

Aktueller Stand der Anthelminthika-Resistenzen bei Endoparasiten des Pferdes unter besonderer Berücksichtigung der Situation in Deutschland

Antonia Ertelt¹, Georg von Samson-Himmelstjerna² und Heidrun Gehlen¹

¹ Klinik für Pferde, Allgemeine Chirurgie und Radiologie, Fachbereich Veterinärmedizin, Freie Universität Berlin

² Institut für Parasitologie und Tropenveterinärmedizin, Fachbereich Veterinärmedizin, Freie Universität Berlin

Zusammenfassung: Das Auftreten von Anthelminthikaresistenzen wurde bereits kurz nach dem Beginn der Ära der breit wirksamen und gut verträglichen Anthelminthika in den 1960er Jahren beschrieben. Wie bei den Bakterien ist die Entwicklung von Resistenzen bei den Magen- und Darmparasiten des Pferdes grundsätzlich vor allem eine Folge des wiederholten Arzneimittelleinsatzes und stellt einen evolutionsbiologischen Prozess dar. In Deutschland konnten bisher Resistenzen bei Spulwürmern gegen makrozyklische Laktone (Einzelbericht aus einem Bestand), bei den kleinen Strongyloiden gegen Benzimidazole (diverse Untersuchungen mit bis zu ca. 80% Resistenzhäufigkeit) und Tetrahydropyrimidine (diverse Untersuchungen mit bis zu ca. 25% Resistenzhäufigkeit) sowie bei Pfiemenschwänzen gegen Ivermectin (makrozyklisches Laktone) (Einzelbericht aus einem Bestand) nachgewiesen werden. Hat sich eine Anthelminthikaresistenz entwickelt ist diese offenbar nicht reversibel und bleibt in der betroffenen Wurmpopulation auch bei vorübergehendem Aussetzen der Verwendung der betreffenden Wirkstoffgruppe bestehen. Für den Nachweis einer Anthelminthikaresistenz stehen verschiedene Tests zur Verfügung, wobei der Eizahlreduktionstest (EZRT) trotz seiner Einschränkungen, z.B. hinsichtlich der geringen Sensitivität, als Test der Wahl beim Pferd gilt, da dies der einzige für sämtliche Wirkstoffgruppen anwendbare Test ist. Zur Verlangsamung der Resistenzbildung wurden verschiedene Konzepte zur Wurmkontrolle entwickelt. Eine nachhaltige Wurmkontrollstrategie zielt auf eine möglichst wenig frequente Anwendung von Anthelminthika ab, ohne dabei die Gesunderhaltung der Pferde zu gefährden. Die für die Vermeidung der Anthelminthikaresistenzentwicklung bei Nutztieren entwickelten Konzepte, wie die selektive Entwurmung, sind lediglich sehr eingeschränkt und nur unter Berücksichtigung verschiedener Voraussetzungen beim Pferd verantwortlich anwendbar und werden im Einzelnen in diesem Review diskutiert.

Schlüsselwörter: Anthelminthikaresistenz, Anthelminthika, *Parascaris* spp., Cyathostominae, kleine Strongyloiden, Wurmkontrolle, Resistenztests, Parasitologie

Current state of anthelmintic resistance in horses with a special focus on the situation in Germany

The occurrence of anthelmintic resistance has been reported soon after the introduction of well tolerated broad-spectrum anthelmintics in the 1960s. Like in bacteria the development of resistance in gastro-intestinal parasites of equines is a consequence of repeated drug application and represents an evolutionary process. In Germany, resistance has been detected in small strongyles to benzimidazole (several studies with up to ca. 80% resistance frequency) and tetrahydropyrimidine (several studies with up to ca. 25% resistance frequency), in ascarids to macrocyclic lactones (single study on one farm) and recently in pinworms to ivermectin (macrocyclic lactone) (single study on one farm). Once anthelmintic resistance is established it remains in the worm population even if the particular drug class is not used over a longer period of time. Today different tests are available for detection of anthelmintic resistance. Despite limitations, the FECRT remains the test of choice in horses. Different worm control concepts have been established to delay the development of resistance. Any sustainable worm control strategy targets the least frequent application of anthelmintics that does not harm the health and well-being of the horse. The targeted selective treatment that has been developed for the prevention of anthelmintic resistance in small ruminants can only be used in horses with limitations and will be further discussed in this review.

Keywords: anthelmintic resistance, anthelmintics, *Parascaris* spp., cyathostominae, cyathostomins worm control, resistance testing

Zitation: Ertelt A., von Samson-Himmelstjerna G., Gehlen H. (2016) Aktueller Stand der Anthelminthika-Resistenzen bei Endoparasiten des Pferdes unter besonderer Berücksichtigung der Situation in Deutschland. *Pferdeheilkunde* 32, 576-586

Korrespondenz: Dr. Antonia Ertelt, Klinik für Pferde, allgemeine Chirurgie und Radiologie, Freie Universität Berlin, Oertzenweg 19b, 14163 Berlin; E-Mail: ertelt.antonina@vetmed.fu-berlin.de

Einleitung

Die Entstehung von Anthelminthikaresistenzen ist ein natürlicher Prozess, hervorgerufen durch die wiederholte Anwendung von Anthelminthika, welche zu einem Selektionsdruck in der betroffenen Wurmpopulation führen. Gegenwärtig werden beim Pferd vorwiegend drei nematozide Anthelminthikagruppen verwendet: Benzimidazole, Tetrahydropyrimidine und makrozyklische Laktone. Die in Bezug auf Resistenzbildung bedeutendsten Endoparasiten des Pferdes sind die kleinen Strongyloiden (Cyathostominae) und die Spulwürmer (*Parascaris* spp.) (Kaplan 2004). Aber auch bei den Pfiemenschwänzen bzw. Oxyuren wurde vor wenigen Jahren bei 3

Pferden aus dem Bundesland Hessen eine Ineffizienz der makrozyklischen Laktone festgestellt (Moxidectin, Ivermectin) (Wolf et al. 2014). Bei Pferdebandwürmern wurden bisher keine Anthelminthikaresistenzen nachgewiesen.

Die kleinen Strongyloiden treten in Deutschland mit einer Prävalenz von bis zu 98.4% auf und können im Rahmen einer larvalen Cyathostominose zu schwerwiegenden Kolitiden führen (Hinney 2008). Die Prävalenz der Spulwürmer lag im Land Brandenburg bei 16,7% (1% adulte Pferde, 6% 1–2-jährige Pferde, 33% <1 Jahr) deutlich darunter aber auch sie können im Rahmen eines Massenbefalls v.a. bei Jungtieren zu einer

lebensbedrohlichen Erkrankung führen (Clayton 1986, Hinney 2008, Hinney et al. 2011). Das Auftreten dieser Szenarien ist jedoch im Rahmen der heutzutage weit verbreiteten regelmäßig durchgeführten anthelminthischen Therapie nur selten zu beobachten. Die Anthelminthikaresistenzen werden jedoch zunehmend zu einem Problem, was in Zukunft zu einem gehäuftem Auftreten der beschriebenen Erkrankungen führen könnte.

Resistenzentwicklung

In Deutschland wie in vielen anderen Ländern, einschließlich der USA, wurden Resistenzen bei den kleinen Strongyliden gegen Benzimidazole (z.B. Fenbendazol) und Tetrahydropyrimidine (Pyranthelembonat) berichtet (Traversa et al. 2009). Eine Feldstudie zeigte, dass bei einem Viertel der Pferdebestände in Deutschland (Resistenzhäufigkeit 25%), Italien (Resistenzhäufigkeit 25%) und Großbritannien (Resistenzhäufigkeit 25%) eine Pyrantelresistenz der kleinen Strongyliden vorliegt und beim Fenbendazol (Benzimidazol) sogar die überwiegende Mehrheit der kleinen Strongyliden eine Resistenz aufweist (Resistenzhäufigkeit Deutschland 80%) (Traversa et al. 2009). Bezüglich der makrozyklischen Laktone liegen bisher keine Nachweise von Resistenzen vor, wobei jedoch im Zusammenhang mit Ivermectin und Moxidectin über eine verkürzte „Egg-Reappearance-Period“ (ERP) bei den kleinen Strongyliden berichtet wurde (Samson-Himmelstjerna et al. 2007, Wirtherle et al. 2004, Lyons et al. 2008a, b, 2009, 2010 und 2011, van Doorn et al. 2014, Geurden et al. 2014). Vermutet wird, dass eine Verkürzung der ERP das erste Anzeichen einer sich entwickelnden anthelminthischen Resistenz ist (Sangster 1999). Die verkürzte ERP wird im Zusammenhang mit dem Überleben des vierten Larvenstadiums gesehen (Lyons et al. 2009 und 2010). Bei den Spulwürmern ist die Resistenz gegen die makrozyklischen Laktone während der vergangenen Jahre häufig beschrieben worden und offenbar weit verbreitet (Boersma et al. 2002, Craig et al. 2007, Hearn und Peregrine 2003, Kaplan et al. 2006, Lindgren et al. 2008, Lyons et al. 2008 a,b, Schougaard und Nielsen 2007, Slocombe et al. 2007, Stoneham und Coles 2006, Veronesi et al. 2009, Samson-Himmelstjerna et al. 2007).

Die Mechanismen die im Parasiten zu einer Resistenz führen sind bisher unzureichend erforscht und nur im Zusammenhang mit den Benzimidazolen zum Teil geklärt. Ebenso ist nicht geklärt wie diese Resistenzen innerhalb einer Spezies vererbt werden. Veränderungen hinsichtlich des β -Tubulins, einer Proteinuntereinheit der zytoplasmatischen Mikrotubuli, werden bei der Benzimidazolresistenz die größte Bedeutung beigemessen (Prichard 2001). Die Mikrotubuli sind an wichtigen Funktionen und Strukturen der Parasiten maßgeblich beteiligt. Dazu gehören der Aufbau des Zytoskelettes und des mitotischen Spindelapparates sowie der Nährstofftransport innerhalb der Zellen (van Miert und van Meer 1994a). Insbesondere für die Benzimidazolresistenz werden vorwiegend bestimmte Sequenzpolymorphismen im β -Tubulin-Gen (Codon 200, 167 und 198) bei verschiedenen Nematoden Spezies angesehen (Prichard 2001). Erste Sequenzanalysen des β -Tubulin Isotyp 1 Gens ergaben einen Aminosäureaustausch für Phenylalanin zu Tyrosin am Codon 200 bei BZ-resistenten Schaftrichostrongyliden (*Haemonchus contortus*) (Kwa et al. 1993 a und b, Prichard 2001, Beech et al. 1994). Des Weiteren zeigte sich am Codon 167 des β -Tubulin Isotyp

1-Gens ebenfalls ein Austausch von Phenylalanin zu Tyrosin in BZ-resistenten Spezies der kleinen Strongyliden (Drogemuller et al. 2004). Bei der Ivermectinresistenz werden Veränderungen bezüglich der GluCl α -Glutamat gesteuerten Chlorid-Kanal-Untereinheit (Blackhall et al. 1998) als auch eine vermehrte Expression des P-Glycoproteins diskutiert. Letzteres zählt zu den so genannten Transmembran-Effluxpumpen, die vermutlich das Ivermectin binden und aus der Zelle ausschleusen (Xu et al. 1998). Weitere mögliche Erklärungen der Entstehung einer anthelminthischen Resistenz werden im Zusammenhang mit dem parasitären Metabolismus, enzymatischen Stoffwechselprozessen oder den Rezeptormolekülen diskutiert. Ist es erstmal zu einer Resistenz gegen ein Anthelminthikum gekommen bleibt diese, wie das Beispiel der kleinen Strongyliden in einer Studie von Lyons zeigte, über viele Jahre bestehen, auch wenn die Nematoden keinen weiteren Kontakt mit dem entsprechenden Anthelminthikum ausgesetzt sind (Lyons et al. 2001 und 2007).

Nachweis einer Resistenzentwicklung im Pferdebestand

Der Nachweis einer Anthelminthikaresistenz bei Pferden gestaltet sich schwieriger als vermutet. Den Goldstandard stellt die Untersuchung an geschlachteten Tieren dar (McKenna 2006). Dies wäre gegebenenfalls eine Option im Nutztierbereich, jedoch keine akzeptable Vorgehensweise in einem Pferdebestand.

Eizahlreduktionstest (EZRT)

Der Eizahlreduktionstest (engl.: faecal egg count reduction test, FECRT) ist derzeit Test der Wahl und der am häufigsten verwendete Test bezüglich der Untersuchung auf Wirksamkeit der auf dem Markt befindlichen Anthelminthika (Nielsen et al. 2014a). Der FECRT vergleicht den Faecal Egg Count (FEC) bzw. die Zahl der Nematodeneier pro Gramm Kot (EPG) vor und 10 bis 14 Tage nach der anthelminthischen Behandlung (Coles et al. 1992, Coles et al. 2006).

Grundsätzlich ist der EZRT aufgrund der wiederholten Probenahme relativ aufwendig und besitzt zudem verschiedene Einschränkungen bzw. variiert hinsichtlich seiner Aussagekraft u.a. je nach vorliegender Eiausscheidungsintensität und angewendetem koproskopischem Verfahren (Levecke et al. 2012). Ein in der Praxis oft verwendetes und von der World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology empfohlenes Verfahren zur Eizahlbestimmung ist das McMaster Verfahren (Coles et al. 1992). Es existieren über 10 verschiedene Modifikationen des McMaster Verfahrens, welches auf einer Flotation der Eier in einer gut durchmischten Kotsuspension mit gesättigter Kochsalzlösung mit anschließender mikroskopischer Untersuchung der vorhandenen Eizahl pro Gramm Kot unter Verwendung einer (McMaster-) Zählkammer basiert (Lester und Matthews 2014). Das Detektionslimit liegt in der Regel zwischen 15–100 Eiern pro Gramm Kot, abhängig von der Anzahl der Kammern die ausgezählt werden und der Menge des untersuchten Kotes (Lester und Matthews 2014). Häufig werden lediglich 2 Kammern ausgezählt und 4g Faezes verwendet, woraus eine untere Nachweisgrenze von 50 Eiern pro Gramm Kot resultiert. Das bedeutet, dass ein Ergebnis von 0 nicht mit einem negativen Befund gleichzustellen ist, sondern

nur, dass die Anzahl der Eier unter 50 liegt. Häufig wird für die Durchführung des FECRT nur eine einzelne Probe vor und nach Behandlung verwendet, wodurch jedoch aufgrund der schwankenden Eiausscheidung ein falsches Bild entstehen kann (Levine et al. 1960). McKenna (2006) hat in einer kontrollierten Studie an Schafen und Ziegen statistische Untersuchungen zur mathematischen Auswertung von vier verschiedenen Berechnungen des FECRT vorgenommen. Hierfür wurden Eizahlen von entwurmen und unbehandelten Ziegen und Schafen prä- und post-Behandlung verwendet. Die vier verschiedenen Berechnungen des FECRT wurden mit dem tatsächlich vorliegenden Parasitenstatus im anschließend getöteten Tier verglichen und die entsprechenden Sensitivitäten und Spezifitäten berechnet. Die Sensitivität entspricht dem prozentualen Anteil der anthelminthikaresistenten Fälle die durch den FECRT korrekt als resistent diagnostiziert wurden. Die Sensitivität gibt den prozentualen Anteil der nicht anthelminthikaresistenten Fälle an, welche durch den FECRT korrekt als empfindlich diagnostiziert wurden.

Die zwei auch beim Pferd verwendbaren FECRT-Berechnungsweisen zeigten eine Sensitivität von 95,5% und eine Spezifität von 100%. Eine Formel der beiden FECRT-Berechnungen lautet: $FECR = 100 \times (1 - [T2/T1])$, wobei T1 der Mittelwert der Eizahl einer Gruppe von Tieren vor Entwurmung und T2 die mittlere Eizahl einer Gruppe von Tieren nach Entwurmung betrifft. Die zweite Formel lautet $FECR = 100 \times (1 - [T2/C1])$. Hier wird zusätzlich eine Kontrollgruppe (C1) in die Berechnung einbezogen. T2 repräsentiert hier ebenfalls den Mittelwert der Eizahl einer Gruppe von Tieren nach Entwurmung und C1 ist die mittlere Eizahl einer unbehandelten Kontrollgruppe.

Bei Pferden wird, aufgrund der niedrigen Anzahl zu untersuchender Individuen, der im Vergleich zu kleinen Wiederkäuern niedrigen Wurmeizahlen pro Gramm Kot und der hohen Variabilität dieser Zahlen, der folgende FECRT verwendet: $FECR = 100 \times (1 - [T2/T1])$. Hierfür wird die Eizahl vor und nach Entwurmung von den zu untersuchenden Pferden ohne die Verwendung einer Kontrollgruppe herangezogen (Denwood et al. 2010). Entsprechend von der World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (WAAVP) veröffentlichten Empfehlungen ist von einer Resistenz der Pferdenematoden auszugehen wenn die Eizahlreduktion unter 90% liegt (Coles et al. 1992).

Larven-Schlupf-Hemmtest (LSHT; engl.: Egg Hatch Test)

Ein weiteres Testverfahren für die Detektion einer Benzimidazolresistenz ist der Egg Hatch Test (EHT), (Samson-Himmelstjerna et al. 2009). Dieser Test ist für Parasiten der Wiederkäuer standardisiert worden. Er zeigt bei Pferden in der Detektion von Benzimidazolresistenzen der kleinen Strongyliden eine nur geringe Genauigkeit und ist aus diesem Grund lediglich eingeschränkt nutzbar (Craven et al. 1999, Wirtherle et al. 2004, Samson-Himmelstjerna et al. 2002a).

DrenchRite®

Der derzeit einzige kommerziell erhältliche in-vitro-Test ist der DrenchRite® (Mikrobiologie Rastertechnologien, Sydney, Australien). Mit Hilfe dieses Larvenentwicklungshemmtests ist

eine Detektion von Resistenzen gegen Benzimidazole, Pyrantel und makrozyklische Laktone möglich. Jedoch zeigten zwei Studien eine hohe intra- und inter-Test-Variabilität, welche nicht durch den Phänotyp der getesteten kleinen Strongylidenpopulationen zu erklären war (Lind et al. 2005, Tandon und Kaplan 2004). Auch dieser Test wurde für die Anwendung bei Wiederkäuerwürmern entwickelt. Aufgrund fehlender Informationen zu Resistenzgrenzwerten, sowie der hohen Speziesvariabilität wird dieser Test gegenwärtig als nicht geeignet für die Resistenzdetektion bei Pferdewürmern betrachtet (Lind et al. 2005).

Larven-Migrations-Inhibitionstest (LMIT; engl.: Larval Migration Inhibition Test, LMIT)

Ein weiteres In vitro-Verfahren basiert auf der Untersuchung der Empfindlichkeit, der aus den Wurmeiern per In vitro-Kultivierung gewonnenen Larven, hinsichtlich der Beeinträchtigung ihrer Beweglichkeit durch verschiedene Anthelminthikakonzentrationen. Resistenzen gegen Ivermectin bei den kleinen Strongyliden der Pferde wurden mit dem Larven-Migrations-Inhibitionstest untersucht und wiesen auf eine Zweckdienlichkeit mit gewissen Einschränkungen hin. So waren die Ergebnisse weniger eindeutig wenn die Parasiten nur eine Verkürzung der ERP aufwiesen als einen abweichenden FECRT (< 95%). Verschiedene Stämme innerhalb einer Nematodenart als auch gleiche Stämme einer Nematodenart in unterschiedlichen Individuen einer Spezies können das Resultat beeinflussen. Auch die Zeit der Aufbewahrung der Proben bis zur Analyse und der Zeitraum der letzten Behandlung mit Ivermectin beeinflusste die Migration der Larven (McArthur et al. 2015).

PCR-Assay

Der anfänglich entwickelte Allel-spezifische PCR-Assay wurde für die Erfassung eines genetischen Polymorphismus im Codon 200 des β -Tubulin Isotyp 1-Gen entwickelt. Da diese Variation nicht alleine für eine Resistenzbildung gegen die Benzimidazole verantwortlich ist (Samson-Himmelstjerna et al. 2002b, Pape et al. 2003, Lake et al. 2009) wurde ein zusätzlicher Assay hinsichtlich einer Mutation im Codon 167 im β -Tubulin Isotyp 1-Gen entwickelt (Drogemüller et al. 2004). Des Weiteren konnte bei einer vorliegenden Benzimidazolresistenz dargelegt werden, dass oft entweder das Codon 200 oder das Codon 167 des β -Tubulin Isotyp 1-Gen und nie beide homozygot mit den Benzimidazolresistenz assoziierten Mutationen betroffen waren (Hodgkinson et al. 2008). Es wurde ebenfalls dargelegt, dass Mutationen die zu einer Resistenzentwicklung innerhalb einer Anthelminthikaklasse (Benzimidazole) führen, wie untersucht bei Fenbendazol und Oxybendazol, eventuell auf verschiedenen loci (Codon 200 und 167) innerhalb eines Genes liegen könnten (Hodgkinson et al. 2008).

Strategien zur Senkung der Anthelminthika Resistenzen

Anthelminthikumgabe ausschließlich einer Wirkstoffklasse

In der Vergangenheit wurde als Vorgehen für ein Management der Anthelminthikaresistenzsituation erwogen, ein

bestimmtes Anthelminthikum bis zur Resistenzbildung zu nutzen und anschließend auf ein neues, wirksames Anthelminthikum umzusteigen (Le Jambre et al. 1977 und 1978). Ein derartiges Vorgehen ist aus verschiedenen Gründen jedoch nicht sinnvoll, denn es erlaubt z.B. nicht die Verwendung der jeweils hinsichtlich Wirkspektrum und -qualität für den jeweiligen Behandlungszeitpunkt am besten geeigneten Wirkstoffklasse. Daher sollte eine Strategie verfolgt werden, bei der die Wirksamkeit der zur Verfügung stehenden Wirkstoffklassen grundsätzlich so lange wie möglich erhalten bleibt. In den 1980er-Jahren wurde letztmalig eine neue nematozide Wirkstoffklasse bei Pferden zugelassen. Gegenwärtig ist nicht absehbar wann eine neue chemische Klasse für die nematozide Anwendung beim Pferd erhältlich sein wird. Für Schafe wurde vor einigen Jahren (2010) mit dem Wirkstoff Monepantel in Deutschland eine neue Substanz zugelassen (Emmerich 2011). Monepantel ist ein Anthelminthikum aus der Klasse der Amino-Acetonitril-derivate. Allerdings ist bisher unklar ob dieser Wirkstoff für die Anwendung beim Pferd zur Verfügung stehen wird. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang auch, dass bereits mehrere Berichte über Resistenzen bei den Nematoden der Schafe vorliegen (Anonym 2014, van den Brom et al. 2015).

Strategische Intervall Behandlung

Ein weiteres in Studien getestetes Verfahren zur Verzögerung der Resistenzentwicklung ist der jährliche Wechsel oder die Kombination der Anthelminthika (Gettinby et al. 1989, Barnes und Dobson 1990, Dobson et al. 1996, Drudge und Lyons 1966). Gleichbedeutend sind das Management der Tiere und der Zeitpunkt der Entwurmung. Risikofaktoren die im Rahmen des Management eine Rolle spielen sind seltene Entwurmung, unregelmäßige Säuberungen der Ställe, erhöhter Anteil junger Pferde und Anthelminthikagaben ohne die Berücksichtigung von Gewicht und Größe (Hinney et al. 2011). Eine kombinierte Anwendung zweier Anthelminthika, die jeweils ein ähnliches Wirkspektrum jedoch unterschiedliche Wirkmechanismen besitzen, hat sich als eine mögliche Strategie zur Verzögerung einer Resistenzentwicklung herausgestellt. Dies beruht zum einen auf einer Reduktion resistenter Parasiten mit nur einem Resistenzmechanismus (einfache Resistenz gegen einen Wirkstoff bzw. Resistenz gegen eine Klasse (BZ/ML/PY)) und zum anderen auf einer nachweislichen herabgesetzten Fitness (verringerte Fruchtbarkeit, Virulenz usw.) multiresistenter Parasiten, was ihr Überleben in der Umwelt erschwert und es somit zu einer größeren Durchmischung mit dem Refugium aus Anthelminthika-sensiblen Parasiten kommt (Leathwick 2013). Gleichermaßen konnte in der antimikrobiellen Therapie gezeigt werden, dass eine Kombination zweier Antibiotika die Resistenzentwicklung hinauszögern kann (Fines et al. 2001).

Sinnvoll ist es im Rahmen der strategischen Intervall Behandlung den gesamten Bestand gleichzeitig zu entwurmen und dabei jedem Tier entsprechend der zu diesem Zeitpunkt zu erwartenden Parasiten den gleichen Wirkstoff verabreicht. Bei der Durchführung einer bestandssynchronen Entwurmung zeigten die Pferde signifikant weniger Infektionen mit Magen-Darm-Strongyliden im Vergleich zu Beständen in denen es dem jeweiligen Besitzern selbst überlassen war den Zeitpunkt als auch die Wahl des Wirkstoffes zu bestimmen

(Ertelt et al. 2015). Sinnvoll und im Interesse des Pferdes sollte es sein, dass der gesamte Stall von einem Tierarzt betreut und dass ein und dieselbe Strategie bei allen Pferden im Bestand verfolgt wird.

Wurmrefugium

Ein Risiko der strategischen Intervall Behandlung ist die Dezimierung des Refugiums (van Wyk 2001). Der Begriff Refugium beschreibt eine Subpopulation von Parasiten die keinen Kontakt zum Anthelminthikum während einer anthelminthischen Therapie haben. Das betrifft präparasitäre Stadien in der Umwelt, Parasiten von unbehandelten Pferden in einem entwurmen Bestand und Parasitenstadien im Pferd die vom Anthelminthikum aufgrund physikalischer, physiologischer oder pharmakokinetischer Faktoren unbeschadet bleiben. Das Refugium repräsentiert somit ein Reservoir aus nicht selektierten Genomen, einschließlich der Allele die zu einer anthelminthischen Empfänglichkeit beitragen. Je größer der relative Anteil der Parasiten in einem Refugium ist, umso weniger wirken sich Anthelminthikabehandlungen hinsichtlich der Selektion einer Anthelminthikaresistenz in einer Parasitenpopulation aus. Eine hochfrequente und intensive Behandlung bewirkt durch die wiederholte Elimination der in den Wirten nach Reinfektion entstehenden Adultenpopulation, dass das Refugium reduziert wird, was wiederum zu einer rapide Selektion in Richtung resistenter Allele in der Wurmpopulation führen kann (Martin et al. 1981, Waghorn et al. 2008, Leathwick et al. 2012).

Refugium *Cyathostominae*

Die Bekämpfung der kleinen Strongyliden gestaltete sich aufgrund des Entwicklungszyklus der Parasiten in der Darmmucosa und Submucosa schwieriger (Matthews 2008). Nur das makrozyklische Laktone Moxidectin weist bei einmaliger Gabe und das Benzimidazol Fenbendazol über 5 Tage (soweit keine Resistenzen vorliegen) eine ausreichende Effektivität gegen die enzystierten Larven in der Darmschleimhaut auf (Bairden et al. 2006, Reinemeyer et al. 2003, Xiao et al. 1994, Reinemeyer et al. 2015). Es wurde spekuliert, dass bei den kleinen Strongyliden, die eingekapselten und dabei von der Wirkung einer Ivermectinbehandlung nicht erfassten Larven (Refugium) in der Darmschleimhaut, zu einer Verzögerung oder Vermeidung der Entwicklung einer Ivermectinresistenz beitragen (Kaplan 2002, Matthews 2008).

Refugium *Parascaris equorum/univalens*

Die Resistenz der Spulwürmer gegen Ivermectin ist weit verbreitet (Boersema et al. 2002, Hearn et al. 2003, Schougaard und Nielsen 2007, Veronesi et al. 2010, Nareaho et al. 2011, Laugier et al. 2012, Samson-Himmelskjær et al. 2007). Ivermectin wirkt beim Pferde sowohl gegen die migrierenden Larven als auch gegen die intestinalen Stadien, wodurch das Refugium im Wirt eliminiert wird (Reinemeyer 2012). Jedoch ist zu bedenken, dass die Weibchen der Spulwürmer sehr fruchtbar sind und eine Vielzahl von Eiern (z.T. mehrere 100.000/Tag) ausscheiden und die sich in den Eiern in der Umwelt entwickelnden Larven somit ein großes Refu-

gium darstellen. Ob die verschiedenen Refugien unterschiedliche Relevanz haben bleibt jedoch bisher spekulativ.

Wurmrefugium erhalten

Aus diesen Erkenntnissen entwickelte sich der Gedanke einige Tiere im Bestand unbehandelt zu lassen, um das Refugium zu erhalten und somit eine Resistenzentwicklung zu verlangsamen. *Leathwick et al.* (2006a und b) und *Waghorn et al.* (2008) führten Versuche bei Schafen durch und schlussfolgerten, dass ein unbehandelter Anteil von 4% der Tiere im Bestand, das Risiko einer Selektion hin zu resistenten Nematoden deutlich verringert, ohne dabei die Parasitenkontrolle zu beeinträchtigen. Aus diesem Grundgedanken einen gewissen Anteil der Tier unbehandelt zu lassen entwickelte sich das Konzept der selektiven Entwurmung.

Selektive Entwurmung

Das Prinzip der selektiven Entwurmung ist die Überwachung der Wurmeiausscheidung aller Tiere im Bestand mittels quantitative Kotuntersuchung (z.B. McMaster-Verfahren) und die anschließende selektive Entwurmung der Tiere bei denen ein bestimmter Wurmeizahl-Schwellenwert überschritten wird (*Malan et al.* 2001, *Burke et al.* 2007). Entwickelt wurde dieses Konzept in Bezug auf Infektionen der Wiederkäuer mit Trichostrongyliden. In Schafmodellen funktioniert die selektive Entwurmung im Falle eines Befalls mit *Haemonchus contortus* sehr gut, da die ausgeschiedene Eizahl direkt mit der Wurmbürde korreliert (*Kaplan et al.* 2004a). Bei Pferden wurde dieses Konzept für die Kontrolle von Infektionen mit den kleinen Strongyliden empfohlen und ein Schwellenwert von z.B. 200 Strongylideneiern/g Kot festgelegt (*Kaplan et al.* 2010, *Nielsen et al.* 2006 und 2013a). Studien konnten darlegen, dass die Frequenz der anthelminthischen Behandlung mit der Durchführung der selektiven Entwurmung reduziert werden konnten (*Becher et al.* 2010, *Hertzberg et al.* 2014). Aber auch dieses Konzept hat seine Schwächen. Nachteile dieses Verfahrens beim Pferd sind die eingeschränkte Reproduzierbarkeit der Eizahlbestimmung im Kot (v.a. im Bereich der als Grenzwert verwendeten Eiausscheidungszahl von 200 EgG) und die mangelnde Korrelation zur Wurmbürde (*Chapman et al.* 2003, *Nielsen et al.* 2010). Die mangelnde Korrelation zur Wurmbürde wurde bei jüngeren Pferden beobachtet (*Nielsen et al.* 2010). Bei adulten Pferden fehlen entsprechende Untersuchungen. Jedoch zeigte ein kürzlich dokumentierter Fall der Autoren, dass auch bei mittelalten Pferden (10jähriger Haflingerwallach) ein hoher Wurmbefall, mit einhergehender Wandverdickung des Dickdarms und Kolik, vorliegen kann ohne das ein Strongylidenei im Kot nachweisbar ist (*Ertelt et al.* 2012).

Grundsätzlich ist die selektive Entwurmung lediglich bei adulten Pferden (5-jährig und älter) anzuwenden, da Fohlen und Jungpferde noch nicht über eine ausreichend ausgeprägte Infektionsimmunität verfügen, um die Infektion der kleinen Strongyliden zu kontrollieren (*Nielsen et al.* 2014b, *Samson-Himmelstjerna et al.* 2011). Des Weiteren ist die Auswirkung und Kontrolle anderer Nematoden, als die der kleinen Strongyliden, wie Spülwürmer, große Strongyliden und Bandwürmer nur unzureichend geklärt. Eine vergleichsweise erhöhte Prävalenz von großen Strongyliden, im Zusammenhang mit der

Anwendung des Prinzips der selektiven Entwurmung, zeigte sich bei Felduntersuchungen in Dänemark, wo eine individuelle Befunderhebung vor anthelminthischer Behandlung seit einigen Jahren vorgeschrieben ist (*Nielsen et al.* 2006, 2012a, 2012b). Pferde auf Betrieben dieangaben grundsätzlich nach den Prinzipien der selektiven Entwurmung vorzugehen, zeigten eine Pferde- resp. Stallprävalenz der großen Strongyliden von 15,4% resp. 83,3%, im Vergleich zu 7,7% resp. 38,9% bei Pferden resp. Ställen die nach dem Prinzip der strategischen Intervallbehandlung entwurmt wurden (*Nielsen et al.* 2012b).

Strategische Intervall-Behandlung versus selektive Entwurmung

Wie oben beschrieben, reduziert nach Untersuchungen zur Anthelminthikaresistenzentwicklung bei Trichostrongyliden der Schafe, die Anwendung des Prinzips der selektiven Entwurmung die Entwicklung einer anthelminthischen Resistenz. Beim Pferd wurde gezeigt, dass die Anwendung der selektiven Entwurmung den Einsatz der Anthelminthika reduziert hat (*Nielsen et al.* 2006 und 2014b). Es kann angenommen werden, dass hierdurch der Erhalt eines möglichst großen Refugiums erreicht wird und dies möglicherweise zur Verringerung der Resistenzbildung beiträgt. Da wie oben erläutert diese Vorgehensweise lediglich bei erwachsenen, d.h. mindestens fünfjährigen Pferden angewendet werden darf, ist der tatsächliche Effekt dieser Maßnahme auf die Resistenzselektionsituation im Pferdebestand bisher ungeklärt. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass beim Pferd die Gesundheit des Einzeltiers das Primat der tiermedizinischen Maßnahmen darstellt, während bei Nutztieren teilweise der Herdengesundheit größere Bedeutung zukommt. Da Pferde im Rahmen einer selektiven Entwurmung oft über längere Zeit nicht entwurmt werden (> 6 Monate), können bei diesen Tieren z.B. Infektionen mit großen Strongyliden ablaufen. Durch die Wanderung der Larven des *Strongylus vulgaris* in den Blutgefäßen kommt es zum Auftreten von Entzündungen der Arterienwände (verminöse Arteriitis) und zu Thrombembolien. Daraus resultierende Verschlüsse von Gefäßen führen zur Minderperfusion und Ischämien bis hin zu Nekrosen der betreffenden Darmabschnitte und damit zu lebensbedrohlichen Koliken. Es existiert das Argument, dass dieses Risiko aufgrund der geringen Prävalenz der großen Strongyliden (*Schneider et al.* 2014) zu vernachlässigen sei. Jedoch zeigte eine Untersuchung in Dänemark aus dem Jahr 2012 eine hohe Prävalenz (bis zu 83.3%) der großen Strongyliden in Pferdebeständen die grundsätzlich bestimmte Formen der selektiven Entwurmung praktizieren (*Nielsen et al.* 2012b). Zudem zeigten noch nicht publizierte Daten der Autoren, dass die großen Strongyliden auch in Deutschland in einer höheren Prävalenz auftreten als bisher angenommen. So ergaben Untersuchungen der Autoren, im Zeitraum zwischen 2012 bis 2014, dass sich in immerhin 4% (7/177) der untersuchten Larvenkulturen, DNA der großen Strongyliden befand.

Zuchtselektion

Bei den Wiederkäuern (Schafen) wird eine züchterische Selektion auf besonders parasitenresistente Tiere in Betracht gezogen. Für die züchterische Selektion beim Schaf hat sich das IgA als ein möglicher Indikator herausgestellt, da ein direkter

positiver Zusammenhang zur Parasitenresistenz besteht (De Cisneros et al. 2014). Die züchterische Selektion beim Pferd auf eine höhere Parasitenresistenz ist derzeit nicht untersucht. Des Weiteren ist die genetische Veranlagung zur Ausbildung einer besonders starken Immunität gegen Strongyliden bei einem Teil der Pferde mit einer Hypersensitivität der Atemwege gekoppelt (Neuhaus et al. 2010).

Impfung

Bei Wiederkäuern wurden bereits Vakzinen zur Bekämpfung gastrointestinaler Nematoden entwickelt (Smith et al. 2000, 2001a und b, Le Jambre et al. 2008, Bassetto et al. 2014). Jedoch sind die Vakzinierungen in einer hohen Frequenz (zu Beginn alle 3 Wochen) durchzuführen. Der Aufbau einer vollständigen, protektiven Immunität gegen alle Endoparasiten erscheint beim Pferd nicht möglich. Chancen bestehen hier nur beim Spulwurm und in einem gewissen Maße bei den Strongyliden (Klei und Chapman 1999). Eine Studie von Andersen und Mitarbeitern (2014) konnte ebenfalls eine Aktivierung des angeborenen Immunsystems bei einer Infektion mit kleinen und großen Strongyliden nachweisen, obwohl auch hier die Immunantwort reduzierter und ohne einen Anstieg des akuten Phase Proteins Serum Amyloid A (SAA), wie es normalerweise bei Pferden mit Infektionen zu erwarten wäre, ausfiel (Andersen et al. 2014). Auch nach einer Therapie mit einem Anthelminthikum gegen kleine Strongyliden konnten nur geringe Unterschiede in der Entzündungsantwort beobachtet werden (Nielsen et al. 2013b). Dies wird auf immunmodulierende Eigenschaften der Parasiten über eine IL10-Antwort zurückgeführt (McKay 2009). Es wurden bestimmte Antigene der kleinen Strongyliden mittels Fast Protein Liquid Chromatography isoliert und für immunologische Untersuchungen verwendet. Dabei wurden drei Proteinkomplexe (51, 29 und 15 kDa) aus exkretorischen/sekretorischen

Antigenen aus der Larve 3 isoliert und in einem ELISA mit IgG(T)-Antikörpern aus Serum von natürlich infizierten Fohlen inkubiert (Paz-Silva et al. 2011). Immunglobuline der Klasse G(T), aus dem Serum von natürlich infizierten Fohlen, waren in der Lage diese Antigene zu binden. Die identifizierten Antigene dienten in dieser Studie dem Nachweis des Vorliegens von dritten Larvenstadien der kleinen Strongyliden mittels ELISA. Jedoch wäre auch denkbar, dass diese Antigene für die Entwicklung von Impfstoffen in Frage kämen. Falls es überhaupt jemals gelingen sollte einen kommerziellen Impfstoff zum Schutz vor Wurminfektionen beim Pferd zu entwickeln, wird bis dahin sicherlich noch einige Zeit vergehen. Sollte die Entwicklung eines Impfstoffes möglich sein, wird dieser vermutlich in erster Linie gegen derartige Nematoden wirksam sein, bei denen der Aufbau einer natürlichen Immunität möglich ist (Strongyloides westeri, Spulwurm und Strongyliden). Dies würde aber bedeuten, dass eine anthelminthische Therapie gegen andere Magen-Darm-Parasiten (z.B. Magendasseln, Bandwürmer, Pfiemenschwänze) weiterhin zusätzlich erforderlich wäre.

Es ist davon auszugehen, dass eine absolute Wurmfreiheit in der Praxis niemals erreichbar und im Sinne der Entwicklung einer Infektionsimmunität auch nicht erwünscht ist. Darüber hinaus ist festzuhalten, dass es derzeit kein universelles Behandlungsschema geben kann, welches für sämtliche Altersgruppen, Haltungs- und Nutzungsformen gleich sinnvoll ist. Die Empfehlungen der Autoren zur Wurmkontrolle beim erwachsenen Pferd richten sich auf eine gezielte und mittels regelmäßiger Monitoringmaßnahmen begleitende strategische Entwurmung mit der Prämisse der Aufrechterhaltung der Pferdegesundheit des Einzeltieres (Samson-Himmelstjerna et al. 2011). Gleichzeitig sollte durch die Vermeidung hochfrequenter Anthelminthikagaben bei Fohlen und Jungtieren verhindert werden, dass ein maßgeblicher Selektionsdruck hin zur Anthelminthikaresistenz bei den auf dem jeweiligen Bestand vorhandenen Helminthenarten entsteht (Tabellen 1-4) (Samson-Him-

Tab. 1. Empfehlungen zur Wurmbekämpfung für **Zuchtstuten** unter Berücksichtigung von Indikation sowie Untersuchungsbefund (Monitoring)

Behandlungszeitpunkt	Hauptindikation	Wirkstoff(gruppe)	Behandlung	Bemerkung
1-2 Tage nach Abfohlung	Verhinderung der Übertragung von <i>Strongyloides westeri</i> auf Fohlen	ML	Jede Zuchtstute im Bestand jedoch nur wenn Befall im Bestand bei Monitoring nachgewiesen (s. Bemerkung)	
1-2 Monate nach Weideanstrieb (Juni/Juli)	Strongyliden	ML	Jede Zuchtstute im Bestand	Monitoring durch Untersuchung von Kotproben (ggf. bis zu 5 Tiere/Sammelkotprobe), falls positiv ggf. EZRT
Juli/August	Strongyliden	PYR/BZ (AR-Status im Bestand berücksichtigen)	Jede Zuchtstute im Bestand, jedoch nur wenn Befall im Bestand bei Monitoring nachgewiesen (s. Bemerkung)	Monitoring durch Untersuchung von Kotproben (ggf. bis zu 5 Tiere/Sammelkotprobe*), falls positiv ggf. EZRT
November/Dezember	Strongyliden, ggf. <i>Gasterophilus</i> -Larven, Bandwürmer	ML, + ggf. PZQ	Jede Zuchtstute im Bestand, PZQ nur wenn Befall mit Bandwürmern im Bestand nachgewiesen wurde	
Februar/März	Strongyliden	BZ/PYR (AR-Status im Bestand berücksichtigen)	Jede Zuchtstute im Bestand, jedoch nur wenn Befall im Bestand bei Monitoring nachgewiesen (s. Bemerkung)	Monitoring durch Untersuchung von Kotproben (ggf. bis zu 5 Tiere/Sammelkotprobe), falls positiv ggf. EZRT

Abkürzungen: AR = Anthelminthika-Resistenz, BZ = Benzimidazole, EZRT = Eizahlreduktionstest, IVM = Ivermectin, ML = Makrozyklische Laktone, PZQ = Praziquantel, PYR = Pyrantel

melstjerna et al. 2011). Unter Monitoring ist vor allem die regelmäßig durchgeführte Kotprobenuntersuchung zu verstehen. Grundsätzlich ist immer die Untersuchung des einzelnen Tieres vorzuziehen, da hierdurch die aussagekräftigsten Ergebnisse erzielt werden. Wie Untersuchungen holländischer Parasitologen gezeigt haben, lassen sich durch die koproskopische Untersuchung von Sammelkotproben von jeweils bis zu 10 Tieren einer Altersgruppe aussagekräftige Befunde erheben (Eysker et al. 2008). Zudem sollten weitere Aspekte des Bestands- und Weidemanagements mit dem Ziel der Reduzierung der Umweltkontamination und Resistenzvermeidung beachtet werden. Hierzu zählt z.B., dass Neuzugänge grundsätzlich zunächst isoliert gehalten werden sollen, entwurmt und erst dann in den Bestand aufgenommen werden wenn der Ent-

wurmungserfolg mittels einer Kotprobenuntersuchung attestiert wurde (Samson-Himmelstjerna et al. 2011). Begleitend sollten bei Pferden einmal jährlich 1–2 Wochen nach einer Behandlung der FECRT durchgeführt werden. Weiterhin sollte die Mistdüngung von Weiden vermieden werden, die Paddocks regelmäßig abgeäpelt werden und eine regelmäßige Reinigung und Desinfektion der Pferdboxen durchgeführt werden. Auch das Pflügen der Koppel mit anschließender Neuansaat führt bei den Strongyloiden und Spülwürmern zu einer Reduktion des Infektionsrisikos (Samson-Himmelstjerna et al. 2011). Allerdings sollte man beachten, dass die Larven der Strongyloiden in der Lage sind aus einer Tiefe von 30 cm zurück zur Oberfläche zu wandern und die Eier der Spülwürmer bis zu einem Jahr oder mehr im Boden überleben können (Nielsen 2014c).

Tab. 2 Empfehlungen zur Wurmbekämpfung für **Fohlen** unter Berücksichtigung von Indikation sowie Untersuchungsbefund (Monitoring)

Behandlungszeitpunkt	Indikation	Wirkstoff(gruppe)	Behandlung	Bemerkung
Alter 4 Wochen* (ca. April/Mai)	<i>Strongyloides westeri</i>	BZ/IVM	Alle Tiere d. Altersgruppe, jedoch nur wenn Befall im Bestand bei Monitoring nachgewiesen (s. Bemerkung)	Monitoring durch Untersuchung von Kotproben im Alter von 3 Wochen
Alter 2 Monate (ca. Mai/Juni)	<i>P. equorum</i> , Strongyloiden	ML/BZ/PYR (AR-Status im Bestand berücksichtigen)	Alle Tiere d. Altersgruppe	Monitoring durch Untersuchung von Kotproben (ggf. bis zu 5 Tiere/Sammelkotprobe), falls positiv ggf. EZRT
Alter 5 Monate (ca. August/ September)	<i>P. equorum</i> , Strongyloiden, ggf. <i>Gasterophilus</i> -Larven, Bandwürmer	ML + ggf. PZQ	Alle Tiere d. Altersgruppe, PZQ nur wenn Befall mit Bandwürmer im Bestand nachgewiesen wurde	Monitoring durch Untersuchung von Kotproben (ggf. bis zu 5 Tiere/Sammelkotprobe), falls positiv ggf. EZRT
Alter 8 Monate (ca. November, Dezember)	<i>P. equorum</i> , Strongyloiden, ggf. <i>Gasterophilus</i> -Larven, Bandwürmer	ML + ggf. PZQ	Alle Tiere d. Altersgruppe, PZQ nur wenn Befall mit Bandwürmer im Bestand nachgewiesen wurde	Monitoring durch Untersuchung von Kotproben (ggf. bis zu 5 Tiere/Sammelkotprobe), falls positiv ggf. EZRT
Alter 11-12 Monate (ca. Februar, März)	<i>P. equorum</i> , kl. Strongyloiden	BZ/PYR/ML (AR-Status beachten)	Alle Tiere d. Altersgruppe, jedoch nur wenn Befall im Bestand bei Monitoring nachgewiesen (s. Bemerkung)	Monitoring durch Untersuchung von Kotproben (ggf. bis zu 5 Tiere/Sammelkotprobe), falls positiv ggf. EZRT

*Voraussetzung: Behandlung der Stute 1-2 Tage nach Abfohlung (s. Tab. 1A) mit ML um Strongyloides-Infektionen bei Fohlen möglichst zu unterdrücken.

Abkürzungen: AR = Anthelminthika-Resistenz, BZ = Benzimidazole, EZRT = Eizahlreduktionstest, IVM = Ivermectin, ML = Makrozyklische Laktone, PZQ = Praziquantel, PYR = Pyrantel

Tab. 3 Empfehlungen zur Wurmbekämpfung für **Jährlinge und Jungpferde** (bis einschl. 4 Jahre) unter Berücksichtigung von Indikation sowie Untersuchungsbefund (Monitoring)

Behandlungszeitpunkt	Indikation	Wirkstoff(gruppe)	Behandlung	Bemerkung
1-2 Monate nach Weideaustrieb (Juni/Juli)	Strongyloiden, <i>P. equorum</i>	ML	Alle Tiere d. Altersgruppe	
4-5 Monate nach Weideaustrieb (August/September)	Strongyloiden, <i>P. equorum</i>	BZ/PYR (AR-Status im Bestand berücksichtigen)	Alle Tiere d. Altersgruppe.	Monitoring durch Untersuchung von Kotproben (ggf. bis zu 5 Tiere/ Sammelkotprobe), falls positiv ggf. EZRT
Bei Aufstallung (November/Dezember)	Strongyloiden, <i>P. equorum</i> , ggf. <i>Gasterophilus</i> - Larven, Bandwürmer	ML + ggf. PZQ	Alle Tiere d. Altersgruppe, PZQ nur wenn Befall mit Bandwürmer im Bestand nachgewiesen wurde	Monitoring durch Untersuchung von Kotproben (ggf. bis zu 5 Tiere/ Sammelkotprobe), falls positiv ggf. EZRT
Februar/März	Strongyloiden, <i>P. equorum</i>	BZ/PYR (AR-Status im Bestand berücksichtigen)	Alle Tiere d. Altersgruppe, jedoch nur wenn Befall im Bestand bei Monitoring nachgewiesen (s. Bemerkung)	Monitoring durch Untersuchung von Kotproben (ggf. bis zu 5 Tiere/ Sammelkotprobe), falls positiv ggf. EZRT

Abkürzungen: AR = Anthelminthika-Resistenz, BZ = Benzimidazole, EZRT = Eizahlreduktionstest, IVM = Ivermectin, ML = Makrozyklische Laktone, PZQ = Praziquantel, PYR = Pyrantel

Tab. 4 Empfehlungen zur Wurmbekämpfung für 5-Jährige und ältere Pferde mit Weidegang unter Berücksichtigung von Indikation sowie Untersuchungsbefund (Monitoring)

Behandlungszeitpunkt	Indikation	Wirkstoff(gruppe)	Behandlung	Bemerkung
1-2 Monate nach Weideantrieb (Juni/Juli)	Strongyliden	ML	Alle Tiere d. Altersgruppe	Monitoring durch Untersuchung von Kotproben (ggf. bis zu 5 Tiere/ Sammelkotprobe), falls positiv ggf. EZRT
August/September	Strongyliden	BZ/PYR (AR-Status im Bestand berücksichtigen)	Alle Tiere d. Altersgruppe, jedoch nur wenn Befall im Bestand bei Monitoring nachgewiesen (s. Bemerkung)	Monitoring durch Untersuchung von Kotproben (ggf. bis zu 5 Tier/ Sammelkotprobe), falls positiv ggf. EZRT
November/Dezember	Strongyliden, ggf. Gasterophilus-Larven, Bandwürmer	ML + ggf. PZQ	Alle Tiere d. Altersgruppe, PZQ nur wenn Befall mit Bandwürmern im Bestand nachgewiesen wurde	Monitoring durch Untersuchung von Kotproben (ggf. bis zu 5 Tiere/ Sammelkotprobe), falls positiv ggf. EZRT
Februar/März	Strongyliden	BZ/PYR (AR-Status im Bestand berücksichtigen)	Alle Tiere d. Altersgruppe, jedoch nur wenn Befall im Bestand bei Monitoring nachgewiesen (s. Bemerkung)	Monitoring durch Untersuchung von Kotproben (ggf. bis zu 5 Tiere/ Sammelkotprobe), falls positiv ggf. EZRT

Abkürzungen: AR = Anthelminthika-Resistenz, BZ = Benzimidazole, EZRT = Eizahlreduktionstest, IVM = Ivermectin, ML = Makrozyklische Laktone, PZQ = Praziquantel, PYR = Pyrantel

Zusammenfassung

Zusammenfassend sind Forschungen im Bereich der Resistenzbildungen der Nematoden bei Wiederkäuern und entsprechende Strategien zur Prävention, denen bei Equiden weit voraus und eine einfache Übertragung der Ergebnisse ist nicht sinnvoll. Keine der bisher angewandten und erforschten Strategien ist nachweislich in der Lage eine Resistenzbildung der Nematoden beim Pferd sicher zu unterbinden oder eine Behebung der bestehenden Resistenzen zu bewirken. Es ist zu befürchten, dass der Prozess der Resistenzentwicklung derzeit nur verlangsamt werden kann. Hierbei ist vor allem ein bedachter, sparsamer Einsatz von Anthelminthika sowie ein entsprechendes, die Behandlungsnotwendigkeit reduzierendes und den Behandlungserfolg optimierendes Management von Bedeutung. Priorität hat beim Pferd jedoch auch weiterhin die Gesunderhaltung bzw. die Vermeidung von durch Wurminfektionen hervorgerufenen Krankheitserscheinungen beim Einzeltier.

Literatur

- Anonym [No authors listed] (2014) Monepantel resistance reported on Dutch sheep farms. *Vet. Rec.* 175, 418
- Andersen U. V., Reinemeyer C. R., Toft N., Olsen S. N., Jacobsen S., Nielsen M. K. (2014) Physiologic and systemic acute phase inflammatory responses in young horses repeatedly infected with cyathostomins and *Strongylus vulgaris*. *Vet. Parasitol.* 201, 67-74
- Bairden K., Davies H. S., Gibson N. R., Hood A. J. O., Parker L. D. (2006) Efficacy of moxidectin 2% oral gel against cyathostomins, particularly third-stage inhibited larvae, in horses. *Vet. Rec.* 158, 766-768
- Barnes E. H., Dobson R. J. (1990) Population dynamics of *Trichostrongylus colubriformis* in sheep: computer model to simulate grazing systems and the evolution of anthelmintic resistance. *Int. J. Parasitol.* 20, 823-831
- Bassetto C. C., Silva M. R. L., Newlands G. F. J., Smith W. D., Ratti Júnior J., Martins C. L., Amarante A. F. T. (2014) Vaccination of grazing calves with antigens from the intestinal membranes of *Haemonchus contortus*: effects against natural challenge with *Haemonchus placei* and *Haemonchus similis*. *Int. J. Parasitol.* 44, 697-702

- Becher A. M., Mahling M., Nielsen M. K., Pfister K. (2010) Selective anthelmintic therapy of horses in the federal states of Bavaria (Germany) and Salzburg (Austria): an investigation into strongyle egg shedding consistency. *Vet Parasitol.* 171, 116-122
- Beech R. N., Prichard R. K., Scott M. E. (1994) Genetic variability of the beta-tubulin genes in benzimidazole-susceptible and -resistant strains of *Haemonchus contortus*. *Genetics* 138, 103-110
- Blackhall W. J., Liu H. Y., Xu M., Prichard R. K., Beech R. N. (1998) Selection at a P-glycoprotein gene in ivermectin- and moxidectin selected strains of *Haemonchus contortus*. *Mol. Biochem. Parasitol.* 95, 193-201
- Boersema J. H., Eysker M., Nas J. W. (2002) Apparent resistance of *Parascaris equorum* to macrocyclic lactones. *Vet. Rec.* 150, 279-281
- Burke J. M., Kaplan R. M., Miller J. E., Terrill T. H., Getz W. R., Valencia M. S., Williams E., Williamson M. J., Vatta L. H. (2007) Accuracy of the FAMACHA system for on-farm use by sheep and goat producers in the southeastern United States. *Vet. Parasitol.* 147, 89-95
- Chapman M. R., French D. D., Klei T. R. (2003) Prevalence of strongyle nematodes in naturally infected ponies of different ages and during different seasons of the year in Louisiana. *J. Parasitol.* 89, 309-314
- Clayton H. M. (1986): Ascarids. Recent advances. *Vet. Clin. North. Am. Equine Pract.* 2, 313-328
- Coles G. C., Jackson F., Pomroy W. E., Prichard R. K., Samson-Himmelfarna G., Silvestre A., Taylor M. A., Vercruyse J. (2006) The detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. *Vet. Parasitol.* 136, 167-85
- Coles G. C., Bauer C., Borgsteede F. H., Geerts S., Klei T. R., Taylor M. A., Waller P. J. (1992) World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) methods for the detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. *Vet. Parasitol.* 44, 35-44
- Craig T. M., Diamond P. L., Ferwerda N. S., Thompson J. A. (2007) Evidence of ivermectin resistance by *Parascaris equorum* on a Texas horse farm. *J. Eq. Vet. Sci.* 27, 67-71
- Craven J., Bjørn H., Barnes E. H., Henriksen S. A., Nansen P. A. (1999) A comparison of in vitro tests and a faecal egg count reduction test in detecting anthelmintic resistance in horse strongyles. *Vet. Parasitol.* 85, 49-59
- de Cisneros P. J., Stear M. J., Mair C., Singleton D., Stefan T., Stear A., Marion G., Matthews L. (2014) An explicit immune genetic model of gastrointestinal nematode infection in sheep. *J. R. Soc. Interface* 11 (99) pii. 20140416
- Denwood M. J., Reid S. W. J., Love S., Nielsen M. K., Matthews L., McKendrick I. J., Innocent G. T. (2010) Comparison of three alternative methods for analysis of equine faecal egg count reduction test data. *Prevent. Vet. Med.* 93, 316-323

- Dobson R. J., LeJambre L., Gill J. H. (1996) Management of anthelmintic resistance: inheritance of resistance and selection with persistent drugs. *Int. J. Parasitol.* 26, 993-1000
- Drögemüller M., Schnieder T., Samson-Himmelstjerna G. von (2004) Beta-Tubulin complementary DNA sequence variations observed between cyathostomins from Benzimidazole-susceptible and -resistant populations. *J. Parasitol.* 90, 868-870
- Drudge J. H., Lyons E. T. (1966) Control of internal parasites of the horse. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 148, 378-383
- Emmerich I. U. (2011) Neue Arzneimittel für Pferde und landwirtschaftliche Nutztiere 2010. *Tierärztliche Praxis Großtiere Schattauer* 6, 384-390
- Ertelt A., Samson-Himmelstjerna G. von, Schmitz R. R., Gehlen H. (2012) Rezidivierende Kolik durch kleine Strongyliden bei negativer Eiausscheidung – Fallbericht und Update aus klinischer Sicht. *Pferdeheilkunde* 28, 440-446
- Ertelt A., Merle R., Samson-Himmelstjerna G. von, Wulke N., Demeler J., Gehlen H. (2015) Managementfaktoren und deren Einfluss auf die Ausscheidung von Helmintheneiern bei Pferden. *Pferdeheilkunde* 31, 332-339
- Eysker M., Bakker J., van den Berg M., van Doorn D. C., Ploeger H. W. (2008) The use of age-clustered pooled faecal samples for monitoring worm control in horses. *Vet. Parasitol.* 151, 249-55
- Fines M., Pronost S., Maillard K., Taouji S., Leclercq R. (2001) Characterization of mutations in the rpoB gene associated with rifampin resistance in *Rhodococcus equi* isolated from foals. *J. Clin. Microbiol.* 39, 2784-2787
- Gettinby G., Soutar A., Armour J., Evans P. (1989) Anthelmintic resistance and the control of ovine ostertagiasis: a drug action model for genetic selection. *Int. J. Parasitol.* 19, 369-376
- Geurden T., van Doorn D., Claerebout E., Kooyman F., De Keersmaecker S., Vercruysse J., Besognet B., Vanimisetti B., di Regalbano A.F., Beraldo P., Di Cesare A., Traversa D. (2014) Decreased strongyle egg re-appearance period after treatment with ivermectin and moxidectin in horses in Belgium, Italy and The Netherlands. *Vet. Parasitol.* 204, 291-296
- Gordon H. M. L., Whitlock H. V. (1939) A new technique for counting nematode eggs in sheep faeces. *J. Coun. Sci. Ind. Res. Aust.* 12, 50-52
- Hearnat F. P. D., Peregrine A. S. (2003) Identification of foals infected with *Parascaris equorum* apparently resistant to ivermectin. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 223, 482-485
- Hertzberg H., Schwarzwald C. C., Grimm F., Frey C. F., Gottstein B., Gerber V. (2014) Helminthenmanagement beim adulten Pferd: Notwendigkeit einer Neuorientierung. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* 156, 61-70
- Hinney B. (2008) Dissertation, Prävalenz von Helminthen und Risikofaktoren für ihre Befallsstärke bei Pferden in Brandenburg Freie Universität Berlin Journal-Nr.: 3287, ISBN: 978-3-86664-630-8, 1-131
- Hinney B., Witherle N. C., Kyule M., Miethel N., Zessin K. H., Clausen P. H. (2011) A questionnaire survey on helminth control on horse farms in Brandenburg, Germany and the assessment of risks caused by different kinds of management. *Parasitol. Res.* 109, 1625-1635
- Hodgkinson J. E., Clark H. J., Kaplan R. M., Lake S. L., Matthew J. B. (2008) The role of polymorphisms at tubulin isotype 1 codons 167 and 200 in benzimidazole resistance in cyathostomins. *Int. J. Parasitol.* 38, 1149-1160
- Kaplan R. M. (2002) Anthelmintic resistance in nematodes of horses. *Vet. Res.* 33, 491-507
- Kaplan R. M. (2004) Drug resistance in nematodes of veterinary importance: a status report. *Trends Parasitol.* 20, 477-481
- Kaplan R. M., Burke J. M., Terill T. H., Miller J. E., Getz W. R., Mobini S., Valencia E., Williams M. J., Williamson L. H., Larsen R., Vatta A. F. (2004a) Validation of the FAMACHA® eye color chart for detecting clinical anaemia in sheep and goats on farms in southern United States. *Vet. Parasitol.* 123, 105-120
- Kaplan R. M., Klei T. R., Lyons E. T., Lester G. D., French D. D., Tolliver S. C., Courtney C. H., Vidyanshankar A. N., Zhao Y. (2004) Prevalence of anthelmintic resistant cyathostomes on horse farms. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 225, 903-910
- Kaplan R., Reinemeyer C., Slocombe J., Murray M. (2006) Confirmation of ivermectin resistance in a purportedly resistant Canadian isolate of *Parascaris equorum* in foals. In: *Proc. Am. Assoc. Vet. Parasitol. 51st Annual Meeting*, 69-70
- Kaplan R. M., Nielsen M. K. (2010) An evidence-based approach to equine parasite control: it ain't the 60s anymore. *Equine Vet. Educ.* 22, 306-316
- Klei T. R., Chapman M. R. (1999) Immunity in equine cyathostome infections. *Vet. Parasitol.* 85, 123-133; discussion 133, 215-25.
- Kwa M. S., Kooyman F. N., Boersema J. H., Roos M. H. (1993a) Effect of selection for benzimidazole resistance in *Haemonchus contortus* on beta-tubulin isotype 1 and isotype 2 genes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 191, 413-419
- Kwa M. S., Veenstra J. G., Roos M. H. (1993b) Molecular characterization of beta-tubulin genes present in benzimidazole-resistant populations of *Haemonchus contortus*. *Mol. Biochem. Parasitol.* 60, 133-143
- Lake S. L., Matthews J. B., Kaplan R. M., Hodgkinson J. E. (2009) Determination of genomic DNA sequences for beta-tubulin isotype 1 from multiple species of cyathostomin and detection of resistance alleles in third-stage larvae from horses with naturally acquired infections. *Parasit. Vectors* 25, 6
- Laugier C., Sevin C., Menard S., Maillard K. (2012) Prevalence of *Parascaris equorum* infection in foals on French stud farms and first report of ivermectin-resistant *P. equorum* populations in France. *Vet. Parasitol.* 188, 185-189
- Le Jambre L. F., Windon R. G., Smith W. D. (2008) Vaccination against *Haemonchus contortus*: performance of native parasite gut membrane glycoproteins in Merino lambs grazing contaminated pasture. *Vet. Parasitol.* 153, 302-312
- Levecke B., Dobson R. J., Speybroeck N., Vercruysse J., Charlier J. (2012) Novel insights in the faecal egg count reduction test for monitoring drug efficacy against gastrointestinal nematodes of veterinary importance. *Vet Parasitol.* 188, 391-396
- Lind E. O., Ugglå A., Waller P., Hoglund J. (2005) Larval development assay for detection of anthelmintic resistance in cyathostomins of Swedish horses. *Vet. Parasitol.* 128, 261-269
- 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.* 151, 337-343
- Lingle C., Marder E. (1981) A glutamate-activated chloride conductance on a crustacean muscle. *Brain Res.* 212, 481-488
- Leathwick D. M., Miller C. M., Atkinson D. S., Haack N. A., Alexander R. A., Oliver A. M., Waghorn T. S., Potter J. F., Sutherland I. A. (2006a) Drenching adult ewes: implications of anthelmintic treatments pre- and post-lambing on the development of anthelmintic resistance. *NZ Vet. J.* 54, 297-304
- Leathwick D. M., Waghorn T. S., Miller C. M., Atkinson D. S., Haack N. A., Oliver A. M. (2006b) Selective and on-demand drenching of lambs: Impact on parasite populations and performance of lambs. *N. Z. Vet. J.* 54, 305-312
- Leathwick D. M., Waghorn T. S., Miller C. M., Candy P. M., Oliver A. M. B. (2012) Managing anthelmintic resistance—use of a combination anthelmintic and leaving some lambs untreated to slow the development of resistance to ivermectin. *Vet. Parasitol.* 187, 285-294
- Leathwick D. M. (2013) Managing anthelmintic resistance—parasite fitness, drug use strategy and the potential for reversion towards susceptibility. *Vet. Parasitol.* 198, 145-153
- Le Jambre L. F., Southcott W. H., Dash K. M. (1977) Resistance of selected lines of *Ostertagia circumcincta* to thiabendazole, morantel tartrate and levamisole. *Int. J. Parasitol.* 7, 473-479
- Le Jambre L. F., Southcott W. H., Dash K. M. (1978) Development of simultaneous resistance in *Ostertagia circumcincta* to thiabendazole, morantel tartrate and levamisole. *Int. J. Parasitol.* 8, 443-447
- Lester H. E., Matthews J. B. (2014) Faecal worm egg count analysis for targeting anthelmintic treatment in horses: Points to consider. *Equine Vet. J.* 46, 139-145
- Levine N. D., Mehra K. N., Clark D. T., Aves J. (1960) A comparison of nematode egg counting techniques for cattle and sheep feces. *Am. J. Vet. Res.* 21, 511-515
- Lyons E. T., Tolliver S. C., Drudge J. H., Collins S. S., Swerczek T. W. (2001) Continuance of studies on population benzimidazole-resistant small strongyles in a Shetland pony herd in Kentucky: effect of pyrantel pamoate (1992-1999). *Vet. Parasitol.* 94, 247-256

- Lyons E. T., Tolliver S. C., Collins S. S. (2007) Study (1991 to 2001) of drug-resistant population B small strongyles in critical tests in horses in Kentucky at the termination of a 40-year investigation. *Parasitol. Res.* 101, 680-701
- Lyons E. T., Tolliver S. C., Ionita M., Lewellen A., Collins S. S. (2008a) Field studies indicating reduced activity of ivermectin on small strongyles in horses on a farm in Central Kentucky. *Parasitol. Res.* 103, 209-215
- Lyons E. T., Tolliver S. C., Ionita M., Collins S. S. (2008b) Evaluation of parasiticidal activity of fenbendazole, ivermectin, oxi-bendazole, and pyrantel pamoate in horse foals with emphasis on ascarids (*Parascaris equorum*) in field studies on five farms in Central Kentucky in 2007. *Parasitol. Res.* 103, 287-291
- Lyons E. T., Tolliver S. C., Collins S. S. (2009) Probable reason why small strongyle EPG counts are returning "early" after ivermectin treatment of horses on a farm in Central Kentucky. *Parasitol. Res.* 104, 569-574
- Lyons E. T., Tolliver S. C., Kuzmina T. A., Collins S. S. (2010) Critical tests evaluating efficacy of moxidectin against small strongyles in horses from a herd for which reduced activity had been found in field tests in Central Kentucky. *Parasitol. Res.* 107, 1495-1498
- Lyons E., Tolliver S., Collins S., Ionita M., Kuzmina T., Rossano M. (2011) Field tests demonstrating reduced activity of ivermectin and moxidectin against small strongyles in horses on 14 farms in Central Kentucky in 2007-2009. *Parasitol. Res.* 108, 355-360
- Malan F. S., van Wyk J. A., Wessels C. D. (2001) Clinical evaluation of anemia in sheep: early trials. *Onderstepoort J. Vet.* 61, 165-174
- Martin P. J., Le Jambre L. F., Claxton J. H. (1981) The impact of refugia on the development of thiabendazole resistance in *Haemonchus contortus*. *Int. J. Parasitol.* 11, 35-41
- Matthews J. B. (2008) An update on cyathostomins: anthelmintic resistance and worm control. *Equine Vet. Educ.* 20, 552-560
- McArthur C. L., Handel I. G., Robinson A., Hodgkinson J. E., Bronsvort B. M., Burden F., Kaplan R. M., Matthews J. B. (2015) Development of the larval migration inhibition test for comparative analysis of ivermectin sensitivity in cyathostomin populations. *Vet. Parasitol.* 212, 292-198
- McKay D. M. (2009) The therapeutic helminth? *Trends Parasitol.* 25, 109-114
- McKenna P. B. (2006) Further comparison of faecal egg count reduction test procedures: Sensitivity and specificity. *N. Z. Vet. J.* 54, 365-366
- Nareaho A., Vainio K., Oksanen A. (2011) Impaired efficacy of ivermectin against *Parascaris equorum*, and both ivermectin and pyrantel against strongyle infections in trotter foals in Finland. *Vet. Parasitol.* 182, 372-377
- Neuhaus S., Bruendler P., Frey C. F., Gottstein B., Doherr M. G., Gerber V. (2010) Increased parasite resistance and recurrent airway obstruction in horses of a high-prevalence family. *J. Vet. Intern. Med.* 24, 407-413
- Nielsen M. K., Monrad J., Olsen S. N. (2006) Prescription only anthelmintics—a questionnaire survey on strategies for surveillance and control of equine strongyles in Denmark. *Vet. Parasitol.* 135, 47-55
- Nielsen M. K., Baptiste K. E., Tolliver S. C., Collins S. S., Lyons E. T. (2010) 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.* 174, 77-84
- Nielsen M. K., Olsen S. N., Lyons E. T., Monrad J., Thamsborg S. M. (2012a) Real-time PCR evaluation of *Strongylus vulgaris* in horses on farms in Denmark and Central Kentucky. *Vet. Parasitol.* 190, 461-466
- Nielsen M. K., Vidyashankar A. N., Olsen S. N., Monrad J., Thamsborg S. M. (2012b) *Strongylus vulgaris* associated with usage of selective therapy on Danish horse farms—is it reemerging? *Vet. Parasitol.* 189, 260-266
- Nielsen M. K., Mittel L., Grice A., Erskine M., Graves E., Vaala W., Tully R. C., French D. D., Bowman R., Kaplan R. M. (2013a) AAEP Parasite Control Guidelines. American Association of Equine Practitioners, Online at www.aaep.org (on 24.03.13)
- Nielsen M. K., Betancourt A., Lyons E. T., Horohov D. W., Jacobsen S. (2013b) Characterization of the inflammatory response to anthelmintic treatment of ponies with cyathostomiasis. *Vet. J.* 198, 457-62
- Nielsen M. K., Reinemeyer C. R., Donecker J. M., Leathwick D. M., Marchiondoe A. A., Kaplan R. M. (2014a) Anthelmintic resistance in equine parasites—Current evidence and knowledge gaps. *Vet. Parasitol.* 204, 55-63
- Nielsen M. K., Pfister K., Samson-Himmelstjerna G. (2014b) Selective therapy in equine parasite control—Application and limitations. *Vet. Parasitol.* 202, 95-103
- Nielsen M. K. (2014c) Statement in: Pasture Management for Parasite Control by Heather Smith Thomas. <http://www.thehorse.com/articles/33480/pasture-management-for-parasite-control>
- Pape M., Posedi J., Failing K., Schnieder T., Samson-Himmelstjerna G. (2003) Analysis of the beta-tubulin codon 200 genotype distribution in a benzimidazole-susceptible and -resistant cyathostome population. *Parasitology* 127, 53-59
- Paz-Silva A., Francisco R., Rodríguez I., Francisco I., Cazapal-Monteiro C. F., Arias M. S., Suárez J. L., Sánchez-Andrade R. (2011) Isolation of potentially useful antigens from cyathostomin third-stage larvae by using a fast protein liquid chromatography one-step method. *Clin. Vac. Immunol.* 18, 1462-1466
- Prichard R. (2001) Genetic variability following selection of *Haemonchus contortus* with anthelmintics. *Trends Parasitol.* 17, 445-453
- Posedi J., Small J., Várady M., Verduyck J., Wirtherle N. (2009) Standardization of the egg hatch test for the detection of benzimidazole resistance in parasitic nematodes. *Parasitol. Res.* 105, 825-834
- Reinemeyer C. R., Farley A. W., Clymer B. C. (2003) Comparisons of cyathostome control and selection for benzimidazole resistance using larvicidal regimens of moxidectin gel or fenbendazole paste. *Int. J. Appl. Res. Vet. Med.* 1, 66-72
- Reinemeyer C. R. (2012) Anthelmintic resistance in non-strongylid parasites of horses. *Vet. Parasitol.* 185, 9-15
- Reinemeyer C. R., Prado J. C., Nielsen M. K. (2015) Comparison of the larvicidal efficacies of moxidectin or a five-day regimen of fenbendazole in horses harboring cyathostomin populations resistant to the adulticidal dosage of fenbendazole. *Vet. Parasitol.* 214, 100-107
- Samson-Himmelstjerna G. von, Witzendorff C., Sievers G., Schnieder T. (2002a) Comparative use of faecal egg count reduction test, egg hatch assay and beta-tubulin codon 200 genotyping in small strongyles (*Cyathostominae*) before and after benzimidazole treatment. *Vet. Parasitol.* 108, 227-235
- Samson-Himmelstjerna G. von, Pape M., Witzendorff C. von Schnieder T. (2002b) Allele-specific PCR for the beta-tubulin codon 200 TTC/TAC polymorphism using single adult and larval small strongyle (*Cyathostominae*) stages. *J. Parasitol.* 88, 254-257
- Samson-Himmelstjerna G. von, Fritzen B., Demeler J., Schurmann S., Rohn K., Schnieder T., Epe C. (2007) 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.* 144, 74-80
- Samson-Himmelstjerna G. von, Walsh T. K., Donnan A. A., Carriere S., Jackson C. F., Skuce P., Wolstenholme A. J. (2009) Molecular detection of benzimidazole resistance in *Haemonchus contortus* using real-time PCR and pyrosequencing. *Parasitology* 136, 349-358
- Samson-Himmelstjerna G. von, Ilchmann G., Clausen P. H., Schein E., Fritzen B., Handler J., Lischer C. J., Schnieder T., Demeler J., Reimers G., Mehn P. (2011) Empfehlungen zur nachhaltigen Kontrolle von Magen-Darmparasiteninfektionen beim Pferd in Deutschland. *Pferdeheilkunde* 27, 127-140
- Sangster N. C., Bannan S. C., Weiss A. S., Nulf S. C., Klein R. D., Geary T. G. (1999) *Haemonchus contortus*: sequence heterogeneity of internucleotide binding domains from P-glycoproteins. *Exp. Parasitol.* 91, 250-257
- Schneider S., Pfister K., Becher A., Scheuerle M. C. (2014) Strongyle infections and parasitic control strategies in German horses—a risk assessment. *BMC Vet. Res.* 10, 262
- Schougaard H., Nielsen M. K. (2007) Apparent ivermectin resistance of *Parascaris equorum* in Danish foals. *Vet. Rec.* 160, 439-440

- Slocombe J. O. D., de Gannes R. V. G., Lake M. C.* (2007) Macro-cyclic lactone resistant *Parascaris equorum* on stud farms in Canada and effectiveness of fenbendazole and pyrantel pamoate. *Vet. Parasitol.* 145, 371-376
- Smith G.* (1998) Factors that may impede or promote the evolution of anthelmintic resistance in the common trichostrongylid nematode parasites of cattle. In: Proceedings XX World Buiatrics Congress, AACV, Sydney, 780-784
- Smith W. D., Smith S. K., Pettit D.* (2000) Evaluation of immunization with gut membrane glycoproteins of *Ostertagia ostertagi* against homologous challenge in calves and against *Haemonchus contortus* in sheep. *Parasite Immunol.* 22, 239-247
- Smith W. D., Pettit D., Smith S. K.* (2001a) Cross-protection studies with gut membrane glycoprotein antigens from *Haemonchus contortus* and *Teladorsagia circumcincta*. *Parasite Immunol.* 23, 203-211
- Smith W. D., van Wyk J. A., van Strijp M. F.* (2001b) Preliminary observations on the potential of gut membrane proteins of *Haemonchus contortus* as candidate vaccine antigens in sheep on naturally infected pasture. *Vet. Parasitol.* 98, 285-297
- Stoneham S., Coles G.* (2006) Ivermectin resistance in *Parascaris equorum*. *Vet. Rec.* 572
- Tandon R., Kaplan J.* (2004) Evaluation of a larval development assay (DrenchRite) for the detection of anthelmintic resistance in cyathostomin nematodes of horses. *Vet. Parasitol.* 121, 125-142
- Traversa D., Samson-Himmelstjerna G. von, Demeler J., Milillo P., Schurmann S., Barnes H., Otranto D., Perrucci S., di Regalbono A. F., Berardo P., Boeckh A., Cobb R.* (2009) Anthelmintic resistance in cyathostomin populations from horse yards in Italy, United Kingdom and Germany. *Parasit. Vectors* 2
- van den Brom R., Moll L., Kappert C., Vellema P.* (2015) *Haemonchus contortus* resistance to monepantel in sheep. *Vet Parasitol.* 209, 278-80
- van Doorn D. C. K., Lernas S., Weteling A., Ploeger H. W., Eysker M.* (2007) Resistance of *Parascaris equorum* against ivermectin due to frequent treatment of foals in the Netherlands. In: Proc. 21st Int. Conf. World Assoc. Adv. Vet. Parasitol., Gent, Belgium, 196
- van Doorn D. C. K., Kooyman F. N. J., Eysker M., Hodgkinson J. E., Wagenaar J. A., Ploeger H. W.* (2010) In vitro selection and differentiation of ivermectin resistant cyathostomin larvae. *Vet. Parasitol.* 174, 292-299
- van Doorn D. C., Ploeger H. W., Eysker M., Geurden T., Wagenaar J. A., Kooyman F. N.* (2014) Cylicocyclus species predominate during shortened egg reappearance period in horses after treatment with ivermectin and moxidectin. *Vet. Parasitol.* 206, 246-52
- van Miert A. S. J., van Meer R. A. J. M.* (1994) Veterinary parasitic control guide. Alfasan Nederland BV, Woerden (NL); 92 ISBN: 90-801587-2-0
- van Wyk J. A.* (2001) Refugia – overlooked as perhaps the most potent factor concerning the development of anthelmintic resistance. *Onderstepoort J. Vet.* 68, 55-67
- Veronesi F., Moretti I., Moretti A., Fioretti D. P., Genchi C.* (2009) Field effectiveness of pyrantel and failure of *Parascaris equorum* egg count reduction following ivermectin treatment in Italian horse farms. *Vet. Parasitol.* 161, 138-141
- Veronesi F., Fioretti D. P., Genchi C.* (2010) Are macrocyclic lactones useful drugs for the treatment of *Parascaris equorum* infections in foals? *Vet. Parasitol.* 172, 164-167
- Waghorn T., Leathwick D., Miller C., Atkinson D.* (2008) Brave or gullible: testing the concept that leaving susceptible parasites in refugia will slow the development of anthelmintic resistance. *N. Z. Vet. J.* 56, 158-163
- Wirtherle N., Schnieder T., Samson-Himmelstjerna G. von* (2004) Prevalence of benzimidazole resistance on horse farms in Germany. *Vet. Rec.* 154, 39-41
- Wolf D., Hermosilla C., Taubert A.* (2014) *Oxyuris equi*: lack of efficacy in treatment with macrocyclic lactones. *Vet. Parasitol.* 201, 163-168
- Xu M., Molento M., Blackhall W., Ribeiro P., Beech R., Prichard R.* (1998) Ivermectin resistance in nematodes may be caused by alteration of P-glycoprotein homolog. *Mol. Biochem. Parasitol.* 91, 327-335
- Xiao L., Herd R. P., Majewski G. A.* (1994) Comparative efficacy of moxidectin and ivermectin against hypobiotic and encysted cyathostomes and other equine parasites. *Vet. Parasitol.* 53, 83-90