidemmänkään ajan sisällä ei ole odotettavissa hevosille rekisteröityä uutta loislääkeaineryhmää (Lester ym. 2013). Tämän takia nykyisten lääkkeiden tehokkuuden säilyttäminen ja vastuullinen käyttö on tärkeää (Love 2003, Lester ym. 2013). Erityisen tärkeänä pidetään loislääkeaineiden herkkyuden ylläpitämistä sukkulamatoja kohtaan (Lester ym. 2013). Farmakologiaan perustuvan tiedon hyödyntäminen ja ymmärtäminen sekä eläinlajien spesifisten ominaisuuksien tunteminen on tärkeää tulevaisuuden loislääkityksiä suunnitellessa (Lanusse ym. 2009a).

Esimerkiksi makrosyklisille laktoneille lääketeknologia yrittää kehittää erilaisia lääkeaineseoksia ja annostelureittejä, jotka parantaisivat niiden tehokkuutta (Lanusse

ym. 2009c). Naudoille on kokeiltu öljypohjaisen lääkeaineen antamista injektiona, jolloin se on saatu imeytymään hitaammin ja sen myötä aktiivisten ainesosien pitoisuus sekä vaikutusaika verenkierrassa ja kohdekudoksessa pitenemään (Lifschitz 1999). Lampaille on nykyään saatavilla loislääkeannostelijoita, jotka on ohjelmoitu annostelevaan vaihdellen eri lääkeaineita (albendatsolia ja ivermektiniä) yhteensä yli 100 vuorokauden ajan (Lanusse ym. 2009c). Näin loisten eri kehitysvaiheet altistuvat eri lääkeaineille ja sen uskotaan hidastavan niiden resistenssin kehittymistä (Lanusse ym. 2009c).

Uusien loislääkkeiden löytäminen on haastavaa, mutta se on tarpeen, jotta eläinten hyvinvoinnista voidaan jatkossakin huolehtia (Hennessy 1997). Uusien loislääkkeiden kehittämisellä on niin taloudellisia, sosiaalisia kuin tieteellisiäkin näkökulmia (Geary ja Thompson 2003). Tärkeää olisi kehittää uusia loislääkeaineita, joilla olisi täysin uusi toimintamekanismi (Lanusse ym. 2009a). Paljon on käyty keskustelua ja tehty tutkimuksia rokotteiden mahdollisuuksista loisten kontrolloimiseksi (Geary ja Thompson 2003). Muu vaihtoehtoinen hoitokäytäntö voisi olla biologinen kontrolli (Hennessy 1997). On kuitenkin todettu, että esimerkiksi rokotteiden sijaan tulisi enemmän kiinnittää huomiota ja selvittää lois-isäntä -vuorovaikutusten toimintaa sekä immuniteetin vaikutuksia, kuten miksi jotkut loiset infektoivat tietyt isännät, mutta eivät kaikkia ja miten isännät suojautuvat loisilta sekä miten loiset pystyvät ohittamaan nämä mekanismit. (Geary ja Thompson 2003). Aikuisilla hevosilla on suuri vaihtelu loisten munien määrässä, vaikka niitä pidettäisiin samoissa olosuhteissa. Yksilöiden madon munien määrä näyttää pysyvän vuodesta toiseen melko samanlaisena eli toisilla yksilöillä munien määrä on aina alhainen ja toisilla korkea (Nielsen ym. 2013). Molekulaaristen ja biologisten perusteiden tunteminen isännän ja loisen välisessä jakautumisessa ja vuorovaikutuksessa selvittäisi asiaa (Geary ja Thompson 2003).

Kehitteillä olevia uusimpia lääkeaineita ovat muun muassa nitatsoksanidi, joka on nitrotiatsoleenin johdannainen, diketopiperatsiinit (markfortine ja paraherkvamide A), sykliset oktadepsipeptidit (PF 1022, emodepsidi) ja neuropeptidit (FMRFamide-related peptides eli FaRP) (Lanusse ym. 2009a). Nitatsoksanidi on jo vanha yhdiste, mutta sen on havaittu heisimatojen ja bakteerien lisäksi tehoavan myös suolinkaisiin, imumatoihin, kokkideihin ja alkueläimiin (Geary ja Thompson 2003, Lanusse ym. 2009a). Nitatsoksanidin loisia tuhoava vaikutus on ollut liian alhainen, jotta se olisi

yleistynyt eläinlääkinnälliseen käyttöön. Muut edellä mainitut lääkeaineet ovat selvästi uudempia, mutta niiden kehitys on painottunut lähinnä tuotantoeläimiin. Yllä mainitut molekyylit ovat rohkaisevia esimerkkejä uusista loislääkkeistä muun muassa niiden erilaisten toimintamekanismien takia, mutta tarvitaan paljon työtä ennen niiden markkinoille tuloa muun muassa toksisuuden ja sopivan koostumuksen määrittämisen osalta (Lanusse ym. 2009a).

Paraherkvamide on makrosyklisiä laktoneita tehottomampi, mutta potentimpi kuin bentsimidatsolit ja tetrahydropyrimidiinit (Zinser ym. 2002). Se toimii hyvin lampaiden keskeisimpiä loisia vastaan (Lanusse ym. 2009a) ja mikä tärkeää myös lääkeresistenssiä kehittäneisiin sukkulamatoihin (Zinser ym. 2002). Paraherkvamide ja sen sukulaisloislääkeaineet toimivat kolinergisten nikotiinireseptorien antagonistina sekä sukkulamadoilla että nisäkkäillä (Lanusse ym. 2009a). Mikä saa aikaan loisen halvaantumisen, mutta myös aineen toksiset vaikutukset. (Zinser ym. 2002, Lanusse ym. 2009a), joita on todettu hiirillä, koirilla ja hevosilla (Zinser ym. 2002). Paraherkvamiden puolisynteettinen johdannainen 2-desoksoparaherkvamide (PNU-141962) toimii bentsimidatsoli- ja ivermektiiniresistenssejä *H. contortuksia* vastaan ja sen affiniteetti nisäkkäiden reseptoreihin on matalampi kuin varsinaisen paraherkvamiden (Geary ja Thompson 2003).

Syklodepsipeptidi PF1022A on syklo-oktapeptidi, jonka todettiin aluksi olevan potenti loislääkeaine kanojen *Ascaridia galliin* (Sasaki ym 1992). Myöhemmin sillä havattiin potentiaalista tehoa märehelijöiden tiettyjä sukkulamatoja vastaan suun kautta annosteltuna (Conder ym. 1995). PF1022A toimii yhtä aikaa sekä GABA-agonistina että kolinergisenä antagonistina, mikä johtaa loisen halvaantumiseen (Chen ym. 1996, Harder ym. 2005).

Emodepsidi on PF1022A:n puolisynteettinen johdannainen (Lanusse ym. 2009a). Se tehoaa useiden ruoansulatuskanavan loisten niin toukka- kuin aikuisiinkin muotoihin ja lampaille sekä naudoilla myös bentsimidatsoli-, levamisoli- ja ivermektiini resistentteihin suolinkaisiin (Harder ym. 2005). Valmiste on saatavilla kissoille ja koirille, joilla se toimii hakamatoihin sekä suolinkaisiin (Lanusse ym. 2009a, Reinemeyer ja Nielsen 2013). Emodepsidi vaikuttaa presynaptisesti latrofiilin kaltaisissa reseptoreissa, jotka sijaitsevat sukkulamadon nielussa ja elimistön seinämän

lihaksissa (Harder ym. 2005). Monivaiheisen reaktioketjun seurauksena vapautuvat neuropeptidit aiheuttavat postsynaptisesti velttohalvauksen loisen nielun ja elimistön seinämän lihaksissa (Harder ym. 2005).

Neuropeptidit, jotka tunnetaan myös FMRFamide-sukuisina peptideinä (FaRP), vaikuttavat niveljalkaisten ja loismatojen, esimerkiksi laakamatojen ja sukkulamatojen, hermoston kautta motoriikan koordinaatioon (Geary ym. 1999, katsauksessa Mousley ym. 2004). Neuropeptidien signaloinnin ymmärtäminen voi mahdollistaa uusien sisäloisiin tehoavien lääkeainemolekyylien kehityksen (katsauksessa Mousley ym. 2004). FaRP:t ovat rakenteellisesti monimuotoisia ja pääjakson mukaan niillä on lihaksissa joko myoeksitatorisia eli vahvistavia (laakamadot) tai myomodulatorisia eli toimintaa muuttavia (niveljalkaiset ja sukkulamadot) vaikutuksia, jotka riippuvat peptidien rakenteesta (katsauksessa Mousley ym. 2004). FaRP-reseptorit saattavat olla sopiva kohde uusille loislääkkeille (Geary ym. 1999).

Spinosyns on tetrasyklisen makrolidi. Se on Australiassa lampailla käytössä ulkoloisten häätöön ja sen käyttöä on tutkittu myös naudoilla (Geary ja Thompson 2003). Muita lähinnä tuotantoeläimille suunnattuja lääkkeitä ovat ponatsuriili, nodulisporiinihappo (NsA), derkvanteeli ja monepanteeli (Geary ja Thompson 2003, Reinemeyer ja Nielsen 2013). Ponatsuriili on toltratsuriilin metaboliitti (Geary ja Thompson 2003). Siitä on olemassa hevosille suun kautta annosteltava pasta, jota käytetään lähinnä *Sarcocystis neurona* -alkueläimen aiheuttaman myeloenkefaliitin hoitoon USA:ssa (Kennedy ym. 2001). Ponatsuriililla ei ole myyntilupaa Suomessa (Kariaho ym. 2014). Nodulisporiinihappoa saadaan *Nodulisporium*-sienen fermentaation kautta ja se toimii vain hyönteisiä vastaan (Geary ja Thompson 2003).

Derkvanteeli kuuluu spiroindolien ryhmään ja toimii asetyylikoliini agonistina aiheuttaen loisille velttohalvauksen. Sillä on hyvä teho lampaan *trichostrongylidae*-sukkulamatoihin, mutta se on hevosille myrkyllistä (Reinemeyer ja Nielsen 2013). Monepanteeli on yksi uusimmista loislääkkeistä ja se toimii lampaiden sukkulamadoilla vaikuttaen spesifisti asetyylikoliini-reseptorien alayksikköön, mikä saa aikaan loisen halvaantumisen (Stuchlíková ym. 2014). Hevosilla sitä ei ole vielä tutkittu (Reinemeyer ja Nielsen 2013).

Netobimiini on ollut jo märehitijöillä käytössä maksamatoja, sukkula- ja heisimatoja vastaan (Gokbulut ym. 2009). Gokbulut ym. (2009) antoivat netobimiinia hevosille suun kautta annoksella 10 mg/kg. Haittavaikutuksia ei havaittu. Strongyluksilla infektoituneiden hevosten ulosteen madonmunien määrä väheni 100% neljän viikon ajaksi, mutta sen käyttö vaatii vielä lisää tutkimuksia. Lääke kuuluu bentsimidatsoleihin, jolla on tavattu jo resistenssiä (Gokbulut ym. 2009).

3 POHDINTA

Hevosia infektoivat loiset eivät ole viimeisten vuosien aikana juurikaan muuttuneet. On kuitenkin saatu viitteitä, että esimerkiksi *S. vulgaris* olisi jälleen yleistynyt hevosten keskuudessa (Nielsen ym. 2012). Suurin huoli hevosten loisten suhteen on loislääkeaineresistenssi, joka on koko ajan levinnyt erilaisista hoitokäytännöistä huolimatta. Hyvä asia on se, että toistaiseksi resistenssiä on löydetty vain kahdelta loislajilta, Cyathostominae- ja *P. equorum* -loisilta (von Samson-Himmelstjerna 2012, Reinemeyer ja Nielsen 2013). Tilanne voi nopeasti muuttua. Esimerkiksi cyathostomioilta on jo löydetty multiresistenssiä kaikille yleisesti käytössä oleville loislääkeaineille eli bentsimidatsoleille, pyraanteelille ja makrosyklisille laktoneille (katsauksessa Peregrine ym. 2014). Tämä on huolestuttava tilanne, ja nyt on viimeisiä hetkiä tarttua kunnolla asiaan.

Ideaalia loislääkettä ei ole edelleenkään markkinoilla, eikä lähitulevaisuudessa tulossa (Lester ym. 2013). Koska uusien loislääkkeiden tulevaisuus ja tehokkuus ovat kyseenalaista, on loisten kontrolloimisessa turvauduttava muutenkin kuin lääkkeellisin keinoin (Molento ym. 2008). Moksidektiinin käytölle on oltava perustelut ja sitä on käytettävä vastuullisesti (Lanusse ym. 2009c, Lester ym. 2013). Resistenssitilannetta on seurattava jatkuvasti. Tehokkaat hoitokäytännöt ja loisten kontrollisuunnitelmat voidaan laatia vain saatavilla olevan tiedon perusteella. Loislääkekehityksen eteneminen hevosten kohdalla tulee todennäköisesti olemaan hidasta, sillä tuotantoeläinpuoli asettaa tutkimuksille suuremmat taloudelliset paineet.

Loisten kontrolliohjelmia laatiessa tulisi huomioida tallien erilaiset olosuhteet ja toimintamuodot. Esimerkiksi ulkoilualueiden pinta-ala jokaista hevosta kohti sekä

laumojen ikärakenne vaikuttavat loisten tartuntapaineeseen. Jos useita hevosia pidetään laumassa pienissä tarhoissa, on loisten kontrollointi vaikeampaa (Brander 1991). Ulostekasojen säännöllinen kerääminen tarhoista ja laitumilta ehkäisee jo tehokkaasti tartuntoja (Peregrine ym. 2006). On lisäksi talleja, joissa hevoset ulkoilevat ympäri vuoden yksin omissa tarhoissaan. Silloin niiden kontaktit toisiin hevosiin ovat vähäiset ja tartuntapaine matala. Tallien toimintamuodot vaikuttavat myös hoitokäytäntöihin, sillä esimerkiksi siittoloissa tartuntapaine on erilainen ja suurempi kuin ratsastuskouluissa sekä karsinassa elävillä hevosilla erilainen kuin pihatoissa. Suomessa hevosia joudutaan pitämään paljon sisällä verrattuna lämpimämpiin maihin.

Uusien hevosen omistajien tietoisuus hevosten hoidosta on vähentynyt viime vuosien aikana. Tämä voi vaikuttaa myös loisten kontrolloimiseen. Omistajien ja varsinkin loishäädöistä huolehtivien tallinpitäjien tietoisuutta loisten strategisista kontrollikäytännöistä on lisättävä (Allison ym. 2011). Tanska oli mielestäni hyvä esimerkki siitä, miten loislääkkeiden käyttöä saatiin rajoitettua ja liitettyä eläinlääkärin valvonnan alle, kun siellä laitettiin ensimmäisenä loislääkkeet reseptien alaisuuteen (Nielsen ym. 2006). Suomessakin sen käyttöönotto on osaltaan lisännyt hevosen omistajien ja eläinlääkäreiden vuoropuhelua, jossa eläinlääkäreillä on suuri vastuu. Lääkkeitä ei saisi enää myydä eikä reseptejä kirjoittaa ilman, että on selvitetty lääkkeen todellinen tarve. Loistartuntojen tutkimiseksi tällä hetkellä eniten käytössä oleva menetelmä on ulosteen madonmunien määrittäminen. Sen lisäksi tulisi aina tehdä FECR-testi lääkeaineen tehon varmistamiseksi. Tämä vaatii omistajilta lisää viitseliäisyyttä, että he ottavat toisen ulostenäytteen kahden viikon kuluttua lääkityksestä. Pitkällä tähtäimellä tämän ei ole katsottu lisäävän kustannuksia rutiininomaiseen loislääkitykseen verrattuna (Lester ym. 2013b).

Loisten kontrolloimiseksi kohdennetusta hoidosta ollaan melko yhtä mieltä, mutta mielipiteet eroavat siinä, pitäisikö kaikille hevosille antaa vuosittain loislääkitys (Nielsen ym. 2013) vai jätetäänkö osa hevosista kokonaan lääkitsemättä ulostenäytteiden perusteella (Lester ym. 2013). Vuosittaista loislääkitystä suosittelee lähinnä amerikkalainen kirjallisuus, kun taas Euroopassa suositaan kohdennettua loislääkitystä (Lester ym. 2013). Suomessa viimeisimmän tutkimuksen mukaan kaikkia hevosia ei tulisi lääkittää (Hautala ym. 2012), sen sijaan Lehmosen (2013) laatima ohje neuvoa kaikille hevosille vähintään kerran vuodessa tapahtuvaa lääkitystä. Vuosittainen

loislääkityssuositus perustuu todennäköisesti siihen, että loistartuntojen luotettava diagnosoiminen ei ole vielä mahdollista ja ulostenäytetutkimusten luotettavuus ei ole riittävä kaikkien loisten kohdalla. Tulevaisuudessa esimerkiksi Cyathostominae-, *P. equorum*- ja *A. perfoliata* -tartuntojen määrittäminen tulee varmasti tarkentumaan, kunhan ELISA- ja PCR-pohjaiset menetelmät saadaan otettua käyttöön.

Hevoselle suun kautta annettavien pautojen määrä on melko pieni, joten annostelussa tapahtuvat virheet johtavat helposti aliannostukseen. Lääke voi mennä suun ohi, hevonen voi sylkeä osan suusta pois tai se voi jäädä ruokakupin reunoille. Lääke tulisi aina mahdollisuuksien mukaan annostella suoraan hevosen suuhun. Aliannostuksen välttämiseksi hevosen paino pitäisi arvioida esimerkiksi painomittanauhan avulla (Love 2003) ja annos kannattaa laskea 110% painon mukaan (Stradford ym. 2013). Tämä on erityisen tärkeää kasvavien varsojen kohdalla.

Kirjallisuudessa oli vähän otettu kantaa siihen, miten hevosten tulisi ulkoilla lääkityksen jälkeen. Niiden tulisi olla pari päivää poissa laitumelta, jotta lääkeainetta ei päätyisi ulosteen mukana ympäristöön. Tässä on ympäristön altistumisen estämisen lisäksi sekä näkökulma, että estetään ympäristössä, esimerkiksi laidunruohossa, sillä hetkellä olevien loisten toukkamuotojen altistuminen ulosteen mukana pienille lääkeainepitoisuuksille ja niiden metaboliiteille. Tällä voi olla vaikutusta resistenssin kehittymiseen. Tämä vaatii kuitenkin paljon järjestelyjä etenkin suurilla hevosiloilla. Mikäli hevosia tarhataan loislääkityksen jälkeen, pitäisi tarhat puhdistaa muutaman päivän ajan, jotta loislääkeainejäämiä sisältävät ulosteet saadaan tarhoista pois.

Hevosten loisten kontrolloimiseksi on mietitty erilaisia vaihtoehtoja. Muun muassa hevosten luonnollisen immuniteetin hyödyntämistä ja rokottamista (Chapman ym. 2003, Peregrine ym. 2014). Tämä voisi mahdollisesti toimia *P. equorum*in kohdalla, mutta ei cyathostomioilla, koska hevoset eivät kehitä niitä vastaan kovin hyvää immuniteettia (Chapman ym. 2003). Kyseenalaista siis on se, olisiko rokotteista apua.

Hevosten loislääkeresistenssi on ollut pitkään puheenaiheena ja se on edelleen ajankohtainen asia. Tätä kuvaa hyvin se, että lokakuussa 2012 järjestetyssä Hevosten Tartuntatautikonferenssissa Lexingtonissa (Kentucky, USA) hevosten

loislääkeresistenssi ja sen kliiniset vaikutukset olivat keskeinen puheenaihe (katsauksessa Peregrine ym. 2014). Siellä loistutkimusten painopisteiksi nousivat:

1. Suoritetaan laajamittaista, useilla tiloilla tapahtuvaa, epidemiologista tutkimusta, jotta voidaan määrittää *P. equorum* ja cyathostomioiden loislääkeresistenssin terveysvaikutukset.
2. Kehitetään standardoidut ohjeet *P. equorum* ja cyathostominoiden FECRT:n suorittamiseen jokaisella lääkeaineryhmällä ja määritetään jokaisen ryhmän resistenssi, jotta eri tutkimusten ja eri alueilla tehtyjä löydöksiä voidaan verrata toisiinsa.
3. Kehitetään nopea ja vain yhden näytteen vaatima diagnosointimenetelmä jokaisen loislääkaineluokan resistenssille. Tulevaisuudessa tavoitteena on molekyyli-pohjainen-menetelmä, koska niillä voidaan havaita resistenssi jo genotyyppissä. Toistaiseksi ei ole olemassa luotettavaa menetelmää.
4. Kehitetään diagnostisia menetelmiä ja markkereita, joiden avulla voidaan määrittää cyathostomioiden tai *P. equorum* -infektioiden vaikutuksia hevosten terveyteen ja sairastuvuuteen.
5. Voidaan tunnistaa ulosteen madonmunien määrän raja-arvo, jonka oletetaan aiheuttavan merkittävän ympäristön kontaminoitumisen tai johtavan muiden hevosten sairastumiseen. Tällä voitaisiin perustella hoidon tarve.
6. Tunnistetaan hevosten loislääkeresistenssin kehittymiseen johtavat riskitekijät ja ylläpidetään loisten herkkyyttä loislääkkeitä vastaan.
7. Laaditaan loisten kontrolloimiseen menetelmät, jotka sekä hevosten omistajien että hevoseläinlääkäreiden on helppo ottaa ja omaksua jatkuvaan käyttöön (katsauksessa Peregrine ym. 2014).

Suomessa on tehty vasta vähän resistenssitutkimuksia. Niitä tarvitaan lisää, jotta loisten kontrolloimiseksi ja mahdollisille lääkityksille voitaisiin laatia tarkat ohjeet. On myös huomioitava ulkomailta Suomeen tulevat hevoset, joille on voinut kehittyä resistentti loiskanta. Näiltä yksilöiltä tulisi tutkia ulostenäytteet niiden saapuessa Suomeen ja lääkityä tarvittaessa. Lääkityksen yhteydessä on tärkeä tehdä FECR-testi, jotta saadaan tieto lääkeaineen tehosta. Britanniassa on jo käytössä järjestelmä, johon tulee ilmoittaa

todetut resistenssitapaukset. Tällä tavalla pysytään ajantasalla resistenssitilanteen kehityksessä (Lester ja Matthews 2014). Tämä käytäntö olisi todella hyvä ottaa käyttöön myös Suomessa. Loislääkeresistenssiin tulisi suhtautua sen vaatimalla vakavuudella.

4 KIRJALLISUUSLUETTELO

Afzal J, Burke AB, Balten PL, Dehay R, Miller PL. Moxidectin: metabolic fate and blood pharmacokinetics of ¹³C labeled moxidectin in horses. *J Agric Food Chem* 1997, 45: 3627-3633.

Allison K, Taylor NM, Wilsmore AJ, Garforth C. Equine anthelmintics: survey of the patterns of use, beliefs and attitudes among horse owners in the UK. *Vet Rec* 2011, 168: 483–487.

Andersen UV, Howe DK, Olsen SN, Nielsen MK. Recent advances in diagnosing pathogenic equine gastrointestinal helminths: The challenge of prepatent detection. *Vet Parasitol* 2013, 192: 1-9.

Baggot JD, McKellar QA. The absorption, distribution and elimination of anthelmintic drugs: the role of pharmacokinetics. *J Vet Pharmacol Therap* 1994, vol 17 nro 6: 409-419.

Bello TR, Allen TM. Comparison of two fecal egg recovery techniques and larval culture for cyathostomins in horses. *Am J Vet Res* 2009, 70: 571-573.

Boersema JH, Eysker M, Nas JWM. Apparent resistance of *Parascaris equorum* to macrocyclic lactones. *Vet Rec* 2002, 150: 279-281.

Brander GC, Pugh DM, Bywater RJ, Jenkins WL. *Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics*. 5. p. Baillière Tindall / W. B. Saunders, Lontoo, 1991.

Canever RJ, Braga PRC, Boeckh A, Grycajuck M, Bier D, Molento MB. Lack of *Cyathostomin* sp. reduction after anthelmintic treatment in horses in Brazil. *Vet Parasitol* 2013, 194: 35–39.

Chapman MR, French DD, Klei TR. Prevalence of strongyle nematodes in naturally infected ponies of different ages and during different seasons of the year in Louisiana. *J*

Parasitol 2003, 89: 309-314.

Chen W, Terada M, Cheng J. Characterization of subtypes of gamma-aminobutyric acid receptors in an *Ascaris* muscle preparation by binding assays and binding of PF1022A, a new anthelmintic, on the receptors. *Parasitol Res* 1996, 82: 97-101.

Clayton HM. Ascarids. Recent advances. *Vet Clin N Am* 1986, 2: 313–327

Clayton HM, Duncan JL. Clinical signs associated with *Parascaris equorum* infection in worm-free pony foals and yearlings. *Vet Parasitol* 1978, 4: 69-78.

Conder G, Johnson S, Nowakowski D, Blake T, Dutton F, Nelson S, Thomas E, Davis J, Thompson D. Anthelmintic Profile of the Cyclodepsipeptide PF1022A *in vitro* and *in vivo* Models. *Journal of Antibiotics (Tokyo)* 1995, 48: 820-823.

Courtney CH, Courtney EL. Kappaleet 45: Antinematodal Drugs ja 46: Anticestodal and Antitrematodal Drugs. Teoksessa: Adams HR. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 7. p. Iowa States University Press, Iowa, 1995: 885-954.

Cribb NC, Coté NM, Bouré LP, Peregrine AS. Acute Small intestinal obstruction associated with *Parascaris equorum* infection in young horses: 25 cases (1985-2004). *N. Z. Vet J* 2006, 54: 338-343.

Cringoli G. FLOTAC, a novel apparatus for a multivalent faecal egg count technique. *Parasitol* 2006, 48: 381-384.

Drudge JH, Elam GW. Preliminary observations on the resistance of horse strongyles to phenothiazine. *J Parasitol* 1961, 47: 38–39.

Drudge JH, Lyons ET, Tolliver SC. Parasite control in horses: a summary of contemporary drugs. *Vet Med Sm Anim Clin* 1981, 76: 1479-1489.

Duncan JL, McBeath DG, Preston NK. Studies on the efficacy of fenbendazole used in a divided dosage regime against strongyle infections in ponies. *Equine Vet J* 1980, 12: 78-80.

Duncan J. Anthelmintics for use in equine practice. Teoksessa: Bogan JA, Lees P, Yoxall AT. *Pharmacological Basis of Large Animal Medicine*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1983: 200-209.

Duncan JL. Internal parasites of the horse and their control. *Equine Vet J* 1985, 17: 79-82.

- Dunsmore JD. Integrated control of *Strongylus vulgaris* infection in horses using ivermectin. *Equine Vet J* 1985, vol 17, nro 3: 191-195.
- Einstein R, Jones RS, Knifton A, Starmer GA. Principles of veterinary therapeutics. Longman Scientific & Technical, London 1994.
- Eng J, Prichard R. Comparison of genetic polymorphism in populations of *Onchocerca volvulus* from untreated- and ivermectin-treated patients. *Mol Biochem Parasitol* 2005, 142: 193-202.
- Fog P, Vigre H, Nielsen MK. Strongyle egg counts in Standardbred trotters: are they associated with race performance? *Equine Vet J* 2011, 39: 89–92.
- Gasser R, Williamson R, Beveridge I. *Anoplocephala perfoliata* of horses – significant scope for further research, improved diagnosis and control. *Parasitology* 2005, 131: 1-13.
- Geary T, Marks N, Maule A, Browman J, Alexander-Bowman S, Day T, Larsen M, Davis J, Thompson D. Pharmacology of FMRamide-related peptides in helminths. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1999, 897: 212-227.
- Geary T, Thompson D. Development of antiparasitic drugs in the 21st century. *Vet Parasitol* 2003, 115: 167-184.
- Gibson TE. The effect of repeated anthelmintic treatment with phenothiazine on the faecal egg counts of housed horses with some observation on the life cycle of *Trichonema* spp in the horses. *J Helminthol* 1953, 27: 29-40.
- Gibson TE. Some experiences with small daily doses of phenothiazine as a means of control of strongylid worms in the horse. *Vet Rec* 1960, 72: 37–41.
- Giles CJ, Urquhart KA, Longstaffe JA. Larval cyathostomiasis (immature trichonema-induced enteropathy): a report of 15 clinical cases. *Equine Vet J* 1985, 17: 196-201.
- Gokbulut C, Cirak VY, Senlik B, Yildirim F, McKellar QA. Pharmacological assessment of netobimin as a potential anthelmintic for use in horses: Plasma disposition, faecal excretion and efficacy. *Res In Vet Sci* 2009, 86: 514-520.
- Harder A, Holden-Dye L, Walker R, Wunderlich F. Mechanisms of action of emodepside. *Parasitol Res* 2005, 97: 1-10.
- Hautala K, Salonen L, Oksanen A. Evaluation of anthelmintic treatment options

according to horse risk profile. *Journ of Equine Vet Sci* 2012, 32: S48-S49.

Hennessy D. Modifying the formulation or delivery mechanism to increase the activity of anthelmintic compounds. *Vet Parasitol* 1997, 72: 367-390.

Jacobs DE, Taylor MA. *Drugs used in the treatment and control of Parasitic Infection*. Teoksessa: Bishop Y. *The Veterinary Formulary*. 6. p. Pharmaceutical Press, Great Britain, 2005: 181-201.

Jacobs DE, Hutchinson MJ, Parker L, Gibbons LM. Equine cyathostome infection: suppression of fecal egg output with moxidectin. *Vet Rec* 1995, 137: 545.

Jepson MH. *Health and nutrition of horses*. Teoksessa: Kayne SB, Jepson MH. *Veterinary Pharmacy*. Pharmaceutical Press, Great Britain, 2004: 455-474.

Kaplan RM. Anthelmintic resistance in nematodes of horses. *Vet Res* 2002, 33: 491-507.

Kaplan RM, Klei TR, Lyons ET, Lester G, Courtney CH, French DD, Tolliver SC, Vidyashankar AN, Zhao Y. Prevalence of anthelmintic resistant cyathostomes on horse farms. *J Am Vet Med Assoc* 2004, 225: 903–910.

Kaplan RM, Nielsen MK. An evidence-based approach to equine parasite control: it ain't the 60s anymore. *Equine Vet Educ* 2010, 22: 306–316.

Kaplan RM, Vidyashankar AN. An inconvenient truth: global worming and anthelmintic resistance. *Vet Parasitol* 2012, 186: 70–78.

Kariaho E, Gruzdaitis P, Hannula K, Hednäs P, Mononen A, Ruponen M, Tuderman P. *Pharmaca Fennica Veterinaria* 2014. Lääketietokeskus, Helsinki, 2014.

Kaye JN, Love S, Lichtenfels JR, McKeand JB. Comparative sequence of the intergenic Spacer region of cyathostome species. *Int J Parasitol* 1998, 28: 831-836.

Kennedy T, Campbell J, Selzer V. Safety of ponazuril 15% oral paste in horses. *Vet Ther* 2001, 2: 223-31.

Lanusse CE, Alvarez LI, Sallovitz JM, Mottier ML, Sanches Bruni SF. *Antinematodal Drugs*. Teoksessa: Riviere JE, Papich MG. *Veterinary Pharmacology & Therapeutics*. 9. p. Wiley-Blackwell, Iowa, 2009a.

Lanusse CE, Virkel GL, Alvarez LI. *Anticestodal and Antitrematodal Drugs*. Teoksessa: Riviere JE, Papich MG. *Veterinary Pharmacology & Therapeutics*. 9. p. Wiley-

Blackwell, Iowa, 2009b.

Lanusse CE, Lifschitz AL, Imperiale FA. Macrocyclic Lactones: Endectocide Compounds. Teoksessa: Riviere JE, Papich MG. Veterinary Pharmacology & Therapeutics. 9. p. Wiley-Blackwell, Iowa, 2009c.

Larsen M. Biological control of helminths. Intern. J. for Parasitol. 1999, 29: 139-143.

Larsen ML, Ritz C, Petersen SL, Nielsen MK. Determination of ivermectin efficacy against cyathostomins and *Parascaris equorum* on horse farms using selective therapy. Vet J 2011, 188: 44-47.

Laugier C, Sevin C, Ménard S, Maillard K. Prevalence of *Parascaris equorum* infection in foals on French stud farms and first report of ivermectin-resistant *P. Equorum* population in France. Vet Parasitol 2012, 188: 185-189.

Lehmonen N. Hyvä Hevosen pito – Opas hevosen arkeen. Suomen Eläinlääkäripraktikot ry. Suomen Hippos ry, Espoo 2013.

Lester HE, Spanton J, Stratford CH, Bartley DJ, Morgan ER, Hodgkinson JE, Coumbe K, Mair T, Swan B, Lemon G, Cookson R, Matthews JB. Anthelmintic efficacy against cyathostomins in horses in Southern England. Vet Parasitol 2013, 197: 189–196.

Lester HE, Bartley DJ, Morgan ER, Hodgkinson JE, Stradford CH, Matthews JB. A cost comparison of faecal egg count -directed anthelmintic delivery versus interval programme treatments in horses. Vet Rec 2013, 173: 371.

Lester HE, Matthews JB. Faecal worm egg count analysis for targeting anthelmintic treatment in horses: Points to consider. Equine Vet J 2014, 46: 139-145.

Lifschitz A, Virkel G, Pis A, Imperiale F, Alvarez L, Kujanek R, Lanusse C. Ivermectin disposition kinetics after subcutaneous and intramuscular administration of an oil-based formulation to cattle. Vet Parasitol 1999, 86: 203-215.

Lifschitz A, Virkel G, Sutra J, Galtier P, Alvinerie M, Lanusse C. Comparative distribution of ivermectin and doramectin to parasite location tissue in cattle. Vet Parasitol 2000, 87: 327-338.

Lind EO, Christensson D. Anthelmintic efficacy on *Parascaris equorum* in foals on Swedish studs Acta Vet Scand 2009, 51: 45.

Lindgren K, Ljungvall Ö, Nilsson O, Ljungström B-L, Lindahl C, Höglund J. 2008,

- Parascaris equorum in foals and in their environment on a Swedish stud farm, with notes on treatment failure of ivermectin. *Vet Parasitol* 2008, 151: 337-343.
- Love S. Treatment and prevention of intestinal parasite – associated disease. *Vet Clin Equine* 2003, 19: 791-806.
- Love S, Christley RM. Parasiticides. Teoksessa: Bertone JJ, Horspool LJI. *Equine Clinical Pharmacology*. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2004: 63-74.
- Love S, Murphy D, Mellor D. Pathogenicity of cyathostome infection. *Vet Parasitol* 1999, 85: 113-122.
- Loveridge B, McArthur M, McKenna PB, Mariadass B. Probable multigeneric resistance to macrocyclic lactone anthelmintics in cattle in New Zealand. *N. Z. Vet J* 2003, 51: 139-141.
- Lyons ET, Drudge JH, Tolliver SC, Swerczek TW. Pyrantel pamoate: Evaluating its activity against equine tapeworms. *Vet Med* 1986, 81: 280-285.
- Lyons ET, Tolliver SC, Drudge JH, Granstrom DE, Stamper S. Activity of Praziquantel Against *Anoplocephala perfoliata* (Cestoda) in Horses. *J Helminthol Soc Wash* 1992, 59: 1-4.
- Lyons ET, Tolliver SC, Drudge JH. Historical perspective of cyathostomes: prevalence, treatment and control programs. *Vet Parasitol* 1999, 85: 97-112.
- Lyons ET, Tolliver SC. Prevalence of parasite eggs (*Strongyloides westeri*, *Parascaris equorum*, and strongyles) and oocysts (*Eimeria leuckarti*) in the feces of Thoroughbred foals on 14 farms in central Kentucky in 2003. *Paras Res* 2004, 92: 400-404.
- Lyons ET, Tolliver SC, Collins SS. Prevalence of large endoparasites at necropsy in horses infected with population B small strongyles in a herd established in Kentucky 1966. *Parasitol Res* 2006, 99: 114-118.
- Lyons ET, Tolliver SC, Drudge JH, Coleman RJ. Controlling Internal Parasites of the Horses. *Agric Nat Res / Department of Veterinary Science Maxwell H. Gluck Equine Research Center University of Kentucky Lexington* 2006b.
- Lyons ET, Tolliver SC, Ionita M, Lewellen A, Collins SS. Field studies indicating reduced activity of ivermectin on small strongyles in horses on a farm in Central Kentucky. *Parasitol Res* 2008, 103: 209-215.

- Lyons ET, Tolliver SC, Collins SS. Probable reason why small strongyle EPG counts are returning “early” after ivermectin treatment of horses on a farm in Central Kentucky. *Parasitol Res* 2009, 104: 569–574.
- Lyons ET, Tolliver SC. Further indication of lowered activity of ivermectin on immature small strongyles in the intestinal lumen of horses on a farm in Central Kentucky. *Parasitol Res* 2013, 112: 889–891.
- Martin R. Modes of action of anthelmintic drugs. *Vet J* 1997, 154: 11-34.
- Matthews JB. Facing the threat of equine parasitic disease. *Equine Vet J* 2011, 43: 126–132.
- McKellar QA, Benchaoui HA. Avermectins and milbemycins. *J Vet Pharmacol Ther* 1996, 19: 331-351.
- McKellar QA, Gokbulut C, Muzandu K, Benchaoui HA. Fenbendazole pharmacokinetics, metabolism, and potentiation in horses. *Drug metab Dispos* 2002, 30: 1230-1239.
- Mejía M, Fernández Igartua B, Schmidt E, Cabaret J. Multispecies and multiple anthelmintic resistance on cattle nematodes in a farm in Argentina: the beginning of high resistance? *Vet Res* 2003, 34: 461–467.
- Mercier P, Chick B, Alves-Branco F, White CR. Comparative efficacy, persistent effect, and treatment intervals of anthelmintic pastes in naturally infected horses. *Vet Par* 2001, 99: 29-39.
- Molento MB, Antunes J, Bentes RN, Coles GC. Anthelmintic resistant nematodes in Brazilian horses. *Vet Rec* 2008, 162: 384–385.
- Mousley A, Marks N, Maule A. Neuropeptide signalling: a repository of targets for novel endectocides?. *Trends in Parasitology* 2004, 20: 482-487.
- Nielsen MK, Monrad J, Olsen SN. Prescription-only anthelmintics – a questionnaire survey of strategies for surveillance and control of equine strongyles in Denmark. *Vet Parasitol* 2006, 135: 47–55.
- Nielsen MK, Baptiste KE, Tolliver SC, Collins SS, Lyons ET. Analysis of multiyear studies in horses in Kentucky to ascertain whether counts of eggs and larvae per gram of feces are reliable indicators of numbers of strongyles and ascarids present. *Vet Parasitol*

2010, 174: 77–84.

Nielsen MK, Vidyashankar AN, Olsen SN, Monrad J, Thamsborg SM. *Strongylus vulgaris* associated with usage of selective therapy on Danish horse farms – Is it reemerging? *Vet Parasitol* 2012, 189: 260-266.

Nielsen MK, Mittel L, Grice A, Erskine M, Graves E, Vaala W, Tully RC, French DD, Bowman R, Kaplan RM. AAEP Parasite Control Guidelines. American Association of Equine Practitioners 2013.

Nikander S, Karlsson J. Hevosten sisäloistilanteesta erikokoisissa talleissa ja fenbendatsolipastan ja -suspension soveltuvuudesta loishäätöön. *Suom Eläinlääkäri* 1984, 90: 132-136.

Näreaho A, Vainio K, Oksanen A. Impaired efficacy of ivermectin against *Parascaris equorum*, and both ivermectin and pyrantel against strongyle infections in trotter foals in Finland. *Vet Parasitol* 2011, 182: 372–377.

Ogbourne CP. Pathogenesis of Cyathostome (*Trichonema*) Infections of the Horses. *Com Agric Bur* 1978; 1-25.

Osterman-Lind E, Christensson D. Anthelmintic efficacy on *Parascaris equorum* in foals on Swedish stud. *Acta Vet Scand* 2009, 51: 45.

Owen JM. Liver Fluke Infection in Horses and Ponies. *Equine Vet J* 1977, 9: 29-31.

Peregrine AS, McEwen B, Bienzle D, Koch TG, Weese JS. Larval cyathostominosis in horses in Ontario: an emerging disease? *Can Vet J* 2006, 47: 80-82.

Peregrine AS, Molento MB, Kaplan RM, Nielsen MK. Anthelmintic resistance in important parasites of horses: Does it really matter? *Veterinary Parasitology* 2014, 201: 1-8.

Pérez R, Cabezas I, Sutra JF, Galtier P, Alvinerie M. Faecal Excretion Profile of Moxidectin and Ivermectin after Oral Administration in Horses. *Vet J* 2001, 161: 85-92.

Pouliot J, L`heureux F, Liu Z, Prichard R, Georges E. Reversal of P-glycoprotein-associated multidrug resistance by ivermectin. *Biochemical Pharmacology* 1997, 53: 17-25.

Presland SL, Morgan ER, Coles GC. Counting nematodes eggs in equine faecal samples. *Vet Rec* 2005, 156: 208-210.

- Prichard RK, Hennessy DR, Steel JW. Prolonged administration: A new concept for increasing the spectrum and effectiveness of anthelmintics. *Vet Par* 1978, 4: 309-315.
- Proudman CJ, French NP, Trees AJ. Tapeworm infection is a significant risk factor for spasmodic colic and ileal impaction colic in the horses. *Equine Vet J* 1998, 30: 194-199.
- Pugh DG, Hu XP, Blagburn B. Habronemiasis: Biology, Signs, and Diagnosis, and Treatment and Prevention of the Nematodes and Vector Flies. *J Equine Vet Sci* 2014, 34: 241-248.
- Pulli K. Hevosten suolistoloiskartoitus ja Cyathostominae-loisten bentsimidatsoliresistenssi. Syventävien opintojen työ. Eläinlääketieteellinen tiedekunta, Helsingin Yliopisto 2007.
- Reid SW, Mair TS, Hillyer MH, Love S. Epidemiological risk factors associated with a diagnosis of clinical cyathostomiasis in the horse. *Equine Vet J* 1995, 27:127-130.
- Reinemeyer CR, Nielsen MK. *Handbook of Equine Parasite Control*. Wiley-Blackwell, Ames, Iowa, 2013.
- Rieder N, Beelitz P, Gothe R. Incidence of parascaris equorum in foals and their mares after strategic use of wide-spectrum anthelmintics for several years. *Tierärztliche Praxis*, 1995, 23: 53-58.
- Ryu SH, Jang JD, Bak UB, Lee C, Youn HJ, Lee YL. Gastrointestinal impaction by *Parascaris equorum* in a Thoroughbred foal in Jeju, Korea. *J Vet Sci* 2004, 5: 181-182.
- Saari S, Nikander S. Elinympäristönä hevonen -hevosen loiset ja loissairaudet. Pfizer Oy Animal Health, Helsinki, 2006.
- Sangster N, Gill J. Pharmacology of anthelmintic resistance. *Parasitol Today* 1999, 15: 141-146.
- Sangster N. Managing parasiticide resistance. *Vet Parasitol* 2001, 98: 89-109.
- Sasaki T, Takagi M, Yaguchi T, Miyadoh S, Okada T, Koyama M. A new anthelmintic cyclodepsipeptide, PF1022A. *J Antibiot* 1992, 45: 692-697.
- Stratford CH, McGorum BC, Pickles KJ, Matthews JB. An update on cyathostomins: anthelmintic resistance and diagnostic tools. *Equine Vet. J.* 2011, 39: 133-139.
- Stratford CH, Lester HE, Pickles KJ, McGorum BC, Matthews JB. An investigation of anthelmintic efficacy against strongyles on equine yards in Scotland. *Equine Vet J* 2014,

46: 17–24.

Stuchlíková L, Jirásko R, Vokřál I, Valát M, Lamka J, Szotáková B, Holčapek M ja Skálová L. Metabolic pathways of anthelmintic drug monepantel in sheep and in its parasite (*Haemonchus contortus*). *Drug Test Anal* 2014.

Takiguchi Y, Mishima H, Okuda M, Terao M, Aoki A, Fukuda R. Milbemycins, a new family of macrolide antibiotics: fermentation, isolation and physicochemical properties. *J Antibiot* 1980, 33: 1120-1127.

Taylor MA, Coop RL, Wall RL. *Veterinary Parasitology*. 3. p. Blackwell Publishing, Oxford, Ames, Iowa, Carlton, Victoria 2007.

Tolliver SC, Lyons ET, Drudge JH. Prevalence of internal parasites in horses in critical tests of activity of parasiticides over a 28-year period (1956-1983) in Kentucky. *Vet Parasitol* 1987, 23: 273-284.

Traversa D, von Samson-Himmelstjerna G, Demeler J, Milillo P, Schurmann S, Barnes H, Otranto D, Perrucci S, di Regalbono AF, Beraldo P, Boeckh A, Cobb R. Anthelmintic resistance in cyathostomin populations from horse yards in Italy, United Kingdom and Germany. *Parasit Vector* 2009, 2 (Suppl. 2) p. S2.

Trotz-Williams L, Physick-Sheard P, McFarlane H, Pearl DL, Martin SW, Peregrine AS. Occurrence of *Anoplocephala perfoliata* infection in horses in Ontario, Canada and associations with colic and management practices. *Vet Parasitol* 2008, 153: 73-84.

Vainio K. Hevosten suolistolaiset ja niiden loislääkeresistenssi Suomessa. Lisensiaatin tutkielma, Eläinlääketieteellinen tiedekunta, Helsingin Yliopisto 2009.

Vainio O. Eläinlääkkeet ympäristössä ja yhteiskunnassa. Teoksessa: Telkänranta H, Raekallio M, Vainio O. Eläinlääkinnän farmakokinetiikka ja farmasia. 1. p. Fennovet Oy, Helsinki 2013.

Varjo A. Esimerkkejä antoreitin valinnasta, Lääkkeen sekoittaminen ruokaan. Teoksessa: Telkänranta H, Raekallio M, Vainio O. Eläinlääkinnän farmakokinetiikka ja farmasia. 1. p. Fennovet Oy, Helsinki 2013.

Veronesi F, Moretta I, Moretti A, Fioretti DP, Genchi C. Field effectiveness of pyrantel and failure of *Parascaris equorum* egg count reduction following ivermectin treatment in Italian horse farms. *Vet Parasitol* 2009, 161: 138–141.

- von Samson-Himmelstjerna G, Harder A, Schnieder T, Kalbe J, Mencke N. In vivo activities of the new anthelmintic depsipeptide PF 1022A. *Parasitol Res* 2000, 86: 194-199.
- von Samson-Himmelstjerna G, Fritzen B, Demeler J, Schurmann S, Rohn K, Schnieder T, Epe C. Cases of reduced cyathostomin egg-reappearance period and failure of *Parascaris equorum* egg count reduction following ivermectin treatment as well as survey on pyrantel efficacy on German horse farms. *Vet Parasitol* 2007, 144: 74-80.
- von Samson-Himmelstjerna G. Anthelmintic resistance in equine parasites – detection, potential clinical relevance and implications for control. *Vet Parasitol* 2012, 185: 2–8.
- Xiao L, Herd R, Majewski G. Comparative efficacy of moxidectin and ivermectin against hypobiotic and encysted cyathostomes and other equine parasites. *Vet Parasitol* 1994, 53: 83-90.
- Zinser E, Wolf M, Alexander-Bowman S, Thomas E, Davis J, Groppi V, Thompson D, Geary T. Anthelmintic paraherquamides are cholinergic antagonists in gastrointestinal nematodes and mammals. *J Vet Pharmacol Ther* 2002, 25: 241-250.
- Zulalian J, Stout S, daCunha A, Garces T, Miller P. Absorption, tissue distribution, metabolism, and excretion of moxidectin in cattle. *J Agric Food Chem* 1994, 42: 381-387.