

Aus dem Department für Pathobiologie  
der Veterinärmedizinischen Universität Wien  
Institut für Parasitologie  
(Leiterin: Univ.-Prof. Dr.med.vet. Anja Joachim Dipl.EVPC)

**Anthelminthikaresistenzen bei Neuweltkamelen**

Diplomarbeit

Veterinärmedizinische Universität Wien

vorgelegt von

Xenia Vaneev

Wien, im Jänner 2022

**Betreuerin:**

Hinney, Barbara, Dipl.EVPC Dr<sup>in</sup> med.vet.

Institut für Parasitologie

Department für Pathobiologie

Veterinärmedizinische Universität Wien

**Begutachterin:**

Franz, Sonja, Ao.Univ.-Prof in Dr<sup>in</sup> med.vet.

Universitätsklinik für Wiederkäuer

Klinische Abteilung für Wiederkäuermedizin

Veterinärmedizinische Universität Wien

## Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung und Fragestellung . . . . .	1
2. Literaturübersicht . . . . .	3
2.1. Endoparasiten der Neuweltkamele . . . . .	3
2.2. Anthelminthikaresistenz . . . . .	5
2.3. Maßnahmen zur Prävention und zur Verzögerung der Entwicklung von Anthelminthikaresistenzen. . . . .	7
2.3.1. Korrekte Anwendung von Anthelminthika. . . . .	7
2.3.2. Refugien. . . . .	9
2.3.3. Verwendung von anthelminthischen Kombinationspräparaten. . . . .	12
2.3.4. Weidemanagement. . . . .	14
2.3.5. Reduktion der Besatzdichte. . . . .	19
2.3.6. Quarantäne. . . . .	19
2.3.7. Monitoring der Wurmpopulation. . . . .	20
2.3.8. Andere Optionen. . . . .	21
2.4. Anthelminthika die bei Nutztieren von Resistenzen durch Trichostrongylden betroffen sind: die Situation in Europa . . . . .	22
2.5. Anthelminthika die zur Behandlung von Alpakas und Lamas angewendet werden. . . . .	31
2.6. Anthelminthikaresistenzen bei Neuweltkamelen. . . . .	32
2.7. Nachweis der Anthelminthikaresistenz. . . . .	35
2.7.1. Eizahlreduktionstest. . . . .	35
2.7.2. Mini-FLOTAC. . . . .	36
2.7.3. EggCounts. . . . .	37
3. Material und Methoden (inkl. statistischer Methoden) . . . . .	39
3.1. Betriebe und Tiere. . . . .	39
3.2. Eizahlreduktionstest . . . . .	39
3.3. Mini-FLOTAC. . . . .	40
3.3.1. Bearbeitungsschritte für Mini-FLOTAC von einer einzelnen Kotprobe. . . . .	40
3.3.2. Berechnung der Eizahl pro Gramm Kot (EpG) . . . . .	42
3.4. EggCounts. . . . .	42
4. Ergebnisse . . . . .	44

5. Diskussion . . . . .	51
6. Schlussfolgerung . . . . .	56
7. Zusammenfassung in deutscher und englischer Sprache (je 200-300 Wörter) .	57
7.1. Deutsch. . . . .	57
7.2. Englisch. . . . .	58
8. Literaturverzeichnis . . . . .	59
9. Abbildungs-/Tabellenverzeichnis . . . . .	78
10. Danksagung . . . . .	83

## 1. Einleitung und Fragestellung

Domestizierte Neuweltkamele, Alpakas (*Vicugna pacos*) und Lamas (*Lama glama*), werden zunehmend in Europa gehalten, außerhalb von ihrer ursprünglichen Heimat in Südamerika. Die Alpaka-Population wird in Deutschland auf mehr als 12000 Individuen geschätzt (Neubert et al. 2021).

Endoparasitismus ist ein wichtiges Gesundheitsproblem bei den Neuweltkamelen (Dadak et al. 2013). Laut Lambacher et al. (2016) sind Endoparasitosen eine der häufigsten Ursachen für Erkrankungen bei Neuweltkamelen. Endoparasiten können schwere klinische Erkrankungen bis hin zum Tod der Tiere zu Folge haben (Ballweber 2009, Cebra et al. 2014, Fowler 2010, Lambacher et al. 2016). Endoparasiteninfektionen werden zusätzlich zu anderen Bekämpfungsmaßnahmen mit Entwurmungsmitteln (Anthelminthika) behandelt. Anthelminthika müssen jedoch sehr achtsam angewendet werden, da die Gefahr der Entwicklung von resistenten Wurmpopulationen besteht. Bei den meisten Anthelminthika, die bei Neuweltkamelen eingesetzt werden, mangelt es jedoch an Untersuchungen zur Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit bei diesen Tieren. Das potenzielle Risiko einer Unter- oder Überdosierung ist hoch (Franz et al. 2015). Diese Unterdosierung von Anthelminthika, ein zu häufiges Behandeln, sowie das Einführen von neuen Tieren in eine Herde, ohne sie zuvor zu behandeln, kann die Entwicklung von Anthelminthikaresistenzen auf einem Betrieb beschleunigen (Taylor 2012). Zudem kann die Vergesellschaftung von Lamas und Alpakas mit anderen Tieren den Austausch von Parasiten zwischen diesen Tieren und Neuweltkamelen erleichtern (Kriegl 2009). In den Regionen, in welche die Neuweltkamele importiert wurden, scheinen gastrointestinale Nematoden hauptsächlich mit domestizierten Wiederkäuern wie Schafen, Ziegen und Rindern geteilt zu werden (Ballweber 2009, Sarre et al. 2012). Es wurde bereits über Multiresistenz bei Nematoden von Schafen und Ziegen berichtet, sodass bei Neuweltkamelen, die häufig auf den gleichen Weiden gehalten werden, ebenfalls mit Resistenzen zu rechnen ist (Gillespie et al. 2010, Kaplan 2004, Sarre et al. 2012). Mehrere Studien berichten bereits über Anthelminthika-Resistenzen bei Neuweltkamelen (Gillespie et al. 2010, Kultscher et al. 2019, Rashid et al. 2018).

Mit Resistenzentwicklung muss jederzeit gerechnet werden. Je früher Resistenzen bei einem Anthelminthikum erkannt werden, desto früher können Maßnahmen eingeleitet werden, um deren Weiterverbreitung einzudämmen. Bei diesem Projekt sollen die Wirkstoffe Moxidectin

(MOX) und Monepantel (MON) bei Alpakas auf Resistenzen untersucht werden. Beide Anthelminthika galten bis vor kurzem als wirksam. Allerdings wurden bei einer rezenten Studie im Jahre 2019 eine verminderte Wirksamkeit von Moxidectin und Monepantel bei Neuweltkamelen beobachtet (Kultscher et al. 2019). Unser Projekt wurde als Folgestudie davon geplant, mit dem Ziel, das Ausmaß der Resistenzen gegen die beiden Wirkstoffe ausführlicher zu untersuchen. Hierfür soll die plangemäÙe Frühjahrsentwurmung auf ausgewählten Alpakabetrieben in Deutschland beobachtet werden.

Die Untersuchungen in diesem Projekt basieren auf dem Eizahlreduktionstest (EZRT) (Coles et al. 2006). Die Durchführung vom EZRT richtet sich nach den aktuellen Empfehlungen von COMBAR (COMBatting Anthelmintic Resistance), einer Forschungsinitiative von der Europäischen Union (<https://www.combar-ca.eu>).

Die Hypothese für dieses Projekt lautet:

Moxidectin- und Monepantelresistenzen können auf den untersuchten Alpakabetrieben nachgewiesen werden.

## 2. Literaturübersicht

### 2.1. Endoparasiten der Neuweltkamele

In Regionen, in denen die Neuweltkamele importiert wurden, werden Tiere häufig unter (halb-) intensiven Weidebedingungen gehalten, im Gegensatz zu einem extensiven Weidemanagement in Südamerika (Sarre et al. 2012). Darüber hinaus teilen sich Neuweltkamele in neuen Lebensräumen häufig die Weide mit anderen Wiederkäuern (zum Beispiel Schafen), was den Druck von Infektionskrankheiten erheblich erhöhen kann, da die Kontamination der Weide nicht mehr auf die von den Neuweltkamelen ausgesuchten Latrine-Plätze beschränkt ist (Beldomenico et al. 2003, Hill et al. 1993, Leguía 1991, Sarre et al. 2012).

Magen-Darm-Parasiten, die bei Lamas und Alpakas identifiziert wurden, umfassen Nematoden, Trematoden, Cestoden und Protozoen. Einige Arten sind wirtsspezifisch und befallen speziell Neuweltkamele (zum Beispiel *Eimeria* spp., *Nematodirus lamae*, *Lamanema chavezii*, *Graphinema aucheniae*, *Spiculopteragia peruvians*). Die meisten Arten (u.a. Magen-Darm-Strongyliden und Leberegel) werden jedoch mit anderen Wirten, u.a. mit den heimischen Wild- und Hauswiederkäuern, geteilt (Cebra et al. 2014, Fowler 2010, Franz et al. 2015, Leguía 1991, Rickard 1994, Rickard und Bishop 1991, Rohbeck 2006, Schmäschke 2015).

Nachfolgend werden einige Studien zur Prävalenz der einzelnen Parasiten-Spezies in Österreich, Deutschland und der Schweiz erwähnt. Auf eine ausführlichere Beschreibung wurde bei dieser Arbeit verzichtet, da sie Bestandteil der Diplomarbeit von Frau Katharina Muhm ist (Muhm 2021). Ergänzend sei auf die Studien von Lambacher et al. (2016) und Kultscher et al. (2018) verwiesen.

Laut der Studie von Lambacher et al. (2016) zeigte die Prävalenz der einzelnen Parasiten-Spezies regionale Unterschiede in Österreich. Es konnte ein vermehrtes Vorkommen von *E. macusaniensis* im Süden Österreichs, von *Nematodirus* spp. und *Capillaria* spp. im Norden und von *D. dendriticum* im Süden und Westen aufgezeigt werden. Im Vergleich der südlichen, nördlichen, westlichen und östlichen Regionen Österreichs konnten jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Parasitenverteilung aufgezeigt werden (Lambacher et al. 2016). Bei der Studie von Lambacher et al. (2016) wurden von Endoparasiten am häufigsten Magen-Darm-Strongyliden in Österreich nachgewiesen (82,8% der Proben), gefolgt von

*Eimeria* spp. (77,2%). Die Eier von *Nematodirus* spp., *Trichuris* spp. und *Capillaria* spp. wurden in 44,8, 22,8 bzw. 16,6 % der Proben nachgewiesen; *Dicrocoelium dendriticum* in 17,2 % und *E. macusaniensis* in 11,0 % der Proben. *Moniezia* (0,7 %) und *F. hepatica* (0,7 %) wurden in nur wenigen Proben detektiert. Es wurden keine Lungenwürmer in den Proben nachgewiesen (Lambacher et al. 2016).

In der Schweiz wurde eine Prävalenz von Magen-Darm-Strongyliden von 83,3% dokumentiert (Hengrave Burri et al. 2005). In Deutschland erreichte die Prävalenz von Magen-Darm-Strongyliden 90% (Rohbeck 2006).

Weiters beschrieben Hertzberg und Kohler (2006) die Prävalenz und Bedeutung von gastrointestinalen Helminthen und Protozoen bei Neuweltkamelen in der Schweiz. Die Untersuchung von 38 schweizer Neuweltkamelen-Betrieben während der Weideperiode ergab folgende Prävalenzen: *Trichostrongyliden* 87%, *Trichuris* sp. 74 %, *Capillaria* sp. 68 %, *Nematodirus battus* 63 %, *Nematodirus* spp. 53%, *Dicrocoelium dendriticum* 34%, *Moniezia* spp. 8%, *Fasciola hepatica* 5% und *Eimeria macusaniensis* 68 %. Die Ausscheidung von Helmintheneiern war im Allgemeinen gering (Hertzberg und Kohler 2006). Hertzberg und Kohler (2006) beschrieben die Dicrocoeliose als die relevanteste parasitäre Infektion von Lamas und Alpakas in der Schweiz, weil sie bei unbehandelten Tieren schwere klinische Symptome und Tod verursacht.

Lambacher et al. (2016) fassten die Infektionen von Neuweltkamelen mit *Dicrocoelium dendriticum* aus der Schweiz, Ostösterreich und Süddeutschland zusammen und dokumentierten eine koproskopisch nachgewiesene Prävalenz von 6,3–34 % (Hengrave Burri et al. 2005, Hertzberg und Kohler 2006, Burian 2010, Pichler 2010, Schlögl 2010).

Auch laut einer größeren Studie von Kultscher et al. (2018) zum Auftreten von Endoparasiten bei Alpakas in Deutschland und Österreich stellten Kokzidien und Magen-Darm-Strongyliden die häufigsten Befunde der Kotuntersuchungen dar. Im Gegensatz zur Erkenntnis aus der Studie von Lambacher et al. (2016), wurden bei dieser Studie keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der regionalen Verteilung der Parasiten festgestellt (Kultscher et al. 2018).

Unter den Magen-Darm-Strongyliden ist *Haemonchus contortus* besonders hervorzuheben, weil dieser Parasit bei Neuweltkamelen schwerwiegende klinische Symptome verursacht und

weil dessen Vorkommen zuzunehmen scheint (Kultscher et al. 2018). *Haemonchus contortus* ernährt sich von Gewebeteilen und von Blut, was häufig zu den Symptomen Anämie und Ödembildung führt. Ein hochgradigerer Befall kann bei Alpakas einen letalen Ausgang zur Folge haben, wenn die Therapie mit geeigneten Anthelminthika nicht rechtzeitig eingeleitet wird (Duncanson 2012).

## 2.2. Anthelminthikaresistenz

Die Definition der Anthelminthikaresistenz variiert in verschiedenen Publikationen. Die World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) beschreibt Anthelminthikaresistenz in ihrer Leitlinie zu anthelminthischen Kombinationspräparaten gegen Nematodeninfektionen bei Wiederkäuern und Pferden wie folgt: „die Fähigkeit von Parasiten, Medikamentendosen zu überleben, die normalerweise Parasiten derselben Art und im gleichen Stadium töten würden.“ (European Medicines Agency 2017, Geary et al. 2012). Weiters beschreibt W.A.A.V.P. Anthelminthikaresistenz in der gleichen Leitlinie wie folgt: „Anthelminthikaresistenz kann als eine erbliche Änderung der Anfälligkeit für ein Anthelminthikum in einer Population parasitärer Nematoden definiert werden, so dass eine Dosis, die normalerweise eine Clearance von 95 % erwachsener Würmer bewirkt, eine Clearance von  $\leq 80$  % bewirkt.“ (Geary et al. 2012). Der Begriff „Anthelminthikaresistenz“ inkludiert Fälle, in denen höhere Dosen oder Konzentrationen des Arzneimittels erforderlich sind, um einen bestimmten Anteil an Nematoden zu entfernen oder abzutöten (Dargatz et al. 2000).

Die Entstehung von Mutationen die zur Resistenz von Mikroben und Parasiten gegenüber chemischen Substanzen führen können, ist ein natürliches Phänomen, das ohne Einsatz der chemischen Substanzen auftritt (Dargatz et al. 2000). Resistenzen werden vererbt. So kann mit einer chemotherapeutischen Behandlung in die Richtung einer Resistenz selektiert werden, weil resistente Würmer der Wirkung der Behandlung entgehen und ihre Resistenzgene an die nächste Generation weitergeben. Die durch Mutation auftretenden Resistenzgene sind in der Population zunächst selten, aber mit fortschreitender Selektion steigt ihr relativer Anteil an der Population und damit auch der Anteil resistenter Parasiten (Dargatz et al. 2000, European Medicines Agency 2017).

Im Laufe der Zeit und bei weiterer Selektion durch Behandlung nachfolgender Generationen mit derselben Wirkstoffklasse erreicht die Häufigkeit der Resistenzallele in der Wurmpopulation ein Niveau, welches zu merklichen Wirksamkeitsverlusten führt (Dargatz et al. 2000).

Weitere Definitionen sind nötig, um die Problematik der Resistenz genauer darzustellen.

Seitenresistenz liegt vor, wenn Parasiten, die gegen ein Medikament einer chemischen Klasse resistent sind, zusätzlich gegen andere Medikamente derselben Klasse resistent sind (Dargatz et al. 2000).

Mehrfachresistenz liegt vor, wenn Parasiten unabhängig voneinander eine Resistenz gegen mehrere Anthelminthika-Klassen entwickeln (Dargatz et al. 2000). Im Allgemeinen gegen die meisten Anthelminthika-Klassen oder alle Hauptklassen, die gegen den betreffenden Parasiten verfügbar sind (European Medicines Agency 2021).

Kreuzresistenz liegt vor, wenn Parasiten gegen Wirkstoffe verschiedener antiparasitärer Klassen resistent sind (European Medicines Agency 2021).

Das Ausmaß der Anthelminthikaresistenz die sich in vivo auf genetischer Ebene entwickelt, entspricht nicht dem Grad der klinisch feststellbaren Zeichen.

Im Jahre 2000 bestand noch das Problem, dass die damaligen Diagnosemethoden die Prävalenz der Resistenzen unterschätzten (Dargatz et al. 2000). Neue Methoden ermöglichen jedoch die Genauigkeit der Anthelminthikaresistenz-Diagnose zu verbessern (Kaplan 2020, Rose Vineer et al. 2020, Wang et al. 2018). Es bleibt weiterhin sinnvoll für „klinische Anthelminthikaresistenz“ eine gesonderte Definition zu verwenden. Klinische Anthelminthikaresistenz liegt vor, wenn die empfohlenen Dosen des Arzneimittels die Parasiten nicht entfernen können (Dargatz et al. 2000).

Unterschiede in der Geschwindigkeit der Resistenzentwicklung gibt es sowohl bezogen auf die Stärke der Wirkstoffe innerhalb einer chemischen Klasse als auch beim Vergleich zwischen verschiedenen Anthelminthikaklassen (Dargatz et al. 2000). Ein Beispiel ist, dass sich bei *Haemonchus contortus* eine Resistenz gegen Levamisol langsam über Jahrzehnte entwickelt,

während sich eine Resistenz gegen Ivermectin (IVM) schnell in einer einzigen Saison entwickeln kann (Sangster et al. 2018).

Außerdem besteht der Verdacht, dass die Parasitenbiologie die Selektion auf Resistenz beeinflusst, weil Anthelminthikaresistenzen bei bestimmten Helminthenarten unabhängig voneinander an mehreren Orten auf der ganzen Welt entstanden sind, während andere Helminthenarten in derselben Umgebung anfällig geblieben sind (Dargatz et al. 2000).

### **2.3. Maßnahmen zur Prävention und zur Verzögerung der Entwicklung von Anthelminthikaresistenzen**

#### **2.3.1. Korrekte Anwendung von Anthelminthika**

Die European Medicines Agency (EMA) hat in Ihrer wissenschaftlichen Veröffentlichung von Überlegungen zur Anthelminthikaresistenz mehrere Empfehlungen zur Korrekten Anwendung von Anthelminthika formuliert (European Medicines Agency 2017). Unter anderem soll, laut EMA, die Entwurmung basierend auf dem Nachweis der Wurmbelastung erfolgen (European Medicines Agency 2017, Sargison 2011). Weiters muss die Behandlung mit einem wirksamen Anthelminthikum zum richtigen Zeitpunkt in Bezug auf den Lebenszyklus des Parasiten erfolgen, um eine ausreichende Wirkung ohne unnötige Exposition zu erzielen (Sargison 2011). Schließlich soll die Aufrechterhaltung von Refugien durch die Implementierung geeigneter Behandlungs- und Weidemanagementroutinen sichergestellt werden (siehe Kapitel 2.3.2. Refugien) (European Medicines Agency 2017).

Um eine unnötige Exposition zu vermeiden, empfiehlt die EMA in ihrer Leitlinie zur Zusammenfassung der Charakteristika von Arzneimitteln aus dem Bereich der Parasitenbekämpfung in der Veterinärmedizin, die Verwendung von (kombinierten) Breitbandprodukten (zum Beispiel mit einer Wirkung gleichzeitig gegen Nematoden und Trematoden) zu begrenzen und sie ausschließlich zu verwenden, wenn alle im Produkt enthaltenen Substanzen für eine wirksame Behandlung des Tieres erforderlich sind (European Medicines Agency 2021).

Laut Richtlinien von Herd (1993) und von Herd und Coles (1995) muss die Behandlung in der empfohlenen Dosierung verabreicht werden. Dazu muss das aktuelle Körpergewicht bei jedem Tier gemessen werden. Das Abschätzen des Gewichts birgt ein hohes Risiko einer Unter- oder Überdosierung. Weiters sollen Larvizide Behandlungen dann angewendet werden, wenn die Larvenbelastung hoch und die Übertragung gering ist. Schließlich kann es bei einigen Kontrollplänen und Klimazonen sinnvoll sein, nur die Tiere mit einer Eizahl über einem akzeptablen Wert (z. B. 100 Eier pro Gramm (EpG) für Jungtiere und 300 EpG für ausgewachsene Tiere) zu behandeln (Dargatz et al. 2000, Herd 1993, Herd und Coles 1995).

Folgende Maßnahmen in Bezug auf die Anwendung von Anthelminthika erhöhen laut EMA das Risiko einer Resistenzselektion (European Medicines Agency 2017). Dazu zählten die Unterdosierung und die zu häufige Behandlung mit Anthelminthika – sie werden als Hauptursachen für die Selektion von Anthelminthika-Resistenzen verantwortlich gemacht (Anderson 1985, Besier und Love 2003, van Wyk et al. 1997, van Wyk et al. 1999). Weiters, stellen langwirksame Arzneimittel (z. B. langwirksame Boli) und Formulierungen zur äußeren Anwendung laut EMA ein besonderes Risiko dar (European Medicines Agency 2017). Wenn keine bessere Behandlungsmethode zur Verfügung steht, sollen langwirksame Arzneimittel zu Beginn der Weidesaison angewendet werden und nur wenn die Weidesaison erheblich länger als die Wirkungsdauer des Präparates ist (Rathbone und McDowell 2013). Die Applikation von Formulierungen zur topischen Anwendung kann laut EMA mit erheblichen Schwankungen in der Arzneimittelexposition einhergehen, d. h. es kann das Risiko einer suboptimalen Behandlung aufgrund von Pflegeverhalten, schmutzigem Fell oder Wetterbedingungen bestehen (European Medicines Agency 2017). Zudem ist zu beachten, dass Pour-on-Präparate die Haut von Neuweltkamelen nicht oder nur unzureichend penetrieren. Aus diesem Grund ist die äußerliche Anwendung von Anthelminthika zur Behandlung von Endoparasitosen bei Neuweltkamelen nicht möglich (Emmerich et al. 2016, Wittek und Franz 2021). Weiters kann Off-Label-Use von Anthelminthika bei selteneren Tierarten (zum Beispiel Alpakas), wenn keine ausreichend wissenschaftlich belegten Dosierungsempfehlungen zur Verfügung stehen, zu unbeabsichtigter Unterdosierung führen. Außerdem führt eine routinemäßige Entwurmung zu unnötigen Behandlungen und damit zu einem erhöhten Selektionsdruck. Schließlich wird von der „drench and move“-Praxis abgeraten (siehe Kapitel 2.3.2. Refugien) (European Medicines Agency 2017).

Bei Neuweltkamelen müssen zusätzlich die Herausforderungen der oralen Verabreichung von Arzneimitteln beachtet werden. Aufgrund fehlender Kooperation der Tiere kann sich die Gabe von oral verabreichten Präparaten als problematisch gestalten. Neben der Abwehr können diese Tiere Arzneimittel ausspucken, was die Verabreichung der korrekten Dosis erschwert. Maul-Schlund-Sonden und Nasen-Schlund-Sonden können zur oralen Applikation genutzt werden, was bei größeren Arzneimittelmengen erforderlich werden kann, aber für die Tiere mit erheblichem Stress verbunden ist (Wittek und Franz 2021).

### **2.3.2. Refugien**

Anthelminthika-Resistenz ist ein natürlicher evolutionärer Prozess, der nicht verhindert werden kann, wenn Anthelminthika in der Tierhaltung verwendet werden. Die Geschwindigkeit der Resistenzentwicklung kann jedoch durch die Veränderung der Strategien der Anthelminthika-Anwendung erheblich reduziert werden (Kaplan 2020).

Im Zentrum der Problematik der Resistenzentwicklung und von deren Bekämpfungsstrategien befindet sich das Konzept von Refugien.

Refugien (ein Refugium) sind Orte, in denen eine Population von Organismen unter ungünstigen Bedingungen überleben kann. Im Zusammenhang mit Arzneimittelresistenz bei Tierparasiten bezieht sich ein Refugium auf unbehandelte Wirte oder eine Umgebung, die die Aufrechterhaltung von arzneimittlempfindlichen Parasiten angesichts einer Arzneimittelexposition ermöglicht. In der Praxis beruht dies häufig auf der Behandlung nur eines Teils der Tiere und nicht der gesamten Gruppe, wodurch ein Teil der Parasitenpopulation unbehandelt und somit frei vom Selektionsdruck bleibt, der durch die Exposition gegenüber Medikamenten ausgeübt wird (Hodgkinson et al. 2019).

Refugien bieten ein Reservoir an arzneimittlempfindlichen Genen, die dazu beitragen, resistente Gene in der Wurmpopulation auszudünnen (Williamson 2014). Refugien gibt es in vielen Formen und sie können auf verschiedene Weise in das Parasitenmanagement integriert werden (Greer et al. 2020).

Fleming et al. (2006) beschreiben drei Quellen von Refugien. Dazu zählen freilebende Helminthenstadien in der Umwelt zum Zeitpunkt der Behandlung (Suprapopulation). Weiters zählt jedes Lebenszyklusstadium im Wirt, das gegenüber einer bestimmten Arzneimittelbehandlung widerstandsfähig (aber nicht resistent, z. B. histiotrophe Larven) ist dazu. Schließlich zählen parasitäre Stadien (Infrapopulationen) in unbehandelten Wirten ebenfalls zu den Quellen von Refugien (Fleming et al. 2006).

Der Anteil der Wurmpopulation in Refugien hat einen direkten Einfluss auf den Grad der Selektion auf Resistenz gegen das angewandte Anthelminthikum und auf die Entwicklung von Anthelminthikaresistenzen (Martin et al. 1981, Pech et al. 2009). Die Entwicklung von Arzneimittelresistenzen wird verlangsamt, wenn ein großes Refugium aufrechterhalten wird (Williamson 2014). Refugien-Strategien (Verdünnungsstrategien) müssen frühzeitig als Teil der Helminthenbekämpfungsstrategien implementiert werden, um die Entwicklung von Resistenzen erfolgreich zu verlangsamen, d.h. solange die Resistenzallel-Häufigkeit in der Parasitenpopulation noch gering ist und der Anteil der anfälligen Wurmpopulation ausreichend groß ist (European Medicines Agency 2017).

Refugien werden derzeit für die strategische Kontrolle von Anthelminthikaresistenz in gastrointestinalen-Nematoden von Nutztieren empfohlen (Hodgkinson et al. 2019). Refugien-basierte Strategien und die Verwendung von Anthelminthika-Kombinationen müssen sofort in der gesamten Tierhaltung umgesetzt werden, um die Entwicklung von Resistenzen zu reduzieren und die Wirksamkeit von den wenigen noch wirksamen Anthelminthika zu erhalten (Kaplan 2020).

Bei der Planung eines chemischen Wurmbekämpfungs-Programmes sollte der Erhaltung von Refugien die höchste Priorität geboten werden (van Wyk 2001). Darüber hinaus sollten Praktiken wie die Behandlung aller Tiere einer Herde, bevor sie auf wurmarme oder wurmfreie Weiden gebracht werden – sogenannte „drench-and-move“-Managementsysteme – eindeutig verurteilt werden und stattdessen Refugien-erhaltende Strategien in das Behandlungsmanagement (siehe TT, TST weiter im Text) und Weidemanagement (siehe Kapitel 2.3.4. Weidemanagement) einbezogen werden (Stromberg und Averbek 1999, van Wyk 2001, Waghorn et al. 2009). Jahrelang wurde empfohlen, Tiere zu behandeln, bevor sie auf parasitenfreie Weiden gebracht werden. Diese Praxis begünstigt jedoch die Zunahme von Anthelminthika-resistenten Wurmpopulationen. Wenn die Entwurmungsbehandlung nicht zu

100% wirkt, verbleiben resistente Parasiten in den Tieren. Die von den Tieren nach der Behandlung ausgeschiedenen Eier sind Teil der resistenten Wurmpopulation. Wenn die Tiere nach der Behandlung auf parasitenfreie Weiden gebracht werden, werden diese Weiden in erster Linie von der resistenten Wurmpopulation kontaminiert. Nach Reinfektion und mit fortsetzender Kontamination wird der Anteil der resistenten Wurmpopulation immer größer, bis die Resistenzallele in der Population vorherrschen (Ballweber 2014). Um dieser Problematik entgegenzuwirken, müssen Refugien-erhaltende Strategien in das Behandlungs- und Weidemanagement einbezogen werden. Einige Tiere sollten unbehandelt bleiben, um Würmern, die empfindlich auf Anthelminthika reagieren einen Selektionsvorteil zu geben. Anfällige Individuen müssen in der Wurmpopulation erhalten werden, indem ihnen der bestmögliche Vorteil gegenüber resistenten Würmern verschafft wird. Durch die Zucht von nachfolgenden Helminthengenerationen mit "nicht resistenten" Würmern, sollte ein Beitrag zur Erhaltung der Wirksamkeit von Anthelminthika geleistet werden (van Wyk 2001).

Refugien können in unterschiedlicher Form und auf unterschiedlichste Art und Weise angeboten werden, die sich in ihrer Komplexität immens unterscheiden und nicht alle Formen der Refugien passen zu jedem Tierhaltungssystem (Greer et al. 2020).

Greer et al. (2020) beschreiben drei Hauptformen von Strategien, die zur Aufrechterhaltung von Refugien beitragen.

Bei der ersten Strategie handelt es sich um eine gezielte Behandlung (= targeted treatment = TT) (Kenyon und Jackson 2012). Bei dieser Behandlungsstrategie wird ein Anthelminthikum an ein einzelnes Tier oder eine definierte Tieruntergruppe nach entsprechender parasitologischer, klinischer und/oder epidemiologischer Bewertung verabreicht, basierend auf dem Wissen über das Risiko oder den Parametern, die den Schweregrad einer Infektion quantifizieren. Dies steht im Gegensatz zu Behandlungsstrategien mit festen Intervallen und/oder von gesamten Herden (Charlier et al. 2014, European Medicines Agency 2021, Greer et al. 2020).

Bei der zweiten Behandlungsstrategie handelt es sich um gezielte selektive Behandlungen von einem Teil der Herde (= targeted selective treatment = TST) (Kenyon und Jackson 2012). Diese Behandlungsstrategie zielt darauf ab, einen Teil der Tiere (und damit der Parasiten) in einer Herde unbehandelt zu lassen. Nur die einzelnen Tiere, die an den Folgen des Parasitismus zu leiden scheinen oder am meisten von der Behandlung profitieren würden, werden auf der Grundlage von einem einzelnen oder einer Kombination von spezifischen

Behandlungsindikatoren (parasitologisch oder physiologisch) ausgewählt. Dieses Konzept wird hauptsächlich in Bezug auf gastrointestinale Nematoden von Wiederkäuern angewendet (Charlier et al. 2014, European Medicines Agency 2021, Greer et al. 2020).

Bei der dritten Behandlungsstrategie handelt es sich um eine selektive Nichtbehandlung (= selective non treatment). Bei dieser Strategie wird den Individuen, die als nicht behandlungsbedürftig wahrgenommen werden, die Behandlung vorenthalten. Dies kann als eine Form von gezielter selektiver Behandlung betrachtet werden; bei der gezielten selektiven Behandlung werden die zu behandelnden Tiere jedoch auf der Grundlage eines bestimmten Bedarfsparameters ausgewählt, während bei der selektiven Nichtbehandlung ein Teil der Herde (z. B. die am besten aussehenden Tiere) unbehandelt gelassen wird (Greer et al. 2020).

Es gibt keinen einzig richtigen Weg, Refugien optimal bereitzustellen. Vielmehr gibt es je nach Komplexität und Vielfalt sowohl der Parasiten-Epidemiologie als auch der Tierhaltungssysteme eine Reihe von Optionen (Greer et al. 2020).

Als Teil der gezielten (selektiven) Behandlung kann bei Schafen und Ziegen die Beurteilung der Eizahlen im Kot, zusammen mit dem Body Condition Score und der Kotkonsistenz als Leitfaden für die Entwurmung kombiniert werden. Weiters empfiehlt sich die Verwendung von Anämie-Scoring-Systemen (z. B. FAMACHA), um die Tiere zu identifizieren, die entwurmt werden müssen (Ballweber 2014, Scheuerle 2009). Das FAMACHA®-System ist ein Werkzeug zum Nachweis einer klinischen Anämie, die durch einen Befall mit blutsaugenden Parasiten wie *Haemonchus contortus* ausgelöst werden kann. FAMACHA-Systeme wurden sowohl bei Schafen und Ziegen, als auch bei Neuweltkamelen validiert (Storey et al. 2017, van Wyk und Bath 2002). Die Quantifizierung der Eizahlen im Kot, gemeinsam mit der Verwendung von Anämie-Scoring-Systemen und mit der Beurteilung der Kotkonsistenz sind nützliche Indikatoren für den Grad der Weidekontamination und sie sollten in Parasitenmanagement- und Überwachungsprogramme integriert werden (Ballweber 2014).

### **2.3.3. Verwendung von anthelminthischen Kombinationspräparaten**

Anthelminthische Kombinationspräparate, sind Arzneimittel, die zwei oder mehrere Wirkstoffe enthalten, die auf denselben Helminthen abzielen, jedoch mit unterschiedlichen Wirkmechanismen (European Medicines Agency 2017).

Die EMA hebt hervor, dass die Verwendung von anthelminthischen Kombinationspräparaten im Hinblick auf die Verzögerung der Resistenzentwicklung derzeit noch nicht ausreichend wissenschaftlich belegt ist, um eine Empfehlung zur Verwendung solcher Produkte formulieren zu können (European Medicines Agency 2017).

Modellstudien und einige Felddaten haben gezeigt, dass solche Produkte die Entwicklung einer Resistenz gegen neue Wirkstoffe verzögern können oder die Entwicklung einer Anthelminthika-Resistenz gegen bestehende Anthelminthika verzögern können (Bartram et al. 2012, European Medicines Agency 2017, Learmount et al. 2012, Leathwick 2012, Leathwick et al. 2015, Leathwick und Hosking 2009).

Die Verwendung von Kombinationspräparaten könnte jedoch auf mehrere Resistenzen gegen verschiedene Anthelminthika-Klassen selektieren (Geary et al. 2012, Leathwick und Besier 2014, Wrigley et al. 2006).

Die Anwendung von anthelminthischen Kombinationspräparaten wurde bei Neuweltkamelen bereits dokumentiert. Die Studie von Rashid et al. (2018) enthielt einen Online-Fragebogen zu Wurmbekämpfungspraktiken bei Alpakas in Australien. Die Umfrage ergab, dass Alpakas in Australien unter anderem mit doppelten (Benzimidazol und Levamisol), dreifachen (Benzimidazol, Levamisol und makrozyklisches Lakton) und vierfachen (Levamisol, Closantel, Albendazol und Abamectin) Kombinationspräparaten behandelt wurden (Rashid et al. 2018). Rashid et al. (2018) betonten die Notwendigkeit zukünftiger Studien, um die pharmakokinetischen Eigenschaften, die geeignete Dosis und die Verabreichungswege von Anthelminthika zu definieren, die üblicherweise bei Neuweltkamelen verwendet werden.

An dieser Stelle muss hervorgehoben werden, dass Albendazol bei Neuweltkamelen, insbesondere bei Jungtieren, als potenziell toxisch eingestuft wird. Vom Einsatz wird abgeraten (Wittek und Franz 2021).

Derzeit sind keine anthelminthischen Kombinationspräparate zur Anwendung bei Neuweltkamelen in Europa zugelassen. Die Umwidmung von Kombinationspräparaten zur Behandlung von Endoparasitosen bei Neuweltkamelen ist mit Problemen verbunden. Einerseits können die Besonderheiten der Pharmakokinetik und die Anforderungen an die Dosierung der einzelnen Wirkstoffe bei Neuweltkamelen bei der Dosierung von

Wirkstoffkombinationen nicht berücksichtigt werden (Dadak et al. 2013). Für Kombinationspräparate für Neuweltkamele gibt es derzeit keine wissenschaftlich belegten Dosierungsempfehlungen. Die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von anthelmintischen Kombinationspräparaten wurde bei diesen Tieren nicht untersucht (Rashid et al. 2018). Andererseits empfiehlt die EMA, unnötige Wirkstoffexpositionen bei Parasiten zu vermeiden. Die Anwendung kombinierter Breitbandpräparate sollte eingeschränkt werden und diese Arzneimittel sollten nur dann eingesetzt werden, wenn alle im Produkt enthaltenen Substanzen für eine wirksame Behandlung des Tieres erforderlich sind (European Medicines Agency 2021).

#### **2.3.4. Weidemanagement**

Nach längerem und teilweise exzessivem Gebrauch von Anthelminthika hat sich gezeigt, dass die medikamentöse Bekämpfung die Parasiten nicht ausrottet, sondern zur Selektion resistenter Stämme führt (Pomroy 2006). Auf Grund dessen sollte ein integriertes Parasitenbekämpfungsprogramm vermehrt Stall- und Weidehygienemaßnahmen umfassen. Ein völliger Verzicht auf antiparasitäre Wirkstoffe wird dadurch nicht ermöglicht, diese sollten aber mit großem Bedacht eingesetzt werden (Cabaret et al. 2002).

Michel (1985) teilte Weidemanagementstrategien zur Bekämpfung von Nematodenparasiteninfektionen bei Wiederkäuern in präventive, ausweichende und verdünnende Strategien ein. Präventive Strategien beruhten darauf, wurmfreie Tiere auf eine parasitenfreie Weide zu bringen oder die Ausscheidung von Wurmeiern durch eine anthelmintische Behandlung zu Beginn der Weidesaison zu unterdrücken, bis die anfängliche Population infektiöser Larven auf der Weide auf ein sicheres Niveau zurückgegangen war (Michel 1985). Mit ausweichenden Strategien wurde nicht versucht, die Kontamination der Weide mit Parasiteneiern einzuschränken, sondern es wurde geplant, die Tiere auf eine andere Weide zu verlegen, kurz bevor die Larven, die aus dieser Kontamination in beträchtlicher Zahl resultierten, sich auf der ursprünglichen Weide entwickelten und infektiös wurden (Michel 1985). Verdünnende Strategien, beruhten auf der Reduktion der Kontamination der Weide mit Wurmeiern durch die gleichzeitige Beweidung anfälliger Tiere mit einer größeren Population von Tieren derselben Tierart mit erworbener natürlicher Immunität gegen Parasiten (in der Regel ältere, nicht laktierende Tiere) oder auf der

gleichzeitigen Beweidung verschiedener Nutztierarten, deren kombinierte Ausscheidung der Wurmeier geringer war (Michel 1985).

Früher wurde empfohlen, die drei Weidemanagementstrategien von Michel (1985) in Kombination mit einer anthelmintischen Behandlung anzuwenden (Waller 2006). Durch diese Kombination waren die Reinfektionsraten extrem niedrig und die unterdrückende Wirkung einer anthelmintischen Behandlung auf die Nematodeneierproduktion konnte über mehrere Monate verlängert werden, anstatt einige Wochen anzuhalten, wie es auf kontaminierten Weiden zu beobachten war (Waller et al. 1995). Bei konsequenter Durchführung dieser Weidemanagementstrategien in Kombination mit einer anthelmintischen Behandlung ermöglichte jedoch keine dieser Strategien die Etablierung einer anfälligen Nematodenpopulation in Refugien (Sargison 2011). Obwohl diese Strategien bei der Bekämpfung von Parasiteninfektionen sehr wirksam waren, wurde in den letzten Jahren der starke Selektionsdruck erkannt, der auf die Wurmpopulation durch die Bewegung auf wurmfreie Weiden nach der Behandlung ausgeübt wurde (Barger 1999; van Wyk 2001, Besier und Love 2003, Waller 2006).

Die Nachhaltige Nematoden-Managementprogramme basieren heute weitgehend auf dem Konzept von Refugien, bei dem den Populationen von Nematoden, die nicht kürzlich einer Behandlung ausgesetzt waren, bewusst das Überleben ermöglicht wird (Besier 2012). Präventive, ausweichende und/oder verdünnende Weidemanagementstrategien finden weiterhin Anwendung (Michel 1985, Cabaret et al. 2002, Hinney 2012). Maßnahmen, die zur Pflege und zum Erhalt der Weiden beitragen (siehe weiter unten im Text: Portionsweiden, Wechselweiden, Mähen der Weide, Düngung) können eine Umstellung der Tiergruppen auf eine andere Weide erfordern. Diese Umstellung der Tiergruppen konnte bei der Kontrolle von Nematodenpopulationen eingesetzt werden (Cabaret et al. 2002, Hinney 2012). Bei der Umstellung von Tieren auf eine andere Weide muss stets auf den Erhalt von Refugien geachtet werden (van Wyk 2001). Das Weidemanagement alleine reichte laut Cabaret et al. (2002) nicht immer aus um die Wurmbürde bei den Tieren auf ein akzeptables Niveau zu bringen – die Behandlung mit Anthelminthika ist oft weiterhin erforderlich geblieben. Ballweber (2014) empfahl, die Tiere kurz vor der Umstellung nicht zu entwurmen. Sollte eine Entwurmung notwendig sein, sollten nur einzelne Tiere für die Behandlung im Sinne einer (gezielten) selektiven Entwurmung ausgewählt werden (Ballweber 2014, Kenyon und Jackson 2012, Greer et al 2020). Weiters empfahl Ballweber (2014) die Behandlung einige Tage nach der

Umstellung zu verlegen, damit die Eier von anfälligen Wurmpopulationen in die neue Umgebung abgegeben werden könnten und dadurch zum Erhalt von Refugien beitragen würden. Strategien, die nur einen kleinen Anteil der gesamten Nematodenpopulation dem Anthelminthikum aussetzen, beinhalteten einen Kompromiss zwischen dem Erreichen einer angemessenen Nematodenparasitenkontrolle und der Verringerung der Selektionsrate für Anthelminthikaresistenz (Sargison 2011). Mehr zum Thema Risikobewertung von Behandlungskonzepten in Kombination mit Weidemanagement ist im Bericht von Hinney (2012) über kleine Wiederkäuer zu finden.

Die Weidepflege gestaltet sich je nach Betrieb und verfügbarer Weidefläche sehr individuell. Steinwider (2019) hat einige Weidesysteme aufgelistet, die auch als Mischform eingesetzt werden könnten. Je nach individueller Gestaltung kann es bei jeder Form dieser Weidesysteme erforderlich sein, die Tiere auf eine andere Weidefläche zu bringen. Zu den häufigsten Weidesystemen gehörten die Koppelweide (Umtriebsweide, Rotationsweide) mit bzw. ohne Wechsel von Weide-Mahd, die Kurzrasenweide (intensive Standweide, Dauerbeweidung) und die Portionsweide (intensive Koppelweide, intensive Umtriebsweide, Streifenweide). Außerdem beschrieb Steinwider (2019) die Extensive Standweide (Hutweide), Mob Grazing (ganzheitliche Beweidung), die Almweide (Bergweide), sowie diverse Mischformen.

Die Weidepflege ist ein umfangreiches Thema, das über den Rahmen dieser Arbeit hinausgeht. Für allgemeine Informationen zu Weidesystemen und deren Management wird auf weiterführende Literatur verwiesen (Steinwider und Starz 2015). Es sollte beachtet werden, dass sich diese Literatur auf die Rinderhaltung bezieht und nicht auf die Haltung von Neuweltkamelen. Derzeit gibt es keine Studien, die sich speziell mit dem Thema Weidemanagement und -pflege bei Neuweltkamelen befassen. Es besteht Forschungsbedarf, um fundierte Empfehlungen für Neuweltkamele formulieren zu können.

Hinney (2012) hat einige Empfehlungen für das Weidemanagement bei kleinen Wiederkäuern in Österreich formuliert, um den Infektionsdruck mit Nematoden zu reduzieren. Die meisten Infektionen mit Helminthen finden auf der Weide statt. Dies unterstreicht die Bedeutung eines gut durchdachten Weidemanagementprogrammes (Hinney 2012).

In Österreich werden die meisten Wiederkäuer über den Winter aufgestellt. Die auf den Weiden verbleibenden Larven können zu einem je nach Art unterschiedlich hohem

Prozentsatz überwintern (Hinney 2012). Laut Hinney (2012) empfiehlt es sich die Weidetiere nach der Aufstallung über den Winter möglichst spät im Frühling auszutreiben, weil die Anzahl der überlebenden Larven, die durch die Überwinterung bereits geschwächt wurden, in den ersten Frühlingsmonaten weiter abnimmt.

In der Zeit bevor die Tiere ausgetrieben werden kann die Weidefläche zur Heu- und Silagegewinnung vorgenutzt werden. Mit dem Mähen des ersten Aufwuchses können auch infektiöse Larven von den Weiden entfernt werden. Trocknen und Silieren töten die überwiegende Mehrheit der noch im Gras befindlichen Larven (Hinney 2012).

Weiters empfahl Hinney (2012) als weitere prophylaktische Strategie einen häufigen Umtrieb der Tiere (alle 4 - 21 Tage) auf Weiden, die 30-60 Tage nicht genutzt wurden. Diese Strategie setzt jedoch eine sehr große Weidefläche voraus. Alternativ sollte versucht werden, die Weidefläche nach einer Weidesaison zu wechseln, wenn ein häufigerer Weidewechsel mangels verfügbarer Weidefläche nicht praktikabel ist (Cabaret et al. 2002, Schnieder 2006, Hinney 2012).

Darüber hinaus kann bei einem Mangel von Weidefläche ein abwechselndes Weiden oder gemeinsames Weiden von Tieren in Betracht gezogen werden, die nicht für eine Infektion durch dieselben Parasiten anfällig sind, die Alpakas und Lamas infizieren. Grasende Pferde auf der Weide verringern beispielsweise die Anzahl der Larven, denen die Neuweltkamele ausgesetzt sind, und die Neuweltkamele verringern die Anzahl der Larven, denen die Pferde ausgesetzt sind (Ballweber 2014). Die gemeinsame Haltung von Neuweltkamelen mit Schafen, Ziegen und Rindern ist aus parasitologischer Sicht problematisch, weil Hauswiederkäuer und Neuweltkamele teilweise mit den gleichen gastrointestinalen Nematoden befallen werden (Steinwider 2019, Ballweber 2009, Sarre et al. 2012, Cebra et al. 2014, Fowler 2010, Franz et al. 2015, Leguía 1991, Rickard 1994, Rickard und Bishop 1991, Rohbeck 2006, Schmäschke 2015).

Darüber hinaus ist es wichtig durch regelmäßiges Monitoring zu überprüfen, ob ein Zwischenwirt für den Parasitenkreislauf notwendig ist. Bei der Bekämpfung des Leberegels geht es vor allem darum, die Weideflächen vom Zwischenwirt (*Galba truncatula*) freizuhalten. Dies kann durch Abgrenzung besonders feuchter Weideflächen oder durch Trockenlegung erfolgen (Hinney 2012).

Hat ein Betrieb bereits Probleme mit resistenten Wurmstämmen, müssen spezielle Strategien überlegt werden, die über die von Hinney (2012) erörterten Maßnahmen hinausgehen.

Die EMA empfiehlt Weidemanagementroutinen, wie zum Beispiel die Entfernung von Kot von der Weide, um die Anzahl infektiöser Larven zu reduzieren (European Medicines Agency 2017). Der Kot sollte so oft von der Weide entfernt werden, dass infektiöse Larven keine Zeit haben, sich zu entwickeln. Die erforderliche Zeitdauer variiert mit der Temperatur, wobei die Entwicklung bei wärmeren Temperaturen schneller erfolgt (Ballweber 2014). Beispielsweise beträgt die Mindestzeit für die Entwicklung von *Haemonchus contortus*-Larven drei bis vier Tage (Zajac 2006). Es ist daher empfehlenswert, den Kot von der Weide mindestens zwei Mal wöchentlich zu entfernen (Dargatz et al. 2000). Die Angewohnheit von Alpakas und Lamas, Latrinenplätze anzulegen kann zum Vorteil bei der Bekämpfung von Parasitismus genutzt werden. Durch Latrinen entstehen stark durch Parasiteneier kontaminierte Bereiche. Wenn diese Bereiche regelmäßig geräumt werden, werden Parasiteneier und/oder Larven samt dem Kot entfernt, was dazu beitragen kann, die Exposition der Tiere gegenüber Larven zu verringern. Die regelmäßige Entfernung von Kot von den Latrinen ist besonders relevant, weil das Dominanzverhalten unter den Tieren rangniedrigere Tiere forcieren kann, näher an den Latrinen zu fressen, wodurch ihre Exposition gegenüber infektiösen Larven erhöht werden kann (Ballweber 2014). Allerdings ist zu bedenken, dass Jungtiere die Verwendung von Latrinen erlernen müssen und dass gerade Jungtiere häufig eine hohe Wurmbelastung aufweisen. Daher können Jungtiere selbst bei angemessenen Weidemanagement-Routinen für erhebliche Weidekontaminationen verantwortlich sein (Ballweber 2014). Die EMA empfiehlt einen hohen Wurmbefall zu verhindern (European Medicines Agency 2017).

Alle Stadien der Strongylidenlarven werden durch niedrige Temperaturen, direkte Sonneneinstrahlung oder Austrocknung abgetötet. Verschüttetes Futter oder Streu kann Parasitenlarven jedoch Schutz vor diesen Bedingungen bieten. Durch nasse Bereiche um undichte Tränken kann ebenfalls eine günstige Umgebung für die Übertragung von Parasiten geschaffen werden (Ballweber 2014). Die EMA empfiehlt die Verbesserung der Entwässerung der Weiden, um das Risiko von Leberegelinfektionen zu verringern (European Medicines Agency 2017, Sargison 2011). Die Beseitigung von verschüttetem Futter, stehendem Wasser und nassen Bereichen auf der Weide oder im Stall trägt dazu bei, die Übertragung von Parasiten zu minimieren (Ballweber 2014).

Ein weiterer Aspekt der Wurmbekämpfung im Zusammenhang mit Weidemanagement ist der Einsatz von kalkhaltigen Düngemitteln. Podstatzki (2012) hat untersucht, ob eine Kalkdüngung die Parasiten auf der Weide eliminieren kann. Bei einem unter Laborbedingungen

durchgeführten „Düngeversuch“ konnte gezeigt werden, dass Kalkstickstoff und Branntkalk sowohl direkt gegen Larven wirken, als auch die Entwicklung vom Ei zur Larve im Kot reduzieren können. Kalk zeigte eine gute Wirkung gegen die infektionsfähigen Drittlarven. Bei Kalk konnte jedoch keine hemmende Wirkung auf die Entwicklung vom Ei zu Larve im Kot nachgewiesen werden (Podstatzki 2012). Bei der Studie von (Podstatzki 2012) muss angemerkt werden, dass die Toxizität von kalkhaltigen Düngemitteln bei Neuweltkamelen noch nicht untersucht wurde. Es gibt derzeit keine Publikationen zur Fragestellung wie sich eine Kalkdüngung auf die Resorption von Mineralstoffen und Spurenelementen bei Neuweltkamelen auswirkt.

Laut Steinwider (201) können ungünstige Verhältnisse von Mineralstoffen zueinander (z.B. viel Kalzium) bei Neuweltkamelen zu einer schlechteren Resorption von Spurenelementen führen (Steinwider 2019). Bei einem schlecht versorgten Muttertier vor Geburt können die Nachkommen mit einem Nährstoffmangel (z.B. Selen) auf die Welt kommen (Steinwider 2019).

Zum Einsatz von Düngemitteln sei außerdem erwähnt, dass die Düngung mit Harnstoff, Nitraten und Nitriten bei Neuweltkamelen als besorgniserregend eingestuft wird. Ein übermäßiger Verzehr von Nichtprotein-Stickstoffquellen (NPN) kann bei Neuweltkamelen zu einer NPN-Toxikose führen (van Saun und Cebra 2014).

### **2.3.5. Reduktion der Besatzdichte**

Weiters empfiehlt die EMA die Reduktion der Besatzdichte (European Medicines Agency 2017). Auf Weiden mit hoher Besatzdichte wird der größte Teil des verfügbaren Futters verzehrt, was dazu führen kann, dass alle Tiere näher am Boden grasen, was ihre Exposition gegenüber infektiösen Wurmstadien erhöhen kann (Ballweber 2014, Stromberg und Averbeck 1999). Weniger dominante Tiere können dabei umso stärker gezwungen werden, näher an Kotplätzen zu grasen (Ballweber 2014).

### **2.3.6. Quarantäne**

Geeignete Quarantäneprotokolle können die Einschleppung resistenter Helminthen verhindern (European Medicines Agency 2017). Ausstellungstiere und Tiere die neu in die

Herde aufgenommen werden sollten für die Dauer der Quarantäne von der ansässigen Herde isoliert werden. Da die Präpatenzzeit für die meisten gastrointestinalen Nematoden zwei bis vier Wochen beträgt, sollte eine Isolation von zurückkehrenden Tieren oder Neuankömmlingen für einen Monat in Betracht gezogen werden (Ballweber 2009). Die Eizahlen im Kot sollten beurteilt werden und sollte eine Behandlung erforderlich sein, ist es wichtig den Eizahlreduktionstest durchzuführen, um den Behandlungserfolg zu kontrollieren und dadurch der Einschleppung von resistenten Wurmpopulationen entgegenzuwirken (Ballweber 2014).

### **2.3.7. Monitoring der Wurmpopulation**

Aus Umfragen geht hervor, dass viele Tierbesitzer ihre Tiere regelmäßig entwurmen ohne den Endoparasitenstatus ihrer Tiere zu kennen (Bauerstatter et al. 2018, Kultscher et al. 2019). Regelmäßige Kotprobenuntersuchungen und selektive Entwurmungsverfahren bilden derzeit die Ausnahme (Bauerstatter et al. 2018). Die regelmäßige Überwachung des Vorhandenseins von Parasiten in der Herde ist äußerst wichtig, um die spezifischen Parasitenrisiken im Betrieb festzustellen und um das Bekämpfungsprogramm zu bewerten und zu optimieren. Die Empfehlungen für die Häufigkeit der Überwachung variieren von allen zwei Monaten über vierteljährlich bis jährlich. In Betrieben, die von der Entwurmung der gesamten Herde auf gezielte (selektive) Entwurmung umstellen, muss die Quantifizierung und Differenzierung der Wurmeier im Kot der Tiere häufiger durchgeführt werden. Dies ermöglicht jegliche Saisonalität der Nematoden-Eiausscheidung zu erkennen, die bei der Planung des Parasitenbekämpfungsprogramms berücksichtigt werden sollte (Ballweber 2014).

Die Bewertung der Kotkonsistenz war nicht ausreichend um die Eiausscheidung bei Alpakas zu bewerten. Bei Neuweltkamelen mit Endoparasitosen war die Kotkonsistenz in vielen Fällen nicht verändert (Kultscher et al. 2019, Muhm 2021). Zwischen der Kotkonsistenz und der Prävalenz an *Eimeria spp.* wurde bei der Diplomarbeit von Muhm (2021) ein positiver Zusammenhang (0,8) ermittelt. Die Prävalenzen von anderen Endoparasiten, u.a. von Magen-Darm-Strongyliden und *Capillaria*, zeigten einen negativen Zusammenhang zum ermittelten Fecal Score (Muhm 2021). Bei der Studie von Kultscher et al. (2019) konnte keine Korrelation zwischen Kotkonsistenz und Ausscheidung von Strongyliden-Eiern oder Kokzidien-Oozysten festgestellt werden.

Kultscher et al. (2019) unterstreichen die Wichtigkeit, den Endoparasitenstatus durch eine parasitologische Kotuntersuchung zu ermitteln. Nach Kultscher et al. (2019) umfasste eine angemessene Überwachung von Endoparasiteninfektionen bei Neuweltkamelen wie bei anderen Haustierarten, die Überwachung der Eiausscheidung im Kot, eine koproscopische Untersuchung nach der Behandlung zur Beurteilung des Behandlungserfolgs und klinische Beobachtungen der Tiere auf Anzeichen einer parasitären Erkrankung.

Zusätzlich empfohlen Ballweber (2014) und Scheuerle (2009) die Verwendung von Anämie-Scoring-Systemen (siehe Kapitel 2.3.2. Refugien).

Zum Monitoring der Wurmpopulation sei angemerkt, dass ein negativer Kotbefund und/oder die Abwesenheit von klinischen Symptomen das Vorhandensein von Parasiten nicht ausschließen. Zum Beispiel werden die Eier von *Dicrocoelium dendriticum* nicht kontinuierlich ausgeschieden. Häufig verläuft der Befall mit *Dicrocoelium dendriticum* zunächst klinisch inapparent – die Tiere zeigen erst dann Symptome, wenn der Zerstörungsprozess in der Leber bereits sehr weit fortgeschritten ist. Durch regelmäßige Kontrollen kann *Dicrocoelium dendriticum* frühzeitig erkannt und notwendige Maßnahmen zur Therapie und Prophylaxe für die Tiere der Herde eingeleitet werden (Wittek und Franz 2021).

An dieser Stelle muss erwähnt werden, dass derzeit nicht ausreichend Publikationen zu den Eizahlen verschiedener Parasitenarten in Bezug auf Wurmbürde/klinische Symptomatik bei Alpakas vorliegen. Ein gezieltes Monitoring der Wurmpopulation mit Dokumentation der Eizahlen und der klinischen Symptome könnte Daten für weitere Studien zu diesem Thema generieren.

### **2.3.8. Andere Optionen**

Die EMA empfiehlt die Selektion von Tieren, die genetisch weniger anfällig für einen Wurmbefall sind. Dieser Ansatz wurde an Schafen getestet (European Medicines Agency 2017, Stear et al. 2007).

Darüber hinaus befinden sich derzeit weitere biologische Bekämpfungsmethoden in der Entwicklung (European Medicines Agency 2017, Heckendorn et al. 2006, Hertzberg und Sager 2006, Waller 2006). Unter anderem wird derzeit an der Entwicklung von Impfungen geforscht

(Nisbet et al. 2016). Es existiert bereits ein Impfstoff gegen *Haemonchus contortus*. Es wurden bereits erste Studien zur Verträglichkeit und Wirksamkeit bei Schafen, Ziegen und Alpakas durchgeführt (Bassetto et al. 2018, Broomfield et al. 2020, Matos et al. 2017, VanHoy et al. 2018).

Weiters scheint der Einsatz von Pflanzen mit erhöhtem Gehalt an kondensierten Tanninen bei kleinen Wiederkäuern nach den Forschungsergebnissen der letzten Jahre vielversprechend zu sein. Es müssen jedoch offene Fragen, wie Nebenwirkungen, Praktikabilität, Anbau- und Erntemöglichkeiten, Analysemethoden, Wirkmechanismen etc. geklärt werden (Podstatzky 2009). Derzeit gibt es keine Publikationen zur Verträglichkeit und Wirksamkeit von kondensierten Tanninen bei Neuweltkamelen. Laut Ballweber (2014) werden jedoch nichtchemische Ansätze der Wurmbekämpfung bei Neuweltkamelen geprüft. Diese Ansätze umfassen die Fütterung von Pflanzen mit einem hohen Gehalt an kondensierten Tanninen, die Verabreichung von Kupferoxidpartikeln, die Fütterung von Nematoden-fangenden Pilzen oder eine Kombination all dieser Ansätze. Obwohl diese bei der Bekämpfung von gastrointestinalen Nematoden von Schafen und Ziegen vielversprechend sind, muss der Einsatz dieser Optionen bei Neuweltkamelen noch validiert werden (Moore 2008, Soli et al. 2010, Ballweber 2014). Gegenwärtig haben sich keine natürlichen Entwurmungsmittel, einschließlich Zwiebeln, Knoblauch, Preiselbeeren und Diatomeenerde, als wirksam gegen die Magen-Darm-Parasiten von Neuweltkamelen erwiesen (Ballweber 2014).

#### **2.4. Anthelminthika die bei Nutztieren von Resistenzen durch Trichostrongyliden betroffen sind: die Situation in Europa**

Bei Nutztieren wurde häufig über Resistenzen gegen alle Gruppen von Breitband-Anthelminthika berichtet (Coles et al. 2006, Dadak et al. 2013, Kaplan 2004, Wolstenholme et al. 2004). Bei ihrer ersten Einführung waren die Breitband-Anthelmintika, einschließlich der Benzimidazole, Imidazothiazole und der makrozyklischen Laktone, hochwirksam. Durch intensiven Gebrauch wurden jedoch innerhalb eines Jahrzehnts nach der Einführung aller Anthelminthika-Klassen bei vielen Tierarten weltweit arzneimittelresistente Wurmpopulationen selektiert, sodass die Anthelminthika-Resistenz heute ein großes globales Problem geworden ist, das bei kleinen Wiederkäuern, Pferden und Rindern auftritt (El-Abdellati et al. 2010, Geary

et al. 2012, Jabbar et al. 2006, Kaplan 2004, Kaplan und Vidyashankar 2012, Molento et al. 2012, Reinemeyer 2012, Sutherland und Leathwick 2011, Waghorn et al. 2006).

Anthelminthikaresistenz bei gastrointestinalen Nematoden wurde in ganz Europa gemeldet und überall dort nachgewiesen, wo Studien durchgeführt wurden (mit einigen bemerkenswerten Ausnahmen, z. B. Italien und Spanien, mit einer geringen Prävalenz von Anthelminthikaresistenzen) (Rose Vineer et al. 2020).

*Haemonchus contortus* neigt aufgrund seines hohen Reproduktionsvermögens besonders schnell zur Entwicklung von Resistenzen gegen Anthelminthika (Kotze und Prichard 2016). Rezente Studien berichten über alarmierende Resistenzwerte von *Haemonchus contortus*-Stämmen bei Schafen (Ploeger und Everts 2018, Sales und Love 2016, Untersweg et al. 2021). Bei Neuweltkamelen wurden bereits erste Studien zur Resistenz von *Haemonchus contortus*-Stämmen veröffentlicht (Kultscher et al. 2019, Sarre et al. 2012). Die Entwicklung neuartiger Anthelminthika für die Bekämpfung multiresistenter Nematoden ist deshalb weltweit von großer Bedeutung (Dadak et al. 2013).

Laut einer rezenten Meta-Studie von Rose Vineer et al. (2020) über den Studienzeitraum zwischen 1980 und 2020, variierte die Prävalenz der Anthelminthikaresistenz in gastrointestinalen Nematoden gegenüber Benzimidazolen, Levamisol, makrozyklischen Laktonen und Moxidectin, unterteilt nach Anthelminthika-Klassen, im Durchschnitt der gesamten Datenbank zwischen 0 % und 48 %. Rose Vineer et al. (2020) heben jedoch hervor, dass die Konfidenzintervalle breit waren und dass zwischen den Studien ein hohes Maß an Heterogenität bestand.

Es gab auch erhebliche Unterschiede innerhalb und zwischen den Regionen, abhängig von der Wirtart und der Anthelminthika-Klasse. Die geschätzte regionale (Länder-)Prävalenz lag zwischen 0 % und 100 % je nach Tierhaltungssektor und Anthelminthika-Klasse und stieg im Allgemeinen mit zunehmendem Forschungsaufwand in einem Land an (Rose Vineer et al. 2020).

In den wenigen Ländern mit ausreichenden Daten über einen längeren Zeitraum zeigte sich für alle Anthelminthika-Klassen bei gastrointestinalen Nematoden eine Tendenz zu steigender Anthelminthikaresistenz (Rose Vineer et al. 2020).

Zusammenfassend ermittelten Rose Vineer et al. (2020) die folgenden durchschnittlichen Resistenzprävalenzen bei gastrointestinalen Nematoden:

Bei Schafen und Ziegen lag die durchschnittliche Resistenzprävalenz für Benzimidazole bei 86%, makrozyklische Laktone außer Moxidectin bei 52%, Levamisol bei 48% und für Moxidectin bei 21%. Alle wichtigen Gattungen der gastrointestinalen Nematoden überlebten die Behandlung in den verschiedenen Studien (Rose Vineer et al. 2020).

Bei Rindern lag die durchschnittliche Resistenzprävalenz für Benzimidazole bei 0 – 100 %, makrozyklische Laktone außer Moxidectin bei 0 – 100 %, Levamisol bei 0 – 17 % und für Moxidectin bei 0 – 73%. Sowohl *Cooperia* als auch *Ostertagia* überlebten die Behandlung (Rose Vineer et al. 2020).

Zehn Studien waren sich weitgehend einig, dass Anthelminthikaresistenz gegen Monepantel bei Schafen derzeit in Europa selten ist, obwohl sich diese Studien nur auf sechs Länder konzentrierten (Rose Vineer et al. 2020).

Es lagen nicht genügend Daten vor, um Schlussfolgerungen zur Anthelminthikaresistenz bei gastrointestinalen Nematoden gegen Closantel zu ziehen (Rose Vineer et al. 2020).

Eine ältere Studie von Geurden et al. (2015) beschreibt die Resistenzlage in Europa in Bezug auf die Wirkstoffe Ivermectin und Moxidectin bei gastrointestinalen Nematoden von Rindern. Insgesamt 753 Rinder auf 40 Betrieben wurden in Deutschland (12 Betriebe), Großbritannien (10 Betriebe), Italien (10 Betriebe) und Frankreich (8 Betriebe) untersucht. Eine verminderte Wirksamkeit wurde in der Hälfte oder mehr der Betriebe in Deutschland, Frankreich und Großbritannien festgestellt. Bei Moxidectin wurde die Resistenz auf drei Betrieben in Frankreich und auf jeweils einem Betrieb in Deutschland und in Großbritannien nachgewiesen. Bei Ivermectin wurde die Resistenz auf drei Betrieben im Vereinigten Königreich und auf jeweils einem Betrieb in Deutschland und in Frankreich nachgewiesen. Bei den verbleibenden Betrieben mit verminderter Wirksamkeit konnte der Resistenzstatus aufgrund der verfügbaren Daten nicht eindeutig eingestuft werden. Nach der Behandlung wurden *Cooperia spp.* Larven am häufigsten identifiziert, aber auch *Ostertagia ostertagi* wurde vor allem in Großbritannien und Deutschland gefunden (Geurden et al. 2015).

Zusammenfassend, dokumentierte die Studie von Geurden et al. (2015), dass die Wirksamkeit von Ivermectin und Moxidectin in europäischen Rinderhaltungsbetrieben geringer war als sie eingeschätzt wurde, mit bestätigter Anthelminthikaresistenz in 12,5 % der Betriebe.

Weiters werden vereinzelte Studien aufgelistet, die jeweils eine Momentaufnahme der Resistenzsituation auf den untersuchten Betrieben einiger Länder Europas beschreiben.

In einer rezenten Studie von Untersweg et al. (2021) in Österreich wurde die Wirksamkeit von Benzimidazolen (Fenbendazol und Albendazol), Avermectinen (Ivermectin, Doramectin), Moxidectin und Monepantel gegen Trichostrongyliden beim Schaf getestet. Dabei wurde eine verminderte Wirksamkeit aller in Österreich für Schafe verfügbaren Anthelminthika beobachtet. Außerdem wurde bei dieser Studie ein erster eindeutiger Nachweis einer Moxidectin- und Monepantel-Resistenz in Österreich beschrieben (Untersweg et al. 2021).

Die hohe Häufigkeit der Benzimidazol-Resistenz von 64 % in der Studie von Untersweg et al. (2021) war vergleichbar mit den Beobachtungen der meisten mittel- und einigen südeuropäischen Studien, wobei insbesondere Italien und Spanien eine deutlich geringere Prävalenz aufwiesen. Bei Nord- und osteuropäischen Ländern wurde ebenfalls tendenziell eine geringere Häufigkeit von Benzimidazol-Resistenzen festgestellt (Rose Vineer et al. 2020). Obwohl sich eine Moxidectin-Resistenz laut Prichard und Geary (2019) eher langsam entwickeln könnte, scheint sie in Österreich mit 24% der getesteten Betriebe weit fortgeschritten zu sein. Nur wenige europäische Studien haben Moxidectin in einer größeren Zahl von Betrieben untersucht. Die Häufigkeit von Moxidectin-Resistenzen war in Großbritannien und den Niederlanden mit 37% bzw. 34% etwas höher als in Österreich und in Deutschland mit 19% vergleichbar, während in Italien keine Moxidectin-Resistenz beschrieben wurde (Rose Vineer et al. 2020, Untersweg et al. 2021).

Im Gegensatz zu Moxidectin scheint sich die Monepantel-Resistenz schnell zu entwickeln (van den Brom et al. 2015). Passend dazu, wurde bei der Studie von Untersweg et al. (2021) in beiden getesteten Schafbetrieben eine Monepantel-Resistenz beobachtet. Auch in Belgien, den Niederlanden, der Schweiz und in Großbritannien wurde bereits eine Monepantel-Resistenz in europäischen Ländern beobachtet (Rose Vineer et al. 2020, Untersweg et al. 2021).

Die am häufigsten in Larvenkulturen nachgewiesene Trichostrongyliden-Gattung war *Haemonchus*, die in Österreich bisher kaum nachgewiesen wurde, gefolgt von *Trichostrongylus*. *Haemonchus* und *Trichostrongylus* waren gleichzeitig die resistentesten Gattungen in dieser Studie (Untersweg et al. 2021). Die multispezifische Resistenz von Trichostrongyliden in Österreich scheint laut Untersweg et al. (2021) zuzunehmen und *Haemonchus contortus* wurde im Vergleich zu früheren Studien unerwartet häufig nachgewiesen.

Es kann jedoch nicht abgeschätzt werden, wie schnell sich diese Resistenzen in den österreichischen Nematodenpopulationen entwickelt haben und wie hoch die tatsächliche

Prävalenz der Anthelminthikaresistenz ist, denn wie auch in anderen europäischen Ländern, stehen nicht ausreichend repräsentative Daten zur Verfügung (Untersweg et al. 2021).

Bauer (2001) dokumentierte eine multispezifische Resistenz von Trichostrongyliden gegen Benzimidazole in einer Ziegenherde in Deutschland. Im Vergleich zu den Kontrollen reduzierte Albendazol die mittlere Eizahl von Trichostrongyliden im Kot von Ziegen um 82 % und die mittlere Wurmzahl von *Haemonchus contortus* um 22 %, *Ostertagia circumcincta* um 10 % und *Trichostrongylus colubriformis* um 41 %. Ivermectin war zu 100 % wirksam. Dies war der erste Bericht aus Deutschland über eine multispezifische Resistenz gegen Benzimidazole in einer Trichostrongyliden-Population von Ziegen (Bauer 2001).

Scheuerle et al. (2009) berichteten über das Auftreten von Anthelminthikaresistenzen bei *Haemonchus contortus* bei kleinen Wiederkäuern (Ziegen und Schafen) in der Schweiz und in Süddeutschland.

Im ersten Teil dieser Studie wurde bei Ziegen eine Resistenz von gastrointestinalen Nematoden gegen Eprinomectin, sowie eine hohe Wirksamkeit von Moxidectin festgestellt. Nach einer Behandlung von zwei Ziegenherden mit Eprinomectin (Vertreter von Avermectinen, Klasse: makrozyklische Laktone) betrug die Eizahlreduktion (EZR) 17,4% bzw. 27,5%, was das Auftreten einer Anthelminthika-Resistenz gegen Eprinomectin in diesen beiden Herden eindeutig bestätigt hat. Die alternativ verabreichte Moxidectin-Behandlung einer Herde führte zu einer Eizahlreduktion von 99,1 % im Kot der Ziegen (Scheuerle et al. 2009).

Im zweiten Teil dieser Studie wurden drei Gruppen von Schafen mit jeweils einem anderen Anthelminthikum aus der Klasse der Benzimidazole behandelt. Die Eizahlreduktion betrug für Albendazol 70,8% und 55,3%, Fenbendazol 52,4% und für Oxfendazol 47,3%, was für eine Resistenz von gastrointestinalen Nematoden gegen alle drei Wirkstoffe spricht. Außerdem wurden zwei dieser Schafgruppen mit Moxidectin behandelt, wobei eine EpG-Reduktion von 100 % bzw. 44,3 % festgestellt wurde, und damit auch eine Resistenz gegen makrozyklische Laktone in einer der beiden Schafherden (Scheuerle et al. 2009).

Kotlarvenkulturen vor und nach der Behandlung ergaben *Haemonchus contortus* als die vorherrschende resistente Spezies (Scheuerle et al. 2009).

Cringoli et al. (2007) haben das Vorhandensein einer Resistenz von Trichostrongylen gegen Benzimidazole in einer Ziegenfarm in Italien dokumentiert. *Trichostrongylus colubriformis* war die einzige resistente Strongylidenart in dieser Studie. Das Ausmaß der

Anthelminthikaresistenz wurde im Jahre 2007 in südeuropäischen Ländern als geringer eingeschätzt und wurde in Italien bis 2007 nicht gemeldet (Cringoli et al. 2007).

Bei einer Studie von Zanzani et al. (2014) in Nord-Italien wurde eine Resistenz und ein Verdacht auf Resistenz von gastrointestinalen Nematoden gegen Benzimidazole bei 40 % der getesteten Ziegen-Herden festgestellt, sowie eine Resistenz von gastrointestinalen Nematoden gegen Eprinomectin (Vertreter von Avermectinen, Klasse: makrozyklische Laktone) bei 20 % der behandelten Ziegen-Herden.

Geurden et al. (2014) haben das Vorhandensein einer Anthelminthikaresistenz sowie einer multiplen Resistenz gegen Anthelminthika bei gastrointestinalen Nematoden von Schafen in Frankreich, Griechenland und in Italien dokumentiert. Bei dieser Studie wurde die Wirksamkeit von Moxidectin, Ivermectin, Levamisol und von einem Benzimidazol in den drei Ländern untersucht. In Frankreich wurden die Tiere mit Netobimin statt mit Levamisol behandelt (Geurden et al. 2014).

Die Ergebnisse der Studie zeigten eine hohe Wirksamkeit nach der Behandlung mit oralen Formulierungen von Moxidectin 99-100 % und Ivermectin 98-100 % bei allen Betrieben außer bei einem Betrieb in Griechenland. Bei diesem Betrieb wurde eine multiple Resistenz gegen vier Anthelminthika festgestellt. Die Wirksamkeit von Moxidectin betrug auf diesem Betrieb 91 %, Ivermectin 0 %, Benzimidazol 58 % und von Levamisol 87 % (Geurden et al. 2014).

In Griechenland und in Italien wurden bei einigen Betrieben Anthelminthikaresistenzen gegen Levamisol und Benzimidazol beobachtet, wobei auf einigen Betrieben dieser beiden Länder eine multiple Resistenz gegen Anthelminthika festgestellt wurde (Geurden et al. 2014).

In Frankreich wurden Anthelminthikaresistenzen gegen Benzimidazole und Netobimin in allen der zehn untersuchten Betriebe festgestellt (Geurden et al. 2014).

Zusammenfassend, wurde bei der Studie von Geurden et al. (2014) eine hohe Wirksamkeit von oralen Behandlungen mit Moxidectin und Ivermectin auch in den Betrieben mit Benzimidazol-, Levamisol- oder Netobimin-resistenten Wurmpopulationen festgestellt (Geurden et al. 2014).

In allen drei Ländern war *Teladorsagia sp.* die am häufigsten nach der Behandlung identifizierte Nematodenlarve, gefolgt von *Haemonchus sp.* und *Trichostrongylus sp.*, mit Unterschieden zwischen den Betrieben und Behandlungen (Geurden et al. 2014).

Die Studie von Bosco et al. (2020) in Süditalien stellt ein gutes Beispiel für die Implementierung der Früherkennung der Anthelminthikaresistenz dar. In einem als Anthelminthikaresistenz-frei geltenden Gebiet wurde die Gefahr einer verminderten Wirksamkeit von Anthelminthika gegen gastrointestinale Nematoden bei Schafen ausgesprochen (Bosco et al. 2020).

Es wurde die Wirksamkeit von Benzimidazolen und makrozyklischen Laktone untersucht. Basierend auf dem Eizahlreduktionstest wurde eine hohe Wirksamkeit von 95,7% bis 100% für Albendazol (Klasse: Benzimidazole) und Ivermectin (Klasse: makrozyklische Laktone) in acht Betrieben beobachtet. In zwei Betrieben wurde die Wirksamkeit der makrozyklischen Laktone als „normal“ eingestuft, jedoch wurde bei Albendazol in einem Betrieb eine „reduzierte“ Wirksamkeit mit einer 75%igen Eizahlreduktion und in einem anderen Betrieb eine „vermutete“ Wirksamkeit mit einer 93,3%igen Eizahlreduktion festgestellt. Vierzehn Tage nach der Behandlung waren *Trichostrongylus*, gefolgt von *Haemonchus*, die vorherrschenden Gattungen der gastrointestinalen Nematoden (Bosco et al. 2020).

Die Studie von Albuquerque et al. (2017) in Île der France, in Frankreich, und in Santa Inés, in Spanien, dokumentierte die Entwicklung einer Resistenz von *Haemonchus contortus* sowohl nach einer suppressiven Behandlung mit mehreren Anthelminthika einschließlich Monepantel, als auch nach einer gezielten selektiven Behandlung von Schafen mit Monepantel.

Eine klinisch anfällige Wurmpopulation von *Haemonchus contortus* wurde bei dieser Studie in weniger als vier Monaten resistent gegen Monepantel. *Haemonchus contortus* entwickelte bei dieser Studie außerdem eine Mehrfachresistenz gegen eine kombinierte Behandlung mit Monepantel, Levamisol und Albendazol (Albuquerque et al. 2017).

Martínez-Valladares et al. (2015) berichteten über eine Resistenz von gastrointestinalen Nematoden gegen die am häufigsten verwendeten Anthelminthika bei Schafen, Rindern und Pferden in Spanien.

Die Wirksamkeit der häufig verwendeten makrozyklischen Laktone – Ivermectin und Moxidectin – wurde bei Schafen, Rindern und Pferden gemessen. Darüber hinaus wurden Albendazol und Levamisol bei Schafen, sowie Oxibendazol und Pyrantel bei Pferden untersucht. In allen zehn Schafherden wurde eine Resistenz gegen mindestens einen der Wirkstoffe nachgewiesen. Der nach der Behandlung von Schafen identifizierte Hauptparasit war *Teladorsagia circumcincta*. Darüber hinaus wurden in fünf Schafherden Multiresistenzen festgestellt – in vier Betrieben gegen Medikamente aus verschiedenen Gruppen; in einem

Betrieb gegen Moxidectin und Ivermectin; und in einem anderen Betrieb gegen alle getesteten Medikamente (Martínez-Valladares et al. 2015).

Bei Rindern betrug die Wirksamkeit sowohl von Moxidectin als auch von Ivermectin in vier bzw. drei Betrieben 100 %. In den restlichen 60 % der getesteten Betriebe wurde eine Anthelminthikaresistenz bzw. ein Verdacht auf Anthelminthikaresistenz gegen Moxidectin und Ivermectin festgestellt. Der am häufigsten nach der Behandlung identifizierte Parasit war *Trichostrongylus spp.*, obwohl in einem Betrieb auch *Ostertagia ostertagi* nach der Behandlung identifiziert wurde (Martínez-Valladares et al. 2015).

Bei Pferden waren alle vier untersuchten Medikamente hochwirksam gegen Strongyliden, mit Wirksamkeiten für die makrozyklischen Laktone von 95-100 %, Oxibendazol 95-100 % und Pyrantel von 94-100%, obwohl bei drei Herden ein Verdacht auf Resistenz gegen Pyrantel nachgewiesen wurde (Martínez-Valladares et al. 2015).

Zusammenfassend wurde bei der Studie von Martínez-Valladares et al. (2015) bei allen untersuchten Schafherden im Nordwesten Spaniens eine Anthelminthikaresistenz gegen mindestens eines der am häufigsten verwendeten Medikamente festgestellt. Das Auftreten von Anthelminthikaresistenzen gegen makrozyklische Laktone bei Rindern war höher als erwartet, stimmte jedoch mit den Beobachtungen bei Schafen überein. Bei Pferden waren alle in der Studie verwendeten Anthelminthika wirksam gegen Strongyliden (Martínez-Valladares et al. 2015).

Domke et al. (2012) haben die Prävalenz von Anthelminthikaresistenzen bei gastrointestinalen Nematoden bei Schafen und Ziegen in Norwegen untersucht. 10,5 % bzw. 31,0 % der zufällig bzw. nicht zufällig ausgewählten Schafherden wiesen eine Resistenz gegen Albendazol (Klasse: Benzimidazole) auf. Bei der Beschränkung des Gebietes auf den Landkreis Rogaland zeigten 80% der nicht zufällig ausgewählten Schafherden eine Benzimidazol-Resistenz. Die Wirksamkeit von makrozyklischen Laktone betrug bei allen untersuchten Schaf- und Ziegenherden 100 %. In Larvenkulturen nach der Behandlung von den nicht zufällig ausgewählten Herden wurden die Nematoden-Gattungen *Teladorsagia* und *Trichostrongylus* in fünf Herden am häufigsten nachgewiesen, *Haemonchus* in zwei Herden und eine Mischung dieser Gattungen wurde in den verbleibenden zwei Herden nachgewiesen. In den Ziegenherden waren die Infektionsraten mit gastrointestinalen Nematoden vor der Behandlung im Vergleich zu den Schafherden niedrig. Dennoch wurde in einer Herde eine Anthelminthikaresistenz gegen Benzimidazole in *Teladorsagia* und *Trichostrongylus* gefunden (Domke et al. 2012).

In einer rezenten Studie von Babják et al. (2021) wurde die Wirksamkeit von Benzimidazol, Ivermectin und Levamisol gegen gastrointestinale Nematoden auf einer Ziegenfarm in der Slowakei untersucht. Es wurden multiple Anthelminthikaresistenzen festgestellt (Babják et al. 2021).

Die niedrigste Wirksamkeit wurde bei Ivermectin einer mit 60%igen Eizahlreduktion beim Eizahlreduktionstest festgestellt. Die Wirksamkeit von Benzimidazol lag zwischen 80,3 und 86,5 % und die Wirksamkeit von Levamisol betrug 94 % (Babják et al. 2021).

*Teladorsagia* war bei dieser Studie die dominierende Gattung nach der Behandlung mit Benzimidazol, Ivermectin und Levamisol. Nach der Behandlung mit Benzimidazol und Levamisol wurde *Haemonchus contortus* identifiziert (Babják et al. 2021).

Eine rezente Studie von Vadlejš et al. (2021) dokumentierte eine Resistenz von Strongyliden gegen Anthelminthika bei Ziegen in der Tschechischen Republik.

Eine Resistenz gegen Benzimidazole wurde in 75 % der getesteten Betriebe festgestellt, mit hochgradiger Resistenz in 22 % der betroffenen Herden (Vadlejš et al. 2021).

In 54% der Betriebe wurde eine Resistenz gegen Ivermectin festgestellt, mit hochgradiger Resistenz in 62 % der betroffenen Herden. Die Gattungen *Teladorsagia*, *Trichostrongylus* und *Haemonchus* wurden am häufigsten nachgewiesen (Vadlejš et al. 2021).

In 46% der Herden wurde eine Mehrfachresistenz gegen Benzimidazole und Ivermectin festgestellt. Mit der Studie von Vadlejš et al. (2021) wurde zum ersten Mal eine doppelte Anthelminthikaresistenz in der Tschechischen Republik dokumentiert. Laut Vadlejš et al. (2021) gab es eine signifikante Korrelation zwischen der Ivermectin- bzw. Benzimidazolresistenz und der Höhe der Besatzdichte sowie der Unerfahrenheit der Landwirte (Vadlejš et al. 2021).

Eine rezente Studie (Untersuchungszeitraum von September 2018 bis Juni 2019) von Mickiewicz et al. (2021) hat die Prävalenz von Anthelminthikaresistenzen bei gastrointestinalen Nematoden bei Ziegen in Polen untersucht.

Es wurden Benzimidazole, makrozyklische Lactone und Imidazothiazole, repräsentiert durch Levamisol, untersucht. Die Studie umfasste 42 Milchziegenherden, die über das Land verteilt lagen (Mickiewicz et al. 2021).

Die in Ziegenherden in Polen am häufigsten verwendeten Anthelminthika-Klassen waren Benzimidazole (92%), gefolgt von makrozyklischen Laktonen (85%) und von Levamisol (13%).

Resistenzen gegen Benzimidazole wurden in 37 Herden (88%) festgestellt, gegen makrozyklische Laktone in 40 Herden (95 %) und gegen Levamisol in 5 Herden (12 %). In 5 Herden (12%) wurde eine Mehrfachresistenz gegen alle drei Anthelminthikaklassen festgestellt. Die wichtigsten resistenten gastrointestinalen Nematoden waren *Haemonchus contortus* und *Trichostrongylus spp.* (Mickiewicz et al. 2021).

Die Verwendung von Benzimidazolen und die Häufigkeit von anthelminthischen Behandlungen standen in einem signifikanten Zusammenhang mit dem Vorkommen von Anthelminthikaresistenzen gegen Benzimidazole in polnischen Ziegenherden (Mickiewicz et al. 2021).

Zusammenfassend beschreibt die Studie von Mickiewicz et al. (2021) die Existenz von Anthelminthikaresistenzen gegen Benzimidazole, makrozyklische Laktone und gegen Levamisol auf polnischen Ziegenbetrieben. Laut Mickiewicz et al. (2021) sind Resistenzen gegen Benzimidazole und makrozyklische Laktone weit verbreitet, während die Resistenz gegen Levamisol derzeit auf niedrigem Niveau liegt. Ein beträchtlicher Teil der Ziegenherden beherbergt multiresistente gastrointestinale Nematoden (Mickiewicz et al. 2021).

## **2.5. Anthelminthika die zur Behandlung von Alpakas und Lamas angewendet werden**

Bei der Behandlung mit Anthelminthika muss beachtet werden, dass Neuweltkamele in der Europäischen Union als „Lebensmittel produzierende Tiere“ eingestuft werden. Daher müssen bei der pharmakologischen Behandlung bei diesen Tieren besondere Richtlinien beachtet werden. Derzeit gibt es keine zugelassenen Arzneimittel für Neuweltkamele. Geeignete Arzneimittel müssen deshalb von anderen Tierarten (Rind, Schaf, Ziege oder Pferd) umgewidmet werden (Dadak et al. 2013). Dies gilt auch für Anthelminthika in Deutschland - medikamentöse Behandlung muss bei Neuweltkamelen mit einem umgewidmeten Arzneimittel erfolgen (Wittek und Franz 2021). In Österreich ist eine hoch konzentrierte Praziquantel-Zubereitung als „magistrale Zubereitung“ unter dem Namen Prazikamel erhältlich (Emmerich et al. 2016). Mit Ausnahme vom Wirkstoff Albendazol, bei dem toxische Effekte bei Alpakas, insbesondere nach mehrfacher Anwendung bei Jungtieren, beschrieben wurden, sind alle Anthelminthika nutzbar (Emmerich et al. 2016, Gruntman et al. 2009, Wittek und Franz 2021). Dabei ist jedoch zu beachten, dass Pour-on-Präparate die Haut von Neuweltkamelen nicht oder nur unzureichend penetrieren und daher zur Therapie von Endoparasitosen nicht geeignet sind (Emmerich et al. 2016, Wittek und Franz 2021).

Außerdem stellen Formulierungen zur äußeren Anwendung ein besonderes Risiko in Bezug auf die Resistenzselektion dar (European Medicines Agency 2017).

Dosierungsempfehlungen für Neuweltkamele von den häufig benutzten Anthelminthika, sowie Angaben in Bezug auf das Wirkungsspektrum der aufgelisteten Arzneimittel wurden in Tab. 1. zusammengefasst (Ballweber 2014, Emmerich et al. 2016, Wittek und Franz 2021).

Weiters wurden Studien zur Bestimmung der Dosis von Anthelminthika bei Alpakas und Lamas in der wissenschaftlichen Arbeit von Franz et al. (2015) zusammengefasst.

## 2.6. Anthelminthikaresistenzen bei Neuweltkamelen

Parasitismus durch gastrointestinale Nematoden stellt bei Neuweltkamelen weltweit ein gesundheitliches Problem dar und zur Parasitenbekämpfung ist häufig eine Behandlung mit Anthelminthika erforderlich. Obwohl bei Wiederkäuern weltweit über Resistenzen gegen Anthelminthika berichtet wurde, liegen derzeit nur wenige Daten über das Auftreten von Anthelminthikaresistenzen bei Neuweltkamelen vor (Sarre et al. 2012).

Eine rezente Studie von Kultscher et al. (2019) hat die Wirksamkeit von verschiedenen Anthelminthika bei Alpakas in Deutschland untersucht.

Laut Kultscher et al. (2019) sind gastrointestinale Strongyliden bei deutschen Alpakas weit verbreitet und insbesondere Fenbendazol war nicht ausreichend wirksam, um die Ausscheidung von Strongyliden zu reduzieren.

Die vor der Behandlung am häufigsten durch Flotation nachgewiesenen Parasiten waren *Eimeria spp.* (75,1%) gefolgt von Strongyliden (55,0%), *Nematodirus spp.* (19,3%), Cestoden (3,1%) und *Trichuris* (2,7%) (Kultscher et al. 2019).

Positive Tiere (mindestens 150 EpG) wurden mit Fenbendazol (n = 71 Proben), Moxidectin (n = 71) oder mit Monepantel (n = 66) behandelt. Larvenkulturen aus dem Kot der positiven Tiere vor der Behandlung (n = 23 positive gepoolte Betriebsproben) ergaben *Haemonchus* (87 % der Betriebe), *Cooperia* (43,5 %), *Trichostrongylus* (21,7 %), *Ostertagia* (13,0 %), *Nematodirus* und *Oesophagostomum* (jeweils 4,3 %). Die Behandlung mit Fenbendazol reduzierte die Eizellausscheidung um 45 %, mit Moxidectin um 91 % und mit Monepantel um 96 % (Kultscher et al. 2019).

Auf Betriebsebene wiesen 13/18 der Betriebe, die Fenbendazol verwendeten, 6/6 der Betriebe, die Moxidectin verwendeten, und 2/5 der Betriebe, die Monepantel verwendeten, individuelle Eizahlreduktionswerte von < 90 % (Fenbendazol) bzw. < 95 % (Moxidectin, Monepantel) auf. *Haemonchus* und *Cooperia* waren in den Betrieben mit reduzierter Behandlungswirksamkeit überrepräsentiert (Kultscher et al. 2019).

Weiters dokumentierte die Studie von Sarre et al. (2012) zum ersten Mal das Auftreten einer Resistenz von *Haemonchus contortus* gegen Doramectin (Klasse: makrozyklische Laktone) auf einem Alpakabetrieb in Belgien.

In der Studie von Sarre et al. (2012) wurde der Verdacht auf Resistenz gegen Doramectin bei Alpakas abgeklärt. Nach der Behandlung mit Doramectin ergab die Beurteilung der Eizahlen eine Behandlungswirksamkeit von nur 68 %. Die Larvenkultur ergab *Haemonchus contortus* 98,5% und *Cooperia oncophora* (<1,5%) (Sarre et al. 2012).

Die Studie von Jabbar et al. (2013) stellt einen ersten Bericht über Anthelminthikaresistenz von *Haemonchus contortus* gegen makrozyklische Laktone bei Alpakas in Australien dar.

Nach einer post-mortem-Untersuchung eines Alpakas und basierend auf der ausschließlichen Verwendung von makrozyklischen Laktonen in der Herde in den letzten sechs Jahren wurde der Verdacht auf eine Resistenz von *Haemonchus contortus* gegen das makrozyklische Lakton Abamectin als Todesursache ausgesprochen. Daraufhin wurde ein Eizahlreduktionstest mit Closantel (Klasse: Salicylsäureanilide) und Ivermectin (Klasse: makrozyklische Laktone) durchgeführt. Der Eizahlreduktionstest ergab eine Wirksamkeit von 99% für Closantel und 35% für Ivermectin, was darauf hindeutet, dass das Versagen der Behandlung wahrscheinlich auf das Vorliegen einer Resistenz gegen makrozyklische Laktone zurückzuführen war. Die Larvenkultur nach der Behandlung mit Ivermectin ergab 99 % *Haemonchus contortus* und 1 % *Cooperia oncophora*. Dieses Ergebnis wurde durch einen PCR-Assay bestätigt (Jabbar et al. 2013).

Die Studie von Rashid et al. (2018) bewertete die Wurmbekämpfungspraktiken und die Wirksamkeit von häufig verwendeten Anthelminthika bei Alpakas in Australien. Bei dieser Studie wurde außerdem das Ausmaß der Anthelminthikaresistenz bei gastrointestinalen Nematoden von Alpakas dokumentiert (Rashid et al. 2018).

Es wurde die Wirksamkeit von acht Anthelminthika und/oder deren Kombinationen (Closantel, Fenbendazol, Ivermectin, Monepantel und Moxidectin, sowie eine Kombination aus Levamisol, Closantel, Albendazol und Abamectin) untersucht (Rashid et al. 2018).

Als Teil dieser Studie wurde ein Online-Fragebogen erstellt. Die Rücklaufquote des Fragebogens betrug 94 % (91/97). Fast die Hälfte der Befragten hielt Alpakas zusammen mit Schafen und Rindern, und 26% der Befragten erlaubten Alpakas, zusammen mit diesen Wiederkäuern zu grasen. Obwohl nur 63 % der Befragten Würmer als ein wichtiges Gesundheitsproblem für Alpakas empfanden, verwendete die Mehrheit der Befragten (89 %) Anthelmintika, um Alpakas gegen den Befall mit gastrointestinalen Nematoden zu behandeln (Rashid et al. 2018). An dieser Stelle muss erwähnt werden, dass aus den Umfragen von Bauerstatter et al. (2018) und Kultscher et al. (2019) hervorgeht, dass viele Tierbesitzer ihre Tiere regelmäßig entwurmen ohne den Kotbefund zu kennen. Die am häufigsten verwendeten Anthelminthika waren in der Studie von Rashid et al. (2018), die makrozyklischen Laktone, Monepantel, Benzimidazol, Levamisol, Closantel und deren Kombinationen, und sie wurden typischerweise in der für Schafe empfohlenen Dosis verabreicht.

Die Ergebnisse vom Eizahlreduktionstest zeigten, dass eine Kombination aus Levamisol, Closantel, Albendazol und Abamectin das wirksamste Entwurmungsmittel war, gefolgt von Einzelmedikamenten, einschließlich Monepantel, Moxidectin, Closantel, Fenbendazol und Ivermectin. Die am häufigsten identifizierten resistenten Nematoden waren *Haemonchus spp.*, gefolgt von *Trichostrongylus spp.*, *Camelostrongylus mentulatus*, *Ostertagia ostertagi* und *Cooperia spp.* (Rashid et al. 2018).

Gillespie et al. (2010) untersuchten die Wirksamkeit von Anthelminthika auf Neuweltkamel-Betrieben (Alpakas und Lamas) in Georgien, im Süden der Vereinigten Staaten.

Es wurde die Wirksamkeit von Ivermectin, Fenbendazol, Moxidectin und Levamisol untersucht. Sowohl bei Alpakas als auch bei Lamas wurden Resistenzen von gastrointestinalen Nematoden gegen Ivermectin und Fenbendazol festgestellt. In einem Lama-Betrieb wurde eine Moxidectin-Resistenz festgestellt. Bei dieser Studie wurde keine Resistenz gegen Levamisol nachgewiesen (Gillespie et al. 2010).

Die Daten aus der Studie von Gillespie et al. (2010) beschreiben außerdem das Vorkommen von multiresistenten gastrointestinalen Nematoden bei Alpakas und Lamas, die gegen Anthelminthika aus zwei der drei wichtigsten Anthelminthika-Klassen in den Vereinigten Staaten resistent waren (Gillespie et al. 2010).

Galvan et al. (2012) dokumentierten das Auftreten von Anthelminthikaresistenzen in einer Apakaherde in Nordamerika. Es wurden Resistenzen von gastrointestinalen Nematoden gegen Albendazol, Fenbendazol und Doramectin festgestellt (Galvan et al. 2012).

## **2.7. Nachweis der Anthelminthikaresistenz**

### **2.7.1. Eizahlreduktionstest**

Die Goldstandardmethode, um Anthelminthikaresistenzen von Magen-Darm-Strongyloiden bei lebenden Tieren festzustellen ist der Eizahlreduktionstest (EZRT). Nach Definition der W.A.A.V.P. liegt eine Resistenz vor, wenn die prozentuale Eizahlreduktion weniger als 95% beträgt und die untere Grenze vom 95% Konfidenzintervall weniger als 90% beträgt. Wenn nur eines der beiden Kriterien erfüllt ist, dann besteht ein Verdacht auf Resistenz (Coles et al. 1992).

Die Grenze von 95 % bei der prozentualen Eizahlreduktion ist jedoch komplexer, als sie erscheinen könnte, weil einige Medikamente eine sehr hohe Wirksamkeit (99,9 %) gegen einige Parasitenarten haben, während sie gegen andere Parasitenarten im selben Wirt eine niedrigere Wirksamkeit (z. B. 95 %) haben. Daher müssen Wirksamkeitsminderungen im Lichte unterschiedlicher Situationen interpretiert werden (Sangster et al. 2018).

Der EZRT beinhaltet die Behandlung von natürlich infizierten Tieren und kann bei Wiederkäuern, Pferden und Schweinen, mit allen Arten von Anthelminthika und er kann bei allen Arten von Nematoden angewendet werden, bei denen die Eier mit dem Kot ausgeschieden werden. Der Test liefert eine Schätzung der Wirksamkeit von Anthelminthika durch den Vergleich der Anzahl der Wurmeier von Tieren vor und nach der Behandlung (Coles et al. 1992).

Der Test basiert also auf der Zählung von Wurmeiern im Kot von Tiergruppen. Es gibt mehrere Methoden, die Eizahlen für den EZRT zu bestimmen. Die COMBAR empfiehlt die Eizahlen mithilfe von der modifizierten MiniFLOTAC-Methode nach Cringoli et al. (2017) (siehe Kapitel 2.7.2. Mini-FLOTAC) zu bestimmen (COMBAR 2021).

Aus den Summen der Eizahlen vor und nach der Behandlung kann beim EZRT die Eizahlreduktion mit wenigen Rechnungsschritten ermittelt werden.

Auf diese Art wird der EZRT häufig in der Praxis verwendet, und es wurde gezeigt, dass dieser Test dann eine gute Abschätzung der Eizahlreduktion unter asymptotischen Bedingungen liefert (Levecke et al. 2012, Peña-Espinoza et al. 2016, Wang et al. 2017). Laut Wang et al. (2018) werden bei dieser vereinfachten Rechnungsmethode jedoch einige Probleme die sich aus dem Laborverfahren ergeben (siehe Kapitel 2.7.3. EggCounts) vernachlässigt (Dobson et al. 2012, Morgan et al. 2005, Torgerson et al. 2012). Um diese Probleme anzugehen empfiehlt die COMBAR die Verwendung vom Shiny Web Interface EggCounts (siehe Kapitel 2.7.3. EggCounts) zur Bewertung vom EZRT (COMBAR 2021, Torgerson et al. 2014, Wang et al. 2017, Wang et al. 2018, Wang und Paul 2018).

### **2.7.2. Mini-FLOTAC**

Mini-FLOTAC ist eine Methode zur Diagnose und Quantifizierung von Protozoen- und Helmintheninfektionen in menschlichem oder tierischem Kot und Urin. Die Sensitivität, Genauigkeit und Reproduzierbarkeit dieser Methode werden, alle drei, als hoch eingestuft, wodurch Mini-FLOTAC sich in vergleichenden Studien als vorteilhaft gegenüber von weiter verbreiteten kopromikroskopischen Techniken wie zum Beispiel McMaster und Kato-Katz erwiesen hat. Die analytische Sensitivität von Mini-FLOTAC beträgt 5 Eier/Larven/Oozysten/Zysten pro 1 Gramm Kot (EpG) (Cringoli et al. 2017).

Mini-FLOTAC ermöglicht die gleichzeitige Diagnose von Helminthen-Eiern/-Larven und Protozoen-Oozysten/-Zysten und bietet damit einen Vorteil gegenüber anderen kopromikroskopischen Techniken, wie der Kato-Katz-Methode, die für die Larvendiagnostik ungeeignet ist, oder der McMaster-Technik, die keine Identifizierung von Darmprotozoen und Larven ermöglicht (Cringoli et al. 2017).

Die einfache Durchführung ermöglicht die Untersuchung einer hohen Anzahl von Kotproben, wodurch Mini-FLOTAC sich gut zur Überwachung und Kontrolle im veterinärmedizinischen Bereich eignet. Mini-FLOTAC ist eine Weiterentwicklung der FLOTAC (Cringoli et al. 2010). Im Gegensatz zur FLOTAC-Methode, erfordert sie keine Zentrifugation, wodurch sie in

Umgebungen mit eingeschränkten Ressourcen durchgeführt werden kann (Cringoli et al. 2017).

Die Mini-FLOTAC-Methode erfordert ein speziell dafür entwickeltes scheibenförmiges Gerät. Es besteht aus vier Teilen: Basis, Lesescheibe, Schlüssel und Mikroskopadapter. Das Gerät verfügt über zwei 1-ml-Flotationskammern, die bei der Untersuchung mit Kotsuspension befüllt werden (Gesamtvolumen: 2 ml) (Cringoli et al. 2017).

Die ersten vier aufeinanderfolgenden Schritte der Mini-FLOTAC-Technik sind: Entnahme und Wiegen von Stuhlproben, Homogenisieren, Filtrieren und Befüllen der Mini-FLOTAC-Kammern. Die Verarbeitung einer einzelnen Probe mit diesem Protokoll erfordert ungefähr zwölf Minuten (Cringoli et al. 2017).

### **2.7.3. EggCounts**

Die Analyse von Eizahlen, die sich aus Laborverfahren wie Mini-FLOTAC oder McMaster ergibt, weist eine Reihe von Komplexitäten auf. Dazu gehören Poisson-Fehler aus Probenahmeverfahren (=Stichprobenfehler), die dadurch entstehen, dass Eier in gut gemischten Kotproben zufällig verteilt werden. Außerdem sind die Eizahlen zwischen den Tieren in einer einzelnen Versuchs- oder Beobachtungsgruppe fast immer zu stark zerstreut. So kann die Aggregation der Eizahlen zwischen den Tieren die Zähltechnik beeinflussen, wenn nur ein Teil der Herde untersucht wird (Torgerson et al. 2014). Um diese Fehler anzugehen empfiehlt die COMBAR das Shiny Web Interface EggCounts für die Berechnung der Eizahlreduktion beim EZRT (COMBAR 2021, Torgerson et al. 2014, Wang et al. 2017, Wang et al. 2018, Wang und Paul 2018). EggCounts ist ein Open-Source-Softwaretool, das ein neues bayesianisches hierarchisches Modell implementiert (Wang et al. 2018). Bayesianische Methoden wurden in der letzten Zeit zur Bewertung des EZRT befürwortet, weil sie den Vorteil haben, dass sie die oben genannten Probleme angehen können und Unsicherheitsschätzungen liefern können, wenn die vereinfachte Rechenmethode vom EZRT dies nicht kann (Dobson et al. 2012, Morgan et al. 2005, Torgerson et al. 2012, Torgerson et al. 2014, Wang et al. 2018, Wang und Paul 2018).

Die EggCounts Software ermöglicht die Berechnung der wahren Eizahlen in Kotproben, der Wahrscheinlichkeitsverteilung der wahren Zahlen, der Eizahlreduktion in Prozent und zusammenfassender Statistiken wie der 95%-Konfidenzintervalle (Torgerson et al. 2014). Mithilfe von der prozentualen Eizahlreduktion und der unteren Grenze der 95%igen-Konfidenzintervalle der Daten, die durch EggCounts Software für den EZRT generiert wurden, kann eine Aussage über Anthelminthikaresistenz getroffen werden.

Das EggCounts-Modell von Torgerson et al. (2014) wurde von Wang et al. (2018) erweitert, um individuelle Unterschiede in der Wirksamkeit der Behandlung erfassen zu können. Ein individuelles Wirksamkeitsmodell liefert robustere Ergebnisse als die Annahme einer gleichen Wirksamkeit für alle Individuen (Wang et al. 2018).

Eine Simulationsstudie hat außerdem gezeigt, dass das erweiterte Modell, mit Berücksichtigung der individuellen Wirksamkeit, eine gute Leistung in Bezug auf Verzerrung und Varianz aufweist (Wang et al. 2018).

### **3. Material und Methoden (inkl. statistischer Methoden)**

Ziel dieser Arbeit war es, Alpakabetriebe aus Deutschland, die in der vorhergehenden Studie von Kultscher et al. (2018) mit einer verminderten Wirksamkeit von Anthelminthika aufgefallen waren, mit einem Eizahlreduktionstest zu untersuchen, um die Ergebnisse zu verifizieren.

In der gleichen Studie wurde eine Untersuchung zur Prävalenz von Endoparasiten auf deutschen Alpakabetrieben und eine Differenzierung der Wurmeier durchgeführt. Diese sind Bestandteil der Diplomarbeit von Frau Katharina Muhm (Muhm 2021).

#### **3.1. Betriebe und Tiere**

Insgesamt nahmen sieben der Betriebe an diesem Folgeprojekt im Zeitraum Mai bis Oktober 2020 teil. Diese Betriebe wurden von „A“ bis „G“ gekennzeichnet. Alle Betriebe planten, mit Moxidectin oder Monepantel zu behandeln. Ein Betrieb behandelte, abweichend vom Protokoll, mit Ivermectin.

#### **3.2. Eizahlreduktionstest**

Die Wirksamkeit der Anthelminthika Monepantel und Moxidectin wurde in unserem Projekt mittels EZRT untersucht.

Die Vorgaben für die Betriebe waren, dass die Tiere mindestens 3 Monate vor dem Test nicht entwurmt worden sein sollten. Auf jedem Betrieb sollten 40 Tiere bzw. bei kleineren Betrieben alle Tiere beprobt werden. In diesem Projekt wurden nur adulte Tiere beprobt, keine Crias. Hierfür wurden mindestens 30 g einer frischen Kotprobe von der/dem Tierbesitzer\*in oder dem/der Tierarzt\*ärztin entweder rektal oder vom Boden entnommen. Dabei wurde darauf geachtet, dass keine Kontamination mit Erde, Einstreu o.ä. erfolgte. Eine Differenzierung der Kotproben nach Geschlecht wurde in diesem Projekt nicht vorgenommen. Die Proben wurden mittels Kurierdienst an das Institut für Parasitologie geschickt und spätestens zwei Tage nach Entnahme mittels Mini-FLOTAC untersucht (siehe Kapitel 3.3. Mini-FLOTAC). Alle Tiere, die eine EpG von 200 oder höher hatten und/oder Tiere, die durch den/die Tierarzt\*ärztin als

behandlungswürdig eingeschätzt wurden, wurden durch den/die Tierarzt\*ärztin entwurmt. Zur Verabreichung der korrekten Dosis der Anthelmithika wurde das Körpergewicht der einzelnen Tiere mit einer Waage bestimmt.

Die Betriebe A, B und D entwurmten per os mit 0.4 mg/kg Körpergewicht (KG) Moxidectin (Cydectin® 0,1%, 1mg/ml orale Lösung für Schafe ad us. vet.).

Der Betrieb C sollte plangemäß ebenfalls mit Moxidectin behandeln, verabreichte stattdessen aber 0,4 mg/kg KG Ivermectin (Alphamectin, 10 mg/ml Lösung zur Injektion) subkutan.

Die Betriebe E, F und G behandelten per os mit 7,5 mg/kg KG Monepantel (Zolvix® 25 mg/ml ad us. vet., Lösung zum Eingeben für Schafe).

Zwei Wochen nach Behandlung wurden erneut Proben aller behandelten Tiere eingeschickt.

### **3.3. Mini-FLOTAC**

Der EpG wurde unter Verwendung einer Mini-FLOTAC-Technik für jede Kotprobe einzeln bestimmt (Cringoli et al. 2010, Cringoli et al. 2017). Jede Kotprobe wurde nach dem gleichen Protokoll bearbeitet.

#### **3.3.1. Bearbeitungsschritte für Mini-FLOTAC von einer einzelnen Kotprobe**

Material:

- 5 g Kotprobe
- 45 ml Flotationslösung „FS2“ (gesättigte NaCl Lösung, spezifisches Gewicht = 1,2)
- Waage
- Urinbecher aus Kunststoff 125 ml Fassungsvermögen
- Mörser und Pistill
- Spatel und Pinzette für die Manipulation der Probe beim Abwiegen
- Trichter

- Sieb
- Magnetrührer und Magnet
- Einweg-Pipette aus Kunststoff
- Zeitschaltuhr
- Mini-FLOTAC, bestehend aus einem Grundgerüst, Scheibe mit zwei Rasterfelder, Schlüssel, Adapter für die Fixation am Mikroskoptisch
- optisches Mikroskop

#### Methode:

Die Kotprobe und die gesättigte Salzlösung wurden in einen Mörser transferiert und mithilfe von einem Pistill zu einer homogenen Mischung verrührt. Die Kotsuspension wurde mithilfe von einem Trichter in einen Urinbecher überführt, wobei gröbere Partikel durch ein über dem Trichter platziertes Sieb herausgefiltert wurden. Die im Sieb zurückgebliebenen Partikel wurden mithilfe vom Pistill gegen das Sieb gedrückt, um die restliche Flüssigkeit im Urinbecher aufzufangen. Die im Sieb zurückgebliebenen Partikel wurden entsorgt. Der Trichter und das Sieb wurden aus dem Urinbecher entfernt. Ein Magnet wurde in den Urinbecher gelegt und die gefilterte Kotsuspension wurde mithilfe von einem Magnetrührer gerührt.

Eine Mini-FLOTAC-Kammer wurde mit der Probennummer beschriftet und bereitgestellt. Mithilfe von einer Einweg-Pipette wurden beide Kammern des Mini-FLOTACs mit der gefilterten Kotsuspension befüllt, bis ein Meniscus an der jeweiligen Füllöffnung entstanden ist. Das Fassungsvermögen der beiden Kammern des Mini-FLOTACs betrug jeweils 1 ml. Das Gesamtvolumen einer Mini-FLOTAC-Kammer betrug 2 ml.

Ein Wecker wurde für zehn Minuten gestellt. Während dieser Zeit flottierten die Wurmeier mit einer geringeren Dichte als die gesättigte Salzlösung zur Scheibe. Nach zehn Minuten wurde der Schlüssel des Mini-FLOTACs gedreht, wodurch die Scheibe des Mini-FLOTACs um 90 Grad verschoben wurde. Der Mini-FLOTAC wurde mit dem Adapter zusammengesetzt und am Mikroskoptisch platziert.

Die Rasterfelder des Mini-FLOTACs wurden unter dem Mikroskop untersucht. Es wurden die Wurmeier pro Kammer bestimmt und gezählt.

### 3.3.2. Berechnung der Eizahl pro Gramm Kot (EpG)

Beim Vermischen von 5 g Kotprobe mit 45 ml Flotationslösung ist ein Verdünnungsverhältnis von 5 g Kot in 50 ml Gesamtlösung entstanden. Das Verdünnungsverhältnis entsprach dadurch 1:10, wobei sich die „10“ auf die Gesamtlösung (≠Lösungsmittel) bezog.

Bei der Kotsuspension in den Kammern der Mini-FLOTAC lag also eine 10-fache Verdünnung vor. Pro Mini-FLOTAC wurden insgesamt 2 ml Kotsuspension untersucht.

Der Korrekturfaktor wurde berechnet, indem die Zahl der Verdünnung der Kotsuspension durch das pro Mini-FLOTAC untersuchte Volumen der Kotsuspension dividiert wurde.

$$\text{Korrekturfaktor} = 10 / 2 = 5$$

Die EpG wurde berechnet, indem die Anzahl der Eier pro Mini-FLOTAC (Summe aus den 2 Kammern) mit dem Korrekturfaktor multipliziert wurde.

a= Zahl der Eier in der linken Kammer der MiniFLOTAC

b= Zahl der Eier in der rechten Kammer der MiniFLOTAC

EpG= Zahl der Eier pro 1 g Kot

$$\text{EpG} = ( a + b ) \times 5$$

Jedes Ei das in der Mini-FLOTAC gezählt wurde stellte damit 5 Eier pro Gramm Kot dar. Daraus ergab sich die analytische Sensitivität von 5 von der Mini-FLOTAC-Methode.

### 3.4. EggCounts

Die Eizahlreduktion in Prozent, sowie die untere Grenze vom 95%igen Konfidenzintervall, wurden mithilfe der Shiny Web Interface EggCounts berechnet (Torgerson et al. 2014, Wang et al. 2017, Wang et al. 2018, Wang und Paul 2018).

Bei jeder Berechnung wurden die EpGs der einzelnen Tiere vor und nach Behandlung von der jeweiligen Tiergruppe und der Korrekturfaktor von 5 in EggCounts eingetragen.

EggCounts wurde so eingestellt, dass individuelle Unterschiede in der Wirksamkeit der Behandlung erfasst werden konnten.

Der EZRT wurde vollendet, indem die von EggCounts berechneten Daten nach den Resistenzkriterien von Coles et al. (1992) in drei Kategorien eingeteilt wurden: „resistent“, „Verdacht auf Resistenz“ und „sensibel“.

Die drei Kategorien ergeben sich aus der Definition der Resistenz von Coles et al. (1992): „Eine Resistenz liegt vor, wenn die prozentuale Eizahlreduktion weniger als 95% beträgt und die untere Grenze vom 95% Konfidenzintervall weniger als 90% beträgt. Wenn nur eines der beiden Kriterien erfüllt ist, dann besteht ein Verdacht auf Resistenz.“.

Resistent:

Die prozentuale Eizahlreduktion beträgt weniger als 95% und die untere Grenze vom 95% Konfidenzintervall beträgt weniger als 90%.

Verdacht auf Resistenz:

Die prozentuale Eizahlreduktion beträgt weniger als 95% und die untere Grenze vom 95% Konfidenzintervall beträgt 90% oder mehr als 90%.

**oder**

Die prozentuale Eizahlreduktion beträgt 95% oder mehr als 95% und die untere Grenze vom 95% Konfidenzintervall beträgt weniger als 90%.

Sensibel:

Die prozentuale Eizahlreduktion beträgt 95% oder mehr als 95% und die untere Grenze vom 95% Konfidenzintervall beträgt 90% oder mehr als 90%.

#### 4. Ergebnisse

Es wurden insgesamt 224 Tiere aus 7 Betrieben untersucht.

Bei der ersten Beprobung wurden die Kotproben von 224 Alpakas mit der Mini-FLOTAC-Methode untersucht. Der Mittelwert aller sieben Tiergruppen lag über einem EpG von 200. Von den 224 Tieren wurden 65 Tiere nach der Behandlung erneut mit der Mini-FLOTAC-Methode untersucht. In Tab. 2 sind die EpG-Mittelwerte vor und nach Behandlung dargestellt.

Tab. 2: EpG-Mittelwerte der jeweiligen Betriebe vor und nach der Behandlung

Alpakabetrieb	Anzahl der Tiere in der 1. Beprobung	Anzahl der Tiere in der 2. Beprobung	EpG-Mittelwerte der jeweiligen Betriebe vor der Behandlung (gerundet)	EpG-Mittelwerte der jeweiligen Betriebe nach der Behandlung (gerundet)
A	23	9	591	1
B	35	12	383	21
C	30	10	247	63
D	46	12	403	8
E	40	12	1220	<1 (0.4)
F	9	2	305	10
G	41	8	216	6
	Erste Beprobung: insgesamt 224 Proben	Zweite Beprobung: Insgesamt 65 Proben		
	1.+ 2. Beprobung: 289 Proben			

Die EpG-Daten der einzelnen Tiere mit EpG-Werten vor und nach Behandlung (65 Alpakas) wurden als Datensatz in EggCounts eingetragen. Dabei wurde sowohl der Standard „gepaart, ohne individuelle Wirksamkeit“ als auch der Standard „individuelle Wirksamkeit“ berechnet. Die Ergebnisse der Berechnung mit EggCounts sind in den Tab. 3a, 3b und 3c aufgelistet.

Tab. 3a: Ergebnisse der Berechnung mit EggCounts: Eizahlreduktion in Prozent mit zusammenfassenden Statistiken und Informationen zur Anthelminthikaresistenz gegen Moxidectin bei den Betrieben A, B und D

MOXIDECTIN	Betrieb A		Betrieb B		Betrieb D	
	Zwei Proben gepaart	Zwei Proben gepaart, mit individueller Wirksamkeit	Zwei Proben gepaart	Zwei Proben gepaart, mit individueller Wirksamkeit	Zwei Proben gepaart	Zwei Proben gepaart, mit individueller Wirksamkeit
Berechnung mit EggCounts						
Anzahl der Tiere	9	9	12	12	12	12
Eizahlreduktion in %	100 %	100 %	94 %	93 %	98 %	96 %
95% Konfidenzintervall (Untergrenze/Obergrenze)	99 %/100 %	99 %/100 %	93 %/96 %	82 %/99 %	97 %/99 %	84 %/99 %
Wahrscheinlichkeit, dass die Eizahlreduktion über 90% liegt	100 %	100 %	100 %	76,8 %	100 %	90,5 %
Wahrscheinlichkeit, dass die Eizahlreduktion über 95% liegt	99,9 %	99,9 %	20,9 %	30,2 %	100 %	61,3 %
Anthelminthikaresistenz	sensibel	sensibel	Verdacht auf Resistenz	resistent	sensibel	Verdacht auf Resistenz

Tab. 3b: Ergebnisse der Berechnung mit EggCounts: Eizahlreduktion in Prozent mit zusammenfassenden Statistiken und Informationen zur Anthelminthikaresistenz gegen Monepantel bei den Betrieben E, F und G

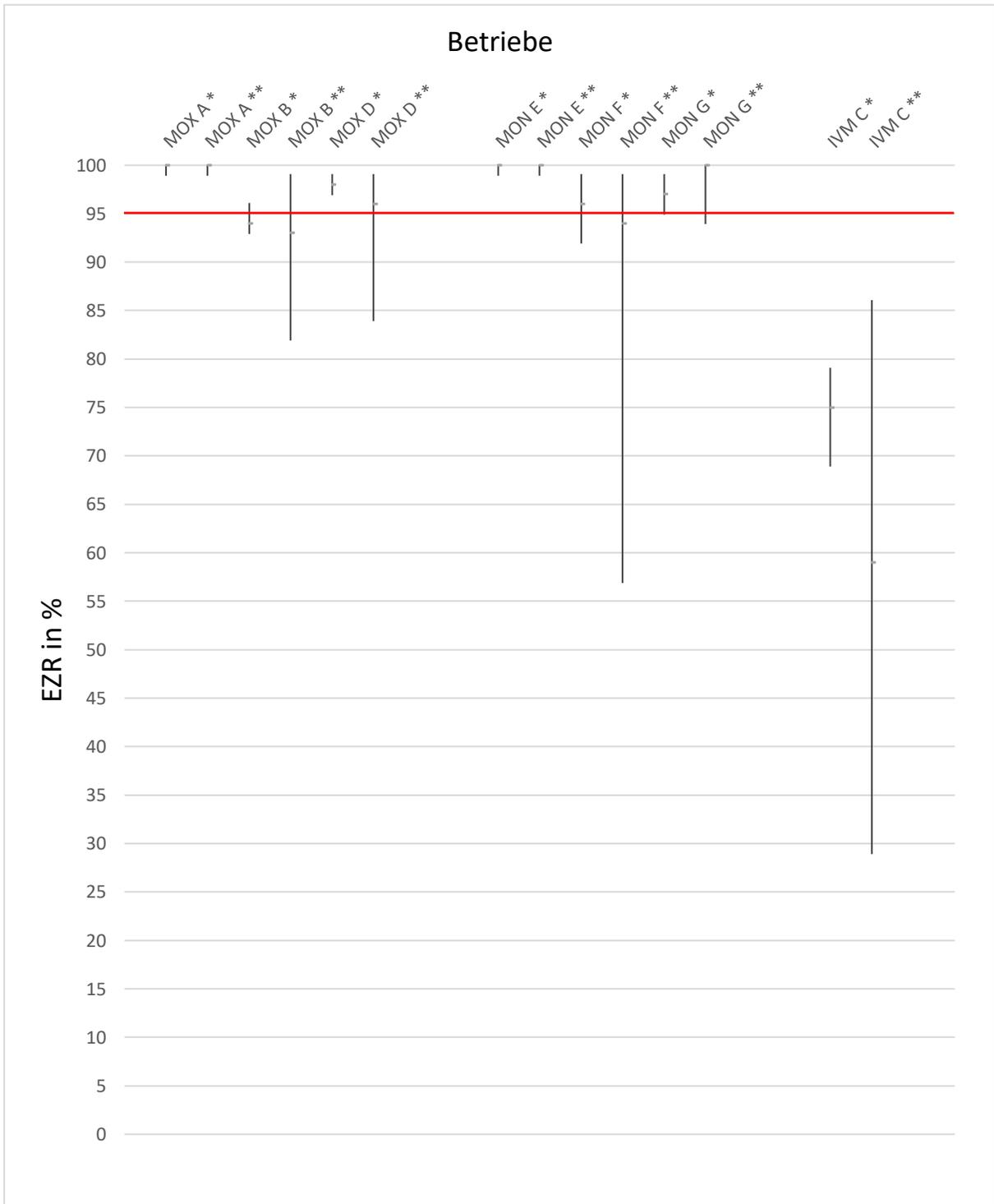
MONEPANTEL	Betrieb E		Betrieb F		Betrieb G	
	Zwei Proben gepaart	Zwei Proben gepaart, mit individueller Wirksamkeit	Zwei Proben gepaart	Zwei Proben gepaart, mit individueller Wirksamkeit	Zwei Proben gepaart	Zwei Proben gepaart, mit individueller Wirksamkeit
Berechnung mit EggCounts						
Anzahl der Tiere	12	12	2	2	8	8
Eizahlreduktion in %	100 %	100 %	96 %	94 %	97 %	100 %
95% Konfidenzintervall (Untergrenze/Obergrenze)	99 %/100 %	99 %/100 %	92 %/99 %	57 %/99%	95 %/99 %	94 %/100 %
Wahrscheinlichkeit, dass die Eizahlreduktion über 90% liegt	100 %	100 %	99,3 %	69,7 %	100 %	99,2 %
Wahrscheinlichkeit, dass die Eizahlreduktion über 95% liegt	100 %	100 %	71 %	40,8 %	97,4 %	96 %
Anthelminthikaresistenz	sensibel	sensibel	sensibel	resistent	sensibel	sensibel

Tab. 3c: Ergebnisse der Berechnung mit EggCounts: Eizahlreduktion in Prozent mit zusammenfassenden Statistiken und Informationen zur Anthelminthikaresistenz gegen Ivermectin beim Betrieb C

IVERMECTIN	Betrieb C	
	Zwei Proben gepaart, mit individueller Wirksamkeit	Zwei Proben gepaart
Berechnung mit EggCounts	10	10
Anzahl der Tiere	10	10
Eizahlreduktion in %	59 %	75 %
95% Konfidenzintervall (Untergrenze/Obergrenze)	29 %/86%	69 %/79 %
Wahrscheinlichkeit, dass die Eizahlreduktion über 90% liegt	1,2 %	0 %
Wahrscheinlichkeit, dass die Eizahlreduktion über 95% liegt	0,4 %	0 %
Anthelminthikaresistenz	resistent	resistent

Die Ergebnisse der Berechnung mit EggCounts (Tab. 3a, 3b, 3c) wurden nach den Resistenzkriterien von Coles et al. (1992) in drei Kategorien eingeteilt: „resistent“, „Verdacht auf Resistenz“ und „sensibel“ (siehe Kapitel 3.4. EggCounts).

Der Datensatz aus den Tab. 3a, 3b und 3c wurde übersichtshalber in der Abb. 1 graphisch dargestellt, sowie in der Tab. 4. zusammengefasst.



**Abb. 1:** Eizahlreduktion in Prozent mit Konfidenzintervallen für MOX, MON und IVM bei den jeweiligen Betrieben. \* = Zwei Proben gepaart, ohne Berücksichtigung der individuellen Wirksamkeit. \*\* = Zwei Proben gepaart, mit Berücksichtigung der individuellen Wirksamkeit.

Abb. 1: Die Grafik zeigt die Eizahlreduktion der einzelnen Betriebe (A-G) in Prozent an. Die Punkte markieren die Eizahlreduktion beim jeweiligen Betrieb. Die vertikalen Balken zeigen die 95%igen Konfidenzintervalle an. Die obere Grenze der Konfidenzintervalle wird oberhalb der Punkte angezeigt, die untere Grenze unterhalb der Punkte. Die horizontale rote Linie markiert die Grenzlinie bei 95%. Eizahlreduktion-Werte, die unterhalb dieser Grenzlinie zu liegen kommen, repräsentieren die Anthelminthikaresistenz.

Der Datensatz aus den Tab. 3a, 3b und 3c wurde in der Tab. 4 zusammengefasst.

Tab. 4: Ergebnisse vom Eizahlreduktionstest für MOX, MON und IVM bei den jeweiligen Betrieben

Wirkstoff	Betrieb	Berechnung mit EggCounts, zwei Proben gepaart, ohne Berücksichtigung der individuellen Wirksamkeit	Berechnung mit EggCounts, zwei Proben gepaart, mit Berücksichtigung der individuellen Wirksamkeit
Moxidectin	A	sensibel	sensibel
	B	Verdacht auf Resistenz	resistent
	D	sensibel	Verdacht auf Resistenz
Monepantel	E	sensibel	sensibel
	F	sensibel	resistent
	G	sensibel	sensibel
Ivermectin	C	resistent	resistent

Bei Moxidectin sind die Ergebnisse bei gepaarten Tests, ohne Berücksichtigung der individuellen Wirksamkeit, wie folgt ausgefallen. Die Berechnung mit EggCounts ergab einen Verdacht auf Resistenz auf Moxidectin beim Betrieb B. Bei den Betrieben A und D ergab die Berechnung das Resultat „sensibel“ für Moxidectin (Tab. 3a, Tab. 4, Abb. 1).

Bei gepaarten Tests, mit Berücksichtigung der individuellen Wirksamkeit, sind die Ergebnisse bei Moxidectin wie folgt ausgefallen. Die Berechnung mit EggCounts ergab eine Resistenz auf Moxidectin beim Betrieb B. Beim Betrieb D ergab die Berechnung einen Verdacht auf Resistenz, wenn die Daten von 12 Tieren dieser Gruppe in die Berechnung hineingenommen wurden. Beim Ausschluss von 3 Tieren aus der Berechnung kam es zum Ergebnis „sensibel“. Beim Betrieb A ergab die Berechnung das Resultat „sensibel“ bei Moxidectin (Tab. 3a, Tab. 4, Abb. 1).

Bei Monepantel ergab die Berechnung mit EggCounts bei gepaarten Tests, ohne Berücksichtigung der individuellen Wirksamkeit, das Resultat „Sensibel“ für Monepantel bei allen drei Betrieben (E, F und G) (Tab. 3b, Tab. 4, Abb. 1).

Bei gepaarten Tests, mit Berücksichtigung der individuellen Wirksamkeit, sind die Ergebnisse bei Monepantel wie folgt ausgefallen. Die Berechnung mit EggCounts ergab eine Resistenz auf Monepantel beim Betrieb F. Bei den Betrieben E und G ergab die Berechnung das Resultat „sensibel“ für Monepantel (Tab. 3b, Tab. 4, Abb. 1).

Bei Ivermectin ergab die Berechnung mit EggCounts bei gepaarten Tests, ohne Berücksichtigung der individuellen Wirksamkeit, eine Resistenz auf Ivermectin beim Betrieb C. Bei gepaarten Tests, mit Berücksichtigung der individuellen Wirksamkeit, ergab die Berechnung mit EggCounts eine Resistenz auf Ivermectin beim Betrieb C (Tab. 3c, Tab. 4, Abb. 1).

## 5. Diskussion

In dieser Folgestudie konnten die von Kultscher et al. (2018) vermuteten Anthelminthikaresistenzen nur in einem Betrieb eindeutig bestätigt werden. Da die Probenanzahl und Eiausscheidung aber gering waren, und der EZRT allgemein eine geringe Sensitivität hat, konnte eine Resistenz aber auch auf keinem Betrieb ausgeschlossen werden (Coles et al. 1992).

Die Ergebnisse sind bei EggCounts unterschiedlich ausgefallen je nachdem ob bei der Berechnung die individuelle Wirksamkeit berücksichtigt wurde oder nicht. Bei Berücksichtigung der individuellen Wirksamkeit neigte sich das Ergebnis entweder stärker in Richtung der Resistenz oder es war identisch mit dem Ergebnis der Berechnung, bei der die individuelle Wirksamkeit nicht berücksichtigt wurde. Laut Wang et al. (2018) liefert ein individuelles Wirksamkeitsmodell robustere Ergebnisse als die Annahme einer gleichen Wirksamkeit für alle Individuen. Daher wurde in dieser Diplomarbeit ein höherer Wert auf das Ergebnis mit Berücksichtigung der individuellen Wirksamkeit gelegt.

Laut der Empfehlung von COMBAR sollte sich die Probenahme nach der Behandlung auf die 10 Tiere mit den höchsten Eizahlen konzentrieren (COMBAR 2021). Wenn weniger als 10 Tiere in die Berechnung vom EZRT einbezogen werden, erhöht sich die Variabilität der Zählung und der EZRT hat dann eine geringere Aussagekraft (Coles et al. 1992, Kaplan 2020). Bei den Betrieben A, F und G wurde der Eizahlreduktionstest bei insgesamt weniger als 10 Tieren pro Betrieb berechnet. Dadurch hatten die Ergebnisse vom EZRT bei diesen Betrieben eine geringere Aussagekraft.

Zudem kommt, dass Eier von gastrointestinalen Nematoden bei Alpakas meist in geringeren Mengen im Vergleich zu kleinen Wiederkäuern ausgeschieden werden (Kultscher et al. 2019). Coles et al. (1992) empfehlen die Tiere für den EZRT zu wählen, bei denen die Anzahl der Wurmeier über 150 EpG liegt. Die Empfehlung von Coles et al. (1992) bezieht sich jedoch auf Nutztiere und nicht auf Neuweltkamele. Bei Neuweltkamelen gibt es derzeit in diesem Bereich zu wenige Erfahrungen um Empfehlungen formulieren zu können. Bei unserem Projekt konnte die 150 EpG Grenze nicht bei jedem Tier eingehalten werden. Darüber hinaus sollte der Mittelwert der einzelnen Tiergruppen vor der Behandlung mindestens 150 EpG betragen. Wenn der Mittelwert der Gruppe unter 150 EpG liegt, ist eine objektive Bewertung der

Resistenz nicht zuverlässig (Coles et al. 1992). Der Mittelwert aller sieben Tiergruppen in unserem Projekt lag über der 150 EpG Grenze.

Weiters muss vor der Behandlung eine Mindestanzahl von 200 Wurmeiern pro Behandlungsgruppe gezählt werden, um verlässliche Aussagen über die Wirksamkeit eines Anthelminthikums gewährleisten zu können (Kaplan 2020). Diese Zahl ist die Gesamtzahl der Eier, die vor der Multiplikation mit dem Verdünnungsfaktor gezählt werden, und ist daher nicht identisch mit dem EpG (COMBAR 2021). Die Mindestzahl von 200 Wurmeiern wurde bei allen Gruppen mit Ausnahme von der Gruppe F erreicht.

Mit nur zwei Tieren, die in den Eizahlreduktionstest aufgenommen werden konnten, konnte das Ergebnis vom Betrieb F nicht verlässlich interpretiert werden. Beim Betrieb F kam es zum Ergebnis „resistent“ gegen Monepantel bei Berücksichtigung der individuellen Wirksamkeit durch EggCounts und zum Ergebnis „sensibel“ ohne Berücksichtigung der individuellen Wirksamkeit. Die starke Variation der Ergebnisse ließ sich durch die zu geringe Gruppengröße von zwei Tieren erklären. Auch war die Gesamtzahl der Magen-Darm-Strongyliden-Eier vor der Behandlung bei den beiden Tieren vom Betrieb F, die in die Nachfolgeuntersuchung inkludiert wurden, unter 200. Das Ergebnis vom Betrieb F war dadurch nicht verlässlich. Der EpG der beiden Tiere des Betriebes F war nach der Behandlung erhöht. Eine Resistenz auf Monepantel ließ sich auch aus diesem Grund nicht ausschließen.

Bei den Betrieben E und G galt Monepantel laut den Vorschriften von COMBAR als wirksam (COMBAR 2021).

Die Wirksamkeit von Monepantel konnte mit diesem Projekt jedoch nicht abschließend beurteilt werden. Es wären weitere Untersuchungen notwendig gewesen, um die Möglichkeit einer verminderten Wirksamkeit auf dem Betrieb F abzuklären.

Eine Resistenz gegen den Wirkstoff Moxidectin wurde auf dem Betrieb B festgestellt.

Beim Betrieb D ergab die Berechnung mit EggCounts einen Verdacht auf Resistenz gegen Moxidectin bei Berücksichtigung der individuellen Wirksamkeit. Eine erneute Beprobung mit einer Bestimmung der Eizahl sowie weiterführende Untersuchungen wären notwendig gewesen, um abzuklären, ob der Anstieg der Eizahl nach der Behandlung bei einem der Tiere für eine Resistenz gegen Moxidectin spricht.

Beim Betrieb A wurde bei Moxidectin eine hohe Wirksamkeit festgestellt.

Eine Behandlung mit Ivermectin war bei der Planung dieses Projekts nicht vorgesehen. Die Alpakas vom Betrieb C sollten plangemäß mit Moxidectin behandelt werden. Ivermectin wurde mit einer einmaligen subkutanen Applikation von 0,4 mg/kg KG entsprechend der Empfehlungen dosiert (Franz et al 2015). Burkholder et al. (2004) dokumentierten maximale Plasmaspiegel nach subkutaner Injektion von Ivermectin bei Lamas bei etwa einem Zehntel derjenigen, die bei Rindern oder Schafen nach subkutaner Verabreichung von 0,2 mg/kg KG berichtet wurden. Ähnlich wie bei anderen Arzneimitteln wird es angenommen, dass bei Neuweltkamelen höhere Dosisraten von Ivermectin bei subkutaner Applikation erforderlich sind als bei anderen Nutztieren (Dadak et al. 2013, Franz et al 2015). Emmerich et al. (2016) empfahlen bei Alpakas eine Dosierung von 0,2 - 0,5 mg/kg KG, subkutan, zwei Mal in zwei Wochen. Dabei muss jedoch beachtet werden, dass es in der Literatur große Unterschiede bei der Dosierungsempfehlung von Ivermectin für Neuweltkamele gibt (Franz et al. 2015). Das Wissen über die Pharmakokinetik von Ivermectin ist bei Neuweltkamelen noch sehr begrenzt. Eine Unterdosierung von Anthelminthika fördert die Entwicklung von Resistenzen. Resistenzen von Endoparasiten gegen Ivermectin sind bei Neuweltkamelen bereits dokumentiert worden (Jabbar et al. 2013, Rashid et al. 2018).

Die Ergebnisse von EggCounts weisen auf eine Resistenz gegen Ivermectin auf dem Betrieb C hin. Vermutlich ist diese Resistenz durch die langjährige Unterdosierung von Ivermectin bei Neuweltkamelen entstanden.

Das Konzept der Resistenz von gastrointestinalen Nematoden bei Neuweltkamelen muss noch weiter erforscht werden. Obwohl die Grenzen der Resistenz von Coles et al. (1992) klar definiert wurden, bleiben viele Fragen offen.

Nachdem die Eier von gastrointestinalen Nematoden bei Alpakas meist in geringeren Mengen im Vergleich zu kleinen Wiederkäuern ausgeschieden werden, sind weitere Untersuchungen notwendig um festzulegen, welche Mindestanzahl an Wurmeiern speziell bei Alpakas erreicht werden muss, um diese Tiere in Studien zur Wirksamkeit von Anthelminthika aufzunehmen. Bei diesem Projekt wurden die aktuellen Richtlinien zur Durchführung vom EZRT für Nutztiere appliziert (COMBAR 2021). Es wäre jedoch eine Vereinbarung darüber erforderlich, welcher Grad der Eizahlreduktion speziell bei Alpakas auf eine Resistenz gegenüber bestimmten Anthelminthika hinweist. Ebenso wären weitere Untersuchungen erforderlich, um speziell für Alpakas den optimalen Zeitpunkt für die Probenahme nach der Behandlung mit dem jeweiligen Anthelminthikum festzulegen. Weitere Forschungen zur Pharmakokinetik von Anthelminthika bei Neuweltkamelen wären ebenso erforderlich wie ein Konsens über

Dosierungsempfehlungen bei diesen Tieren. Aufgrund begrenzter Pharmakokinetik- sowie Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten der meisten Anthelminthika bei Neuweltkamelen sind die richtigen Dosierungsschemata und eine „Unterdosierung“ für die meisten Verbindungen schwer zu definieren (Franz et al. 2015).

Bei Pferden ist eine Verkürzung der Zeit nach der Behandlung bis zum Wiederauftreten von Wurmeiern möglicherweise der erste Hinweis auf die Entwicklung einer Resistenz gegen makrozyklische Laktone und es wird vermutet, dass diese Zeit zwischen Jungtieren und ausgewachsenen Tieren unterschiedlich sein kann (Coles et al. 2006). Während bei Schafen Eizahl und Wurmzahl recht gut korrelieren können, ist dieser Zusammenhang bei Rindern nicht so eindeutig (Coles et al. 2006). Bei Alpakas lagen nicht ausreichend Daten zum Zusammenhang zwischen Eizahl und Wurmzahl vor. Dies kann die Auswertung vom EZRT komplizieren, insbesondere wenn die Ergebnisse in der Nähe der 95% Grenze zu liegen kommen. Zudem muss beachtet werden, dass das Ausmaß der Anthelminthikaresistenz die sich in vivo auf genetischer Ebene entwickelt, nicht dem Grad der klinisch feststellbaren Zeichen entspricht (Dargatz et al. 2000). Demnach, selbst wenn nach der Durchführung von einem ERZT offensichtlich keine klinische Resistenz vorliegt, kann eine Resistenz auf genetischer Ebene nicht ausgeschlossen werden.

Die Überwachung der Wurmpopulation in den Alpakaherden ist von großer Bedeutung (Franz et al. 2015). Die Eizahlen zwischen den Tieren innerhalb der Betriebe waren teilweise stark zerstreut. Dies deutet darauf hin, dass die Tiere derselben Betriebe unterschiedlich stark mit Endoparasiten befallen waren. Ein kleiner Teil der Herde trug zum Großteil der Gesamteiausscheidung bei (Muhm 2021). Umso wichtiger ist es den Betrieben ein gezieltes (selektives) Behandeln zu empfehlen (Kenyon und Jackson 2012, Charlier et al. 2014, European Medicines Agency 2021, Greer et al. 2020). Dabei können die einzelnen Tiere, die an den Folgen des Parasitismus zu leiden scheinen oder am meisten von der Behandlung profitieren würden, auf der Grundlage von einem einzelnen oder einer Kombination von spezifischen Behandlungsindikatoren (parasitologisch oder physiologisch) ausgewählt werden (Charlier et al. 2014, European Medicines Agency 2021, Greer et al. 2020). Die parasitären Stadien in unbehandelten Tieren fungieren dabei als Quellen von Refugien (Fleming et al. 2006). Der Anteil der Wurmpopulation in Refugien hat einen direkten Einfluss auf den Grad der Selektion auf Resistenz gegen das angewandte Anthelminthikum (Martin et al. 1981, Pech et al. 2009). Die Entwicklung von Arzneimittelresistenzen wird verlangsamt, wenn ein großes Refugium aufrechterhalten wird (Williamson 2014). Das Konzept von Refugien muss vor der

Entwicklung von klinischen Resistenzen in das Entwurmungsmanagement integriert werden (European Medicines Agency 2017). Das Vorliegen einer Moxidectin-Resistenz ist sehr bedenklich, weil die Zahl der in der Veterinärmedizin zur Verfügung stehenden Anthelminthika begrenzt ist. Resistenzen gegen Moxidectin, sowie das Vorkommen von multiresistenten gastrointestinalen Nematoden, die gegen Anthelminthika aus zwei der drei wichtigsten Anthelminthika-Klassen in den Vereinigten Staaten resistent waren, wurden bei Neuweltkamelen bereits dokumentiert (Gillespie et al. 2010).

Endoparasitismus ist ein großes Problem bei Neuweltkamelen. Sinnvolle Managementstrategien müssen für jeden Betrieb individuell entwickelt werden, um die Anstrengungen zu unterstützen, die unternommen werden müssen, um das Auftreten von Resistenzen gegen Antiparasitika zu minimieren. Auch sollten die wenigen Empfehlungen, die auf Dosisfindungsstudien für bestimmte Anthelminthika basieren, strikt befolgt werden, um das Auftreten von Resistenzen in Lama- und Alpakaherden weltweit zu reduzieren (Franz et al. 2015).

## **6. Schlussfolgerung**

Moxidectin erwies sich als wirksam beim Betrieb A. Eine Resistenz auf Moxidectin wurde beim Betrieb B festgestellt, ein Verdacht auf Resistenz beim Betrieb D.

Monepantel erwies sich als wirksam bei den Betrieben E und G. Das Ergebnis beim Betrieb F mit Verdacht auf Resistenz war unverlässlich aufgrund der zu geringen Gruppengröße nach der Behandlung.

Eine Resistenz auf Ivermectin wurde beim Betrieb C festgestellt.

Die Hypothese für dieses Projekt lautete:

Moxidectin- und Monepantelresistenzen können auf den untersuchten Alpakabetrieben nachgewiesen werden.

Die Hypothese wurde in Bezug auf Moxidectin nachgewiesen. In Bezug auf Monepantel wären weitere Untersuchungen notwendig gewesen, um den Verdacht auf Resistenz beim Betrieb F abzuklären.

## 7. Zusammenfassung in deutscher und englischer Sprache (je 200-300 Wörter)

### 7.1. Deutsch (253 Wörter)

Die vorliegende Diplomarbeit beschreibt die Untersuchung der Anthelminthika Moxidectin und Monepantel in Bezug auf Resistenzentwicklung durch Endoparasiten bei Alpakas auf sieben ausgewählten Betrieben in Deutschland. Basierend auf den Vorschriften der W.A.A.V.P. und von COMBAR bildete der Eizahlreduktionstest (EZRT) die Grundlage für die Untersuchungen. Die Quantifizierung der Wurmeier wurde mithilfe der Mini-FLOTAC-Methode durchgeführt. Die Berechnung der Versuchsdaten für den EZRT erfolgte mithilfe von EggCounts. EggCounts ist ein Open-Source-Softwaretool, das ein neues bayesianisches hierarchisches Modell implementiert, welches die Eizahlreduktion abzuschätzen ermöglicht.

Der EZRT beinhaltet die Behandlung von natürlich infizierten Tieren mit dem zu untersuchenden Anthelminthikum. Das Projekt wurde im Rahmen der plangemäßen Frühjahrsentwurmung durchgeführt. Drei Betriebe A, B und D wurden mit 0,4 mg/kg Körpergewicht (KG) Moxidectin p.o. behandelt. Drei Betriebe E, F und G wurden mit 7,5 mg/kg KG Monepantel p.o. behandelt. Der Betrieb C wurde entgegen der Planung mit einer subkutanen Applikation von 0,4 mg/kg KG Ivermectin behandelt.

Moxidectin erwies sich beim Betrieb A als wirksam. Eine Resistenz auf Moxidectin wurde beim Betrieb B festgestellt, ein Verdacht auf Resistenz beim Betrieb D.

Monepantel erwies sich bei den Betrieben E und G als wirksam. Das Ergebnis beim Betrieb F mit Verdacht auf Resistenz war unverlässlich aufgrund der zu geringen Gruppengröße nach der Behandlung.

Eine Resistenz auf Ivermectin wurde beim Betrieb C festgestellt.

Die Hypothese für dieses Projekt lautete: „Moxidectin- und Monepantelresistenzen können auf den untersuchten Alpakabetrieben nachgewiesen werden.“.

Die Hypothese wurde in Bezug auf Moxidectin nachgewiesen. In Bezug auf Monepantel wären weitere Untersuchungen notwendig gewesen, um den Verdacht auf Resistenz beim Betrieb F abzuklären.

## 7.2. Englisch (264 Wörter)

The present diploma thesis describes the investigation of the anthelmintics moxidectin and monepantel for resistance development of endoparasites in alpacas on seven selected farms in Germany. Based on the regulations of W.A.A.V.P. and COMBAR, the Fecal Egg Count Reduction Test (FECRT) formed the basis for the investigations. The quantification of worm eggs was carried out using the Mini-FLOTAC method. The calculation of the test data for the FECRT was carried out using EggCounts. EggCounts is an open-source software tool that implements a new bayesian hierarchical model that enables the reduction in egg counts to be estimated.

The FECRT involves the treatment of naturally infected animals with the anthelmintic to be examined. The project was carried out as part of the scheduled spring deworming. Three farms A, B and D were given 0.4 mg/kg body weight (bw) moxidectin p.o. Three farms E, F and G were given 7.5 mg/kg bw monepantel p.o. Contrary to the plan, farm C was treated with a subcutaneous application of 0.4 mg/kg bw ivermectin.

Moxidectin was found to be effective in farm A. Resistance to moxidectin was found in farm B, and in farm D resistance was suspected.

Monepantel proved to be effective in farms E and G. The result in farm F with suspected resistance was unreliable due to the group size.

Ivermectin resistance was found in farm C.

The hypothesis was: "Moxidectin and monepantel resistance can be detected on the examined alpaca farms."

The hypothesis was established in relation to moxidectin. Regarding monepantel, further investigations would be necessary to clarify the suspicion of resistance in farm F.

## 8. Literaturverzeichnis

Albuquerque ACA de, Bassetto CC, Almeida FA de, Amarante AFT. 2017. Development of *Haemonchus contortus* resistance in sheep under suppressive or targeted selective treatment with monepantel. *Veterinary parasitology*, 246:112–117.

Al-Qudah K, Sharif L, Al-Rawashdeh O, Al-Ani F. 1999. Efficacy of closantel plus albendazole liquid suspension against natural infection of gastrointestinal parasites in camels. *Veterinary parasitology*, 82(2):173–178.

Anderson N, Hrsg. 1985. Resistance in nematodes to anthelmintic drugs. Glebe, N.S.W.: CSIRO Publishing, 189.

Babják M, Königová A, Várady M. 2021. Multiple Anthelmintic Resistance at a Goat Farm in Slovakia. *Helminthologia*, 58(2):173–178.

Ballweber LR. 2009. Ecto- and endoparasites of new world camelids. *The Veterinary clinics of North America: Food animal practice*, 25(2):295–310.

Ballweber LR. 2014. Endoparasite Control. In: Cebra C, Anderson DE, Tibary A, van Saun RJ, Johnson LW, Hrsg. *Llama and Alpaca care: Medicine, surgery, reproduction, nutrition, and herd health*. Erste Aufl. St. Louis, Mo.: Elsevier, 12–16.

Barger IA. 1999. The role of epidemiological knowledge and grazingmanagement for helminth control in small ruminants. *International Journal for Parasitology*, 29(1):41–47.

Bartram DJ, Leathwick DM, Taylor MA, Geurden T, Maeder SJ. 2012. The role of combination anthelmintic formulations in the sustainable control of sheep nematodes. *Veterinary parasitology*, 186(3-4):151–158.

Bassetto CC, Almeida FA, Newlands GFJ, Smith WD, Castilhos AM, Fernandes S, Siqueira ER, Amarante AFT. 2018. Trials with the *Haemonchus* vaccine, Barbervax®, in ewes and lambs in a tropical environment: Nutrient supplementation improves protection in periparturient ewes. *Veterinary parasitology*, 264:52–57.

Bauer C. 2001. Multispecific resistance of trichostrongyles to benzimidazoles in a goat herd in Germany. *Deutsche tierärztliche Wochenschrift*, 108(2):49–50.

Bauerstatter S, Lambacher B, Stanitznig A, Franz S, Wittek T. 2018. Neuweltkamele in Österreich – Untersuchungen zur Population, Haltung, Herdenmanagement und Gesundheitsprophylaxe. *Wiener Tierärztliche Monatsschrift* 105(7-8):191–199.

Beldomenico PM, Uhart M, Bono MF, Marull C, Baldi R, Peralta JL. 2003. Internal parasites of free-ranging guanacos from Patagonia. *Veterinary parasitology*, 118(1-2):71–77.

Besier RB. 2012. Refugia-based strategies for sustainable worm control: factors affecting the acceptability to sheep and goat owners. *Veterinary Parasitology*, 186(1-2):2–9.

Besier RB, Love SCJ. 2003. Anthelmintic resistance in sheep nematodes in Australia: the need for new approaches. *Australian Journal of Experimental Agriculture*, 43(12):1383.

Bosco A, Kießler J, Amadesi A, Varady M, Hinney B, Ianniello D, Maurelli MP, Cringoli G, Rinaldi L. 2020. The threat of reduced efficacy of anthelmintics against gastrointestinal nematodes in sheep from an area considered anthelmintic resistance-free. *Parasites & vectors*, 13(1):457.

Broomfield MA, Doyle EK, Kahn LP, Smith WD, Walkden-Brown SW. 2020. A simplified Barbervax® vaccination regimen in lambs to evoke immunological protection to *Haemonchus contortus*. *Veterinary parasitology*, 287:109243.

Burian E. 2010. Endoparasitenstatus von Neuweltkameliden in Oberösterreich und im Burgenland [Dissertation]. Wien: Veterinärmedizinische Universität Wien.

Burkholder TH, Jensen J, Chen H, Junkins K, Chatfield J, Boothe D. 2004. Plasma evaluation for ivermectin in llamas (*Lama glama*) after standard subcutaneous dosing. *Journal of zoo and wildlife medicine: official publication of the American Association of Zoo Veterinarians*, 35(3):395–396.

Cabaret J, Bouilhol M, Mage C. 2002. Managing helminths of ruminants in organic farming. *Veterinary Research*, 33(5):625–640.

Cebra CK. 2014. Disorders of the Digestive System. In: Cebra C, Anderson DE, Tibary A, van Saun RJ, Johnson LW, Hrsg. *Llama and Alpaca care: Medicine, surgery, reproduction, nutrition, and herd health*. Erste Aufl. St. Louis, Mo.: Elsevier, 477–536.

Charlier J, Morgan ER, Rinaldi L, van Dijk J, Demeler J, Höglund J, Hertzberg H, van Ranst B, Hendrickx G, Vercruyse J, Kenyon F. 2014. Practices to optimise gastrointestinal nematode control on sheep, goat and cattle farms in Europe using targeted (selective) treatments. *The Veterinary record*, 175(10):250–255.

Cheney JM, Allen GT. 1989. Parasitism in Llamas. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 5(1):217–225.

Coles GC, Bauer C, Borgsteede FHM, Geerts S, Klei TR, Taylor MA, Waller PJ. 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. *Veterinary parasitology*, 44(1-2):35–44.

Coles GC, Jackson F, Pomroy WE, Prichard RK, von Samson-Himmelstjerna G, Silvestre A, Taylor MA, Vercruyse J. 2006. The detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. *Veterinary parasitology*, 136(3-4):167–185.

Cringoli G, Maurelli MP, Levecke B, Bosco A, Vercruysse J, Utzinger J, Rinaldi L. 2017. The Mini-FLOTAC technique for the diagnosis of helminth and protozoan infections in humans and animals. *Nature protocols*, 12(9):1723–1732.

Cringoli G, Rinaldi L, Maurelli MP, Utzinger J. 2010. FLOTAC: new multivalent techniques for qualitative and quantitative copromicroscopic diagnosis of parasites in animals and humans. *Nature protocols*, 5(3):503–515.

Cringoli G, Veneziano V, Rinaldi L, Sauvé C, Rubino R, Fedele V, Cabaret J. 2007. Resistance of trichostrongyles to benzimidazoles in Italy: a first report in a goat farm with multiple and repeated introductions. *Parasitology Research*, 101(3):577–581.

Dadak AM, Asanger H, Tichy A, Franz S. 2013. Establishing an efficacious dose rate of monepantel for treating gastrointestinal nematodes in llamas under field conditions. *The Veterinary record*, 172(6):155.

Dargatz DA, Traub-Dargatz JL, Sangster NC. 2000. Antimicrobial and Anthelmintic Resistance. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 16(3):515–536.

Dobson RJ, Hosking BC, Jacobson CL, Cotter JL, Besier RB, Stein PA, Reid SA. 2012. Preserving new anthelmintics: a simple method for estimating faecal egg count reduction test (FECRT) confidence limits when efficacy and/or nematode aggregation is high. *Veterinary parasitology*, 186(1-2):79–92.

Domke AVM, Chartier C, Gjerde B, Höglund J, Leine N, Vatn S, Stuen S. 2012. Prevalence of anthelmintic resistance in gastrointestinal nematodes of sheep and goats in Norway. *Parasitology Research*, 111(1):185–193.

Duncanson GR. 2012. *Veterinary Treatment of Llamas and Alpacas*. Wallingford: CABI, 268.

El-Abdellati A, Charlier J, Geldhof P, Levecke B, Demeler J, von Samson-Himmelstjerna G, Claerebout E, Vercruyse J. 2010. The use of a simplified faecal egg count reduction test for assessing anthelmintic efficacy on Belgian and German cattle farms. *Veterinary parasitology*, 169(3-4):352–357.

Emmerich IU, Ganter M, Wittek T. 2016. Dosierungsvorschläge für Arzneimittel bei kleinen Wiederkäuern und Neuweltkameliden: MemoVet. Zweite Aufl. Stuttgart: Schattauer, 204.

Fleming SA, Craig T, Kaplan RM, Miller JE, Navarre C, Rings M. 2006. Anthelmintic Resistance of Gastrointestinal Parasites in Small Ruminants. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(2):435.

Fowler ME. 1989. *Medicine and surgery of South American camelids: Llama, alpaca vicuña, guanaco*. Erste Aufl. Ames: Iowa State University Press, 391.

Fowler ME. 2010. *Medicine and surgery of camelids*. Dritte Aufl. Hoboken: Wiley-Blackwell, 231–271.

Franz S, Wittek T, Joachim A, Hinney B, Dadak AM. 2015. Llamas and alpacas in Europe: Endoparasites of the digestive tract and their pharmacotherapeutic control. *Veterinary journal*, 204(3):255–262.

Galvan N, Middleton JR, Nagy DW, Schultz LG, Schaeffer JW. 2012. Anthelmintic resistance in a herd of alpacas (*Vicugna pacos*). *The Canadian Veterinary Journal*, 53(12):1310–1313.

Geary TG, Hosking BC, Skuce PJ, von Samson-Himmelstjerna G, Maeder S, Holdsworth P, Pomroy W, Vercruyse J. 2012. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) Guideline: Anthelmintic combination products targeting nematode infections of ruminants and horses. *Veterinary parasitology*, 190(1-2):306–316.

Geurden T, Chartier C, Fanke J, Di Regalbono AF, Traversa D, von Samson-Himmelstjerna G, Demeler J, Vanimisetti HB, Bartram DJ, Denwood MJ. 2015. Anthelmintic resistance to ivermectin and moxidectin in gastrointestinal nematodes of cattle in Europe. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, 5(3):163–171.

Geurden T, Hoste H, Jacquiet P, Traversa D, Sotiraki S, Di Frangipane Regalbono A, Tzanidakis N, Kostopoulou D, Gaillac C, Privat S, Giangaspero A, Zanardello C, Noé L, Vanimisetti B, Bartram D. 2014. Anthelmintic resistance and multidrug resistance in sheep gastro-intestinal nematodes in France, Greece and Italy. *Veterinary parasitology*, 201(1-2):59–66.

Gillespie R-AM, Williamson LH, Terrill TH, Kaplan RM. 2010. Efficacy of anthelmintics on South American camelid (llama and alpaca) farms in Georgia. *Veterinary parasitology*, 172(1-2):168–171.

Greer AW, van Wyk JA, Hamie JC, Byaruhanga C, Kenyon F. 2020. Refugia-Based Strategies for Parasite Control in Livestock. *The Veterinary clinics of North America: Food animal practice*, 36(1):31–43.

Grund S. 2014. Morphometrische Untersuchung des Wachstums beim Alpaka (*Vicugna pacos*) von der Geburt bis zu einem Alter von 36 Monaten [Dissertation]. Leipzig: Veterinärmedizinische Fakultät der Universität Leipzig.

Gruntman A, Nolen-Walston R, Parry N, Wilborn R, Maxwell H. 2009. Presumptive albendazole toxicosis in 12 alpacas. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(4):945–949.

Heckendorn F, Häring DA, Maurer V, Zinsstag J, Langhans W, Hertzberg H. 2006. Effect of sainfoin (*Onobrychis viciifolia*) silage and hay on established populations of *Haemonchus contortus* and *Cooperia curticei* in lambs. *Veterinary parasitology*, 142(3-4):293–300.

Hengrave Burri I, Martig J, Sager H, Liesegang A, Meylan M. 2005. South American Camelids in Switzerland. I. Population, management and health problems. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* 147(8):325–334.

Herd RP. 1993. Control strategies for ruminant and equine parasites to counter resistance, encystment, and ecotoxicity in the USA. *Veterinary parasitology*, 48(1-4):327–336.

Herd RP, Coles GC. 1995. Slowing the spread of anthelmintic resistant nematodes of horses in the United Kingdom. *Veterinary Record*, 136(19):481–485.

Hertzberg H, Kohler L. 2006. Prevalence and significance of gastrointestinal helminths and *protozoa* in South American camelids in Switzerland. *Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift*, 119(7-8):291–294.

Hertzberg H, Sager H. 2006. Problematik des Helminthenbefalls bei Hauswiederkäuern in der Schweiz: Aktuelle Perspektiven. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*, 148(9):511–521.

Hill FI, Death AF, Wyeth TK. 1993. Nematode burdens of alpacas sharing grazing with sheep in New Zealand. *New Zealand veterinary journal*, 41(4):205–208.

Hinney B [Bericht]. 2012. Wichtige Würmer der kleinen Wiederkäuer und ihre wirtschaftliche Bedeutung. In: Lehr- und Forschungszentrum für Landwirtschaft Raumberg-Gumpenstein, Hrsg. Parasitologische Fachtagung für biologische Landwirtschaft. Lehr- und Forschungszentrum für Landwirtschaft Raumberg-Gumpenstein. Irdning: LFZ Raumberg-Gumpenstein, 5–10.

Hodgkinson JE, Kaplan RM, Kenyon F, Morgan ER, Park AW, Paterson S, Babayan SA, Beesley NJ, Britton C, Chaudhry U, Doyle SR, Ezenwa VO, Fenton A, Howell SB, Laing R, Mable BK, Matthews L, McIntyre J, Milne CE, Morrison TA, Prentice JC, Sargison ND, Williams DJL, Wolstenholme AJ, Devaney E. 2019. Refugia and anthelmintic resistance: Concepts and challenges. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, 10:51–57.

Jabbar A, Campbell AJD, Charles JA, Gasser RB. 2013. First report of anthelmintic resistance in *Haemonchus contortus* in alpacas in Australia. *Parasites & vectors*, 6(1):243.

Jabbar A, Iqbal Z, Kerboeuf D, Muhammad G, Khan MN, Afaq M. 2006. Anthelmintic resistance: the state of play revisited. *Life Sciences*, 79(26):2413–2431.

Kaplan RM. 2004. Drug resistance in nematodes of veterinary importance: a status report. *Trends in parasitology*, 20(10):477–481.

Kaplan RM. 2020. Biology, Epidemiology, Diagnosis, and Management of Anthelmintic Resistance in Gastrointestinal Nematodes of Livestock. *The Veterinary clinics of North America: Food animal practice*, 36(1):17–30.

Kaplan RM, Vidyashankar AN. 2012. An inconvenient truth: global worming and anthelmintic resistance. *Veterinary parasitology*, 186(1-2):70–78.

Kenyon F, Jackson F. 2012. Targeted flock/herd and individual ruminant treatment approaches. *Veterinary parasitology*, 186(1-2):10–17.

Kotze AC, Prichard RK. 2016. Anthelmintic Resistance in *Haemonchus contortus*. In: Gasser R, Samson-Himmelstjerna G, Hrsg. *Haemonchus Contortus* and Haemonchosis - Past, Present and Future Trends. Erste Aufl. Amsterdam, Boston, Heidelberg: Academic Press, 397–428.

Kriegl K. 2004. Zur Bedeutung der Neuweltkamelidenhaltung in Österreich [Dissertation]. Wien: Veterinärmedizinische Universität Wien.

Kultscher L, Hinney B, Schmäschke R, Joachim A, Wittek T. 2019. Current anthelmintic treatment is not always effective at controlling strongylid infections in German alpaca herds. *Parasites & vectors*, 12(1):330.

Kultscher L, Joachim A, Wittek T. 2018. Auftreten und Management von Endoparasiten bei Alpakas in Deutschland und Österreich. Tierärztliche Praxis. Ausgabe G, Grosstiere/Nutztiere, 46(4):241–248.

Lambacher B. 2016. From the New World to the Old World: Endoparasites of South American Camelids in Austria. Wiener Tierärztliche Monatsschrift, 103(1-2):33–42.

Learmount J, Taylor MA, Bartram DJ. 2012. A computer simulation study to evaluate resistance development with a derquantel-abamectin combination on UK sheep farms. Veterinary parasitology, 187(1-2):244–253.

Leathwick DM. 2012. Modelling the benefits of a new class of anthelmintic in combination. Veterinary parasitology, 186(1-2):93–100.

Leathwick DM, Besier RB. 2014. The management of anthelmintic resistance in grazing ruminants in Australasia - strategies and experiences. Veterinary parasitology, 204(1-2):44–54.

Leathwick DM, Ganesh S, Waghorn TS. 2015. Evidence for reversion towards anthelmintic susceptibility in *Teladorsagia circumcincta* in response to resistance management programmes. International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance, 5(1):9–15.

Leathwick DM, Hosking BC. 2009. Managing anthelmintic resistance: modelling strategic use of a new anthelmintic class to slow the development of resistance to existing classes. New Zealand veterinary journal, 57(4):203–207.

Leathwick DM, Miller CM, Atkinson DS, Haack NA, Alexander RA, Oliver AM, Waghorn TS, Potter JF, Sutherland IA. 2006. Drenching adult ewes: implications of anthelmintic treatments pre- and post-lambing on the development of anthelmintic resistance. New Zealand vet journal, 54(6):297–304.

Leguía G. 1991. The epidemiology and economic impact of llama parasites. *Parasitology Today*, 7(2):54–56.

Levecke B, Dobson RJ, 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. *Veterinary parasitology*, 188(3-4):391–396.

Levecke B, Kaplan RM, Thamsborg SM, Torgerson PR, Vercruysse J, Dobson RJ. 2018. How to improve the standardization and the diagnostic performance of the fecal egg count reduction test? *Veterinary parasitology*, 253:71–78.

Martin PJ, Lejambre L, Claxton JH. 1981. The impact of refugia on the development of thiabendazole resistance in *Haemonchus contortus*. *International journal for parasitology*, 11(1):35–41.

Martínez-Valladares M, Geurden T, Bartram DJ, Martínez-Pérez JM, Robles-Pérez D, Bohórquez A, Florez E, Meana A, Rojo-Vázquez FA. 2015. Resistance of gastrointestinal nematodes to the most commonly used anthelmintics in sheep, cattle and horses in Spain. *Veterinary parasitology*, 211(3-4):228–233.

Matos AFIM de, Nobre COR, Monteiro JP, Bevilaqua CML, Smith WD, Teixeira M. 2017. Attempt to control *Haemonchus contortus* in dairy goats with Barbervax®, a vaccine derived from the nematode gut membrane glycoproteins. *Small Ruminant Research*, 151:1–4.

Bennett MM. 2014. Camelid Management, Handling Techniques and Facilities, and Herd Management. In: Cebra C, Anderson DE, Tibary A, van Saun RJ, Johnson LW, Hrsg. *Llama and Alpaca care: Medicine, surgery, reproduction, nutrition, and herd health*. Erste Aufl. St. Louis, Mo.: Elsevier, 22–50.

Michel JF. 1985. Strategies for the use of anthelmintics in livestock and their implications for the development of drug resistance. *Parasitology*, 90(4):621–628.

Mickiewicz M, Czopowicz M, Moroz A, Potárniche AV, Szaluś-Jordanow O, Spinu M, Górski P, Markowska-Daniel I, Várady M, Kaba J. 2021. Prevalence of anthelmintic resistance of gastrointestinal nematodes in Polish goat herds assessed by the larval development test. *BMC Veterinary Research*, 17(1):19.

Molento MB, Nielsen MK, Kaplan RM. 2012. Resistance to avermectin/milbemycin anthelmintics in equine cyathostomins - current situation. *Veterinary parasitology*, 185(1):16–24.

Moore DA, Terrill TH, Kouakou B, Shaik SA, Mosjidis JA, Miller JE, Vanguru M, Kannan G, Burke JM. 2008. The effects of feeding sericea lespedeza hay on growth rate of goats naturally infected with gastrointestinal nematodes. *Journal of animal science*, 86(9):2328–2337.

Morgan ER, Cavill L, Curry GE, Wood RM, Mitchell ESE. 2005. Effects of aggregation and sample size on composite faecal egg counts in sheep. *Veterinary parasitology*, 131(1-2):79–87.

Muhm K. 2021. Vorkommen von Endoparasiten auf deutschen Alpakabetrieben mit besonderem Fokus auf die Trichostrongylidendifferenzierung [Diplomarbeit]. Wien: Veterinärmedizinische Universität Wien.

Neubert S, von Altrock A, Wendt M, Wagener MG. 2021. Llama and Alpaca Management in Germany-Results of an Online Survey among Owners on Farm Structure, Health Problems and Self-Reflection. *Animals*, 11(1):102.

Nisbet AJ, Meeusen EN, González JF, Piedrafita DM. 2016. Immunity to *Haemonchus contortus* and Vaccine Development. In: Gasser R, Samson-Himmelstjerna G, Hrsg. *Haemonchus Contortus* and Haemonchosis - Past, Present and Future Trends. Erste Aufl. Amsterdam, Boston, Heidelberg: Academic Press, 353–396.

Pech CL, Doole GJ, Pluske JM. 2009. The value of refugia in managing anthelmintic resistance: a modelling approach. Australian Agricultural & Resource Economics Society, Cairns.

Peña-Espinoza M, Thamsborg SM, Denwood MJ, Drag M, Hansen TV, Jensen VF, Enemark HL. 2016. Efficacy of ivermectin against gastrointestinal nematodes of cattle in Denmark evaluated by different methods for analysis of faecal egg count reduction. *International journal for parasitology: Drugs and drug resistance*, 6(3):241–250.

Pichler V. 2010. Endoparasitenstatus von Neuweltkameliden in Niederösterreich und der Steiermark [Dissertation]. Wien: Veterinärmedizinische Universität Wien.

Ploeger HW, Everts RR. 2018. Alarming levels of anthelmintic resistance against gastrointestinal nematodes in sheep in the Netherlands. *Veterinary parasitology*, 262:11–15.

Podstatzky L [Bericht]. 2012. Einsatz von Düngemitteln und ihre Wirkung auf Parasitenstadien. In: Lehr- und Forschungszentrum für Landwirtschaft Raumberg-Gumpenstein, Hrsg. Parasitologische Fachtagung für biologische Landwirtschaft. Lehr- und Forschungszentrum für Landwirtschaft Raumberg-Gumpenstein. Irdning: LFZ Raumberg-Gumpenstein, 16–18.

Podstatzky L [Bericht]. 2019. Futtermittel mit kondensierten Tanninen in der Parasitenregulation. In: Lehr- und Forschungszentrum für Landwirtschaft Raumberg-Gumpenstein, Hrsg. Parasitologische Fachtagung für biologische Landwirtschaft. Lehr- und Forschungszentrum für Landwirtschaft Raumberg-Gumpenstein. Irdning: LFZ Raumberg-Gumpenstein, 19–22.

Pomroy WE. 2006. Anthelmintic resistance in New Zealand: a perspective on recent findings and options for the future. *New Zealand veterinary journal*, 54(6):265–270.

Prichard RK, Geary TG. 2019. Perspectives on the utility of moxidectin for the control of parasitic nematodes in the face of developing anthelmintic resistance. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, 10:69–83.

Puente GL. 1997. Acute and subacute Fasciolosis of alpacas (*Lama pacos*) and treatment with triclabendazole. *Tropical Animal Health and Production*, 29(1):31–32.

Rashid MH, Vaughan JL, Stevenson MA, Campbell AJD, Beveridge I, Jabbar A. 2018. Anthelmintic resistance in gastrointestinal nematodes of alpacas (*Vicugna pacos*) in Australia. *Parasites & vectors*, 11(1):388.

Rathbone MJ, McDowell A. 2013. Long Acting Animal Health Drug Products: Fundamentals and Applications. Boston: Springer, 389.

Reinemeyer CR. 2012. Anthelmintic resistance in non-strongylid parasites of horses. *Veterinary parasitology*, 185(1):9–15.

Rickard LG. 1994. Parasites. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 10(2):239–247.

Rickard LG, Bishop JK. 1991. Helminth parasites of llamas (*Lama glama*) in the Pacific Northwest. *Journal of the Helminthological Society of Washington*, 58(1):110–115.

Rohbeck S. 2006. Parasitosen des Verdauungstrakts und der Atemwege bei Neuweltkameliden: Untersuchungen zu ihrer Epidemiologie und Bekämpfung in einer südhessischen Herde sowie zur Biologie von *Eimeria macusaniensis* [Dissertation]. Gießen: Justus-Liebig-Universität.

Rose Vineer H, Morgan ER, Hertzberg H, Bartley DJ, Bosco A, Charlier J, Chartier C, Claerebout E, Waal T de, Hendrickx G, Hinney B, Höglund J, Ježek J, Kašný M, Keane OM, Martínez-Valladares M, Mateus TL, McIntyre J, Mickiewicz M, Munoz AM, Phythian CJ,

Ploeger HW, Rataj AV, Skuce PJ, Simin S, Sotiraki S, Spinu M, Stuen S, Thamsborg SM, Vadlejch J, Varady M, Samson-Himmelstjerna G von, Rinaldi L. 2020. Importance croissante de la résistance aux anthelminthiques chez les ruminants européens: création et méta-analyse d'une base de données ouverte. *Parasite*, 27:69.

Sales N, Love S. 2016. Resistance of *Haemonchus sp.* to monepantel and reduced efficacy of a derquantel/abamectin combination confirmed in sheep in NSW, Australia. *Veterinary parasitology*, 228:193–196.

Sangster NC, Cowling A, Woodgate RG. 2018. Ten Events That Defined Anthelmintic Resistance Research. *Trends in parasitology*, 34(7):553–563.

Sargison N. 2011. Responsible use of anthelmintics for nematode control in sheep and cattle. *In Practice*, 33(7):318–327.

Sarre C, Claerebout E, Vercruyse J, Levecke B, Geldhof P, Pardon B, Alvinerie M, Sutra JF, Geurden T. 2012. Doramectin resistance in *Haemonchus contortus* on an alpaca farm in Belgium. *Veterinary parasitology*, 185(2-4):346–351.

Scheuerle MC. 2009. Anthelmintic resistance of *Haemonchus contortus* and the Famacha ©-method as a tool to delay the development of anthelmintic resistance [Dissertation]. München: Ludwig-Maximilians-Universität.

Scheuerle MC, Mahling M, Pfister K. 2009. Anthelmintic resistance of *Haemonchus contortus* in small ruminants in Switzerland and Southern Germany. *Wiener klinische Wochenschrift*, 121(S3):46–49.

Schlögl C. 2010. Erhebungen zum Vorkommen von Endo- sowie Ektoparasiten bei Neuweltkameliden. [Dissertation]. München: Ludwig-Maximilians-Universität.

Schmäschke R. 2015. Endo- und Ektoparasiten bei Neuweltkameliden und ihre Bekämpfung. *Tierärztliche Praxis, Ausgabe G, Grosstiere/Nutztiere*, 43(3):169–179.

Schnieder T. 2006. Helminthosen der Wiederkäuer. In: Schnieder T, Hrsg. *Veterinärmedizinische Parasitologie*. Sechste Aufl. Stuttgart: Paul Parey Verlag, 166–223.

Soli F, Terrill TH, Shaik SA, Getz WR, Miller JE, Vanguru M, Burke JM. 2010. Efficacy of copper oxide wire particles against gastrointestinal nematodes in sheep and goats. *Veterinary parasitology*, 168(1-2):93–96.

Stear MJ, Doligalska M, Donskow-Schmelter K. 2007. Alternatives to anthelmintics for the control of nematodes in livestock. *Parasitology*, 134(Pt 2):139–151.

Steinwider A [Vortrag]. 2019. Fütterungs- sowie Weidemanagement auf Kultur- und Extensivweiden. In: Lehr- und Forschungszentrum für Landwirtschaft Raumberg-Gumpenstein, Hrsg. *Lama-Alpaka-Tagung*. Irdning: Lehr- und Forschungszentrum für Landwirtschaft Raumberg-Gumpenstein.

Steinwider A, Starz W. 2015. *Gras dich fit! Weidewirtschaft erfolgreich umsetzen*. Erste Aufl. Graz, Stuttgart: Stocker.

Storey BE, Williamson LH, Howell SB, Terrill TH, Berghaus R, Vidyashankar AN, Kaplan RM. 2017. Validation of the FAMACHA© system in South American camelids. *Veterinary parasitology*, 243:85–91.

Stromberg BE, Averbek GA. 1999. The role of parasite epidemiology in the management of grazing cattle. *International journal for parasitology*, 29(1):33–39.

Sutherland IA, Leathwick DM. 2011. Anthelmintic resistance in nematode parasites of cattle: a global issue? *Trends in parasitology*, 27(4):176–181.

Taylor MA. 2012. Emerging parasitic diseases of sheep. *Veterinary parasitology*, 189(1):2–7.

Taylor MA, Hunt KR. 1988. Field observations on the control of ovine parasitic gastroenteritis in south-east England. *The Veterinary Record*, 123(10):241–245.

Torgerson PR, Paul M, Furrer R. 2014. Evaluating faecal egg count reduction using a specifically designed package "eggCounts" in R and a user friendly web interface. *International journal for parasitology*, 44(5):299–303.

Torgerson PR, Paul M, Lewis FI. 2012. The contribution of simple random sampling to observed variations in faecal egg counts. *Veterinary parasitology*, 188(3-4):397–401.

Untersweg F, Ferner V, Wiedermann S, Göller M, Hörl-Rannegger M, Kaiser W, Joachim A, Rinaldi L, Krücken J, Hinney B. 2021. Résistance multispécifique des trichostrongylidés des ovins en Autriche. *Parasite*, 28:50.

Vadlejch J, Kyriánová IA, Várady M, Charlier J. 2021. Resistance of strongylid nematodes to anthelmintic drugs and driving factors at Czech goat farms. *BMC Veterinary Research*, 17(1):106.

van den Brom R, Moll L, Kappert C, Vellema P. 2015. *Haemonchus contortus* resistance to monepantel in sheep. *Veterinary parasitology*, 209(3-4):278–280.

van Saun RJ, Cebra C. 2014. Nutritional Diseases. In: Cebra C, Anderson DE, Tibary A, van Saun RJ, Johnson LW, Hrsg. *Llama and Alpaca care: Medicine, surgery, reproduction, nutrition, and herd health*. Erste Aufl. St. Louis, Mo.: Elsevier, 124–139.

van Wyk JA. 2001. Refugia--overlooked as perhaps the most potent factor concerning the development of anthelmintic resistance. *The Onderstepoort journal of veterinary research*, 68(1):55–67.

van Wyk JA, Bath GF. 2002. The FAMACHA system for managing haemonchosis in sheep and goats by clinically identifying individual animals for treatment. *Veterinary Research*, 33(5):509–529.

van Wyk JA, Malan FS, Randles JL. 1997. How long before resistance makes it impossible to control some field strains of *Haemonchus contortus* in South Africa with any of the modern anthelmintics? *Veterinary parasitology*, 70(1-3):111–122.

van Wyk JA, Stenson MO, van der Merwe JS, Vorster RJ, Viljoen PG. 1999. Anthelmintic resistance in South Africa: surveys indicate an extremely serious situation in sheep and goat farming. *The Onderstepoort journal of veterinary research*, 66(4):273–284.

VanHoy G, Carman M, Habing G, Lakritz J, Hinds CA, Niehaus A, Kaplan RM, Marsh AE. 2018. Safety and serologic response to a *Haemonchus contortus* vaccine in alpacas. *Veterinary parasitology*, 252:180–186.

Waghorn TS, Leathwick DM, Rhodes AP, Jackson R, Pomroy WE, West DM, Moffat JR. 2006. Prevalence of anthelmintic resistance on 62 beef cattle farms in the North Island of New Zealand. *New Zealand veterinary journal*, 54(6):278–282.

Waghorn TS, Miller CM, Oliver A-MB, Leathwick DM. 2009. Drench-and-shift is a high-risk practice in the absence of refugia. *New Zealand veterinary journal*, 57(6):359–363.

Waller PJ. 2006. Sustainable nematode parasite control strategies for ruminant livestock by grazing management and biological control. *Animal Feed Science and Technology*, 126(3-4):277–289.

Waller PJ, Dash KM, Barger IA, Le Jambre LF, Plant J. 1995. Anthelmintic resistance in nematode parasites of sheep: learning from the Australian experience. *Veterinary Record* 136(16):411–413.

Wang C, Torgerson PR, Höglund J, Furrer R. 2017. Zero-inflated hierarchical models for faecal egg counts to assess anthelmintic efficacy. *Veterinary parasitology*, 235:20–28.

Wang C, Torgerson PR, Kaplan RM, George MM, Furrer R. 2018. Modelling anthelmintic resistance by extending eggCounts package to allow individual efficacy. *International journal for parasitology: Drugs and drug resistance*, 8(3):386–393.

Williamson LH. 2014. Anthelmintic Resistance in Camelid Parasites. In: Cebra C, Anderson DE, Tibary A, van Saun RJ, Johnson LW, Hrsg. *Llama and Alpaca care: Medicine, surgery, reproduction, nutrition, and herd health*. Erste Aufl. St. Louis, Mo.: Elsevier, 16–22.

Wittek T, Franz S. 2021. *Praxishandbuch Neuweltkamele: Ein Leitfaden zur Diagnostik, Therapie und Prophylaxe bei Lamas und Alpakas*. Hannover: Schlütersche.

Wolstenholme AJ, Fairweather I, Prichard R, von Samson-Himmelstjerna G, Sangster NC. 2004. Drug resistance in veterinary helminths. *Trends in parasitology*, 20(10):469–476.

Wrigley J, McArthur M, McKenna PB, Mariadass B. 2006. Resistance to a triple combination of broad-spectrum anthelmintics in naturally-acquired *Ostertagia circumcincta* infections in sheep. *New Zealand veterinary journal*, 54(1):47–49.

Zajac AM. 2006. Gastrointestinal nematodes of small ruminants: life cycle, anthelmintics, and diagnosis. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 22(3):529–541.

Zanzani SA, Gazzonis AL, Di Cerbo A, Varady M, Manfredi MT. 2014. Gastrointestinal nematodes of dairy goats, anthelmintic resistance and practices of parasite control in Northern Italy. *BMC Veterinary Research*, 10(1):114.

**Links:**

COMBAR [https://www.combar-ca.eu/sites/default/files/FECRT\\_PROTOCOL\\_sheep\\_goats\\_March%202021.pdf](https://www.combar-ca.eu/sites/default/files/FECRT_PROTOCOL_sheep_goats_March%202021.pdf) (Zugriff 07.09.2021)

European Medicines Agency. 2017. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-anthelmintic-resistance\\_en-1.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-anthelmintic-resistance_en-1.pdf) (Zugriff 07.09.2021).

European Medicines Agency. 2021. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-summary-product-characteristics-antiparasitic-veterinary-medicinal-products-revision\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-summary-product-characteristics-antiparasitic-veterinary-medicinal-products-revision_en.pdf) (Zugriff 09.09.2021).

Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie. <https://www.vetpharm.uzh.ch/perldocs/wirktxt.htm> (Zugriff 23.09.2021)

Wang C, Paul M. 2018. eggCounts: Hierarchical Modelling of Faecal Egg Counts. R package version 2.2, <https://CRAN.R-project.org/package=eggCounts> (Zugriff 10.05.2021)

## 9. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

<u>Abb. 1:</u> Eizahlreduktion in Prozent mit Konfidenzintervallen für MOX, MON und IVM bei den jeweiligen Betrieben. . . . .	S. 48
<u>Tab. 1:</u> Anthelminthika bei Neuweltkamelen, nach (Ballweber 2014, Emmerich et al. 2016, EU-Kommission 2009, Wittek und Franz 2021). . . . .	S. 79
<u>Tab. 2:</u> EpG-Mittelwerte der jeweiligen Betriebe vor und nach der Behandlung. . . . .	S.44
<u>Tab. 3a:</u> Ergebnisse der Berechnung mit EggCounts: Eizahlreduktion in Prozent mit zusammenfassenden Statistiken und Informationen zur Anthelminthikaresistenz gegen Moxidectin bei den Betrieben A, B und D. . . . .	S. 45
<u>Tab. 3b:</u> Ergebnisse der Berechnung mit EggCounts: Eizahlreduktion in Prozent mit zusammenfassenden Statistiken und Informationen zur Anthelminthikaresistenz gegen Monepantel bei den Betrieben E, F und G. . . . .	S. 46
<u>Tab. 3c:</u> Ergebnisse der Berechnung mit EggCounts: Eizahlreduktion in Prozent mit zusammenfassenden Statistiken und Informationen zur Anthelminthikaresistenz gegen Ivermectin beim Betrieb C. . . . .	S. 47
<u>Tab. 4:</u> Ergebnisse vom Eizahlreduktionstest für MOX, MON und IVM bei den jeweiligen Betrieben. . . . .	S. 49

Tab. 1: Anthelminthika bei Neuweltkamelen, nach (Ballweber 2014, Emmerich et al. 2016, EU-Kommission 2009, Wittek und Franz 2021).

Wirkstoff	Dosierungsempfehlung für Neuweltkamele, Verabreichungsform	Wirkungsspektrum	Zulassung für Nutztiere (Rind, Schaf oder Ziege) in Deutschland und Österreich
<b>Anthelminthika-Klasse: makrozyklische Laktone</b>			
Ivermectin	0,2 - 0,5 mg/kg (Wittek und Franz 2021)  <u>Alpaka</u> : 0,2 - 0,5 mg/kg, s.c., 2-mal in 2 Wochen (Emmerich et al. 2016)  <u>Lama</u> : 0,2 s.c., 2-mal in 2 Wochen (Emmerich et al. 2016)	+++ Magen-Darm-Strongyliden, +++ große Lungenwürmer, (+++) Ektoparasiten (Ballweber 2014, Emmerich et al. 2016)	Zugelassen in Österreich (AUT), Deutschland (DEU). In Europa (EU) nicht zur Anwendung bei Tieren, deren Milch für den menschlichen Verzehr bestimmt ist.
	0,4 - 0,6 mg/kg, p.o., s.c., einmalig (Ballweber 2014)	Peitschenwürmer, Cephemyia (Ballweber 2014)	
Moxidectin	0,2 mg/kg, s.c. einmalig oder 0,4 mg/kg, p.o., einmalig (Emmerich et al. 2016, Wittek und Franz 2021)	+++ Magen-Darm-Strongyliden, ++ Zwergfadenwürmer +++ große Lungenwürmer, (Ballweber 2014, Emmerich et al. 2016)	Zugelassen in AUT, DEU. EU: kein Eintrag
Doramectin	0,2 - 0,4 mg/kg, i.m., s.c., einmalig (Wittek und Franz 2021)	+++ Magen-Darm-Strongyliden, +++Zwergfadenwürmer, Nematodirus, +++ große Lungenwürmer, + kleine Lungenwürmer, Ektoparasiten (Emmerich et al. 2016)	Zugelassen in AUT, DEU. In EU nicht zur Anwendung bei Tieren, deren Milch für den menschlichen Verzehr bestimmt ist.
<b>Anthelminthika-Klasse: Benzimidazole</b>			
Albendazol (Potenziell toxisch, insbesondere bei Jungtieren. Vom Einsatz wird abgeraten (Wittek und Franz 2021).)	10 mg/kg, p.o., einmalig (Ballweber 2014)	Gastrointestinale Nematoden, Fasciola hepatica, Moniezia, Lungenwürmer (Ballweber 2014)	Zugelassen in AUT, DEU. EU: kein Eintrag. (Je nach Präparat bei Milchliefernden Tieren nicht zugelassen.)
	<u>Alpaka und Lama</u> : 10 mg/kg, p.o., einmalig (Emmerich et al. 2016)	+++ Magen-Darm-Strongyliden, +++ große Lungenwürmer (Emmerich et al. 2016)	
	<u>Alpaka und Lama</u> : 15 mg/kg, p.o., einmalig (Emmerich et al. 2016)	++ Zestoden, Trematoden. Gegen Dicrocoelium dendriticum ist beim Schaf eine höhere Dosierung von 20 mg/kg erforderlich. (Emmerich et al. 2016)	

Fenbendazol	5-20 mg/kg, p.o., einmalig (Emmerich et al. 2016, Wittek und Franz 2021)  Bei Peitschenwürmern 3 Tage (Ballweber 2014)	+++ Magen-Darm-Strongyliden, + Zwergfadenwürmer, +++ große Lungenwürmer, + kleine Lungenwürmer, (Ballweber 2014, Emmerich et al. 2016) Peitschenwürmer (Ballweber 2014)	Zugelassen in AUT, DEU. EU: kein Eintrag in Bezug auf Milch. (Je nach Präparat bei Milchliefernden Tieren nicht zugelassen.)
	20 mg/kg, p.o., 5 Tage (Ballweber 2014)	Nematodirus (Ballweber 2014)	
	50 mg/kg, p.o., 5 Tage (Ballweber 2014)	Moniezia (Ballweber 2014)	
Mebendazol	22 mg/kg, p.o., 3 Tage (Ballweber 2014, Emmerich et al. 2016)	Gastrointestinale Nematoden (Ballweber 2014)	Zugelassen in AUT, DEU als Kombinationspräparat mit Closantel. In EU nicht zur Anwendung bei Tieren, deren Milch für den menschlichen Verzehr bestimmt ist.
Thiabendazol	<u>Alpaka</u> : 100 mg/kg, p.o., über 1 - 3 Tage  <u>Lama</u> : 50 - 100 mg/kg, p.o., 1 mal täglich, über 1 - 3 Tage (Emmerich et al. 2016)	Gastrointestinale Nematoden, Lungenwürmer (Ballweber 2014)	In AUT und DEU nicht zugelassen. Kein Veterinär- oder Humanarzneimittel in DEU verfügbar. In EU: kein Eintrag in Bezug auf Milch.
Triclabendazol	<u>Alpaka</u> : 10 – 15 mg/kg, p.o., einmalig (Puente 1997)  <u>Lama</u> : Dosis vom Alpaka üblich, aber wissenschaftlich nicht belegt (Emmerich et al. 2016)	+++ Fasciola hepatica, adulte und immature Stadien (Emmerich et al. 2016)	Zugelassen in AUT, DEU. In EU nicht zur Anwendung bei Tieren, deren Milch für den menschlichen Verzehr bestimmt ist.
Oxfendazol	<u>Alpaka und Lama</u> : 5 mg/kg, p.o., einmalig (Emmerich et al. 2016)	+++ Magen-Darm-Strongyliden, +++ große Lungenwürmer, ++ Cestoden (Emmerich et al. 2016)	Zugelassen in AUT, DEU. EU: kein Eintrag in Bezug auf Milch.
<b>Anthelminthika-Klasse: Tetrahydropyrimidine</b>			
Pyrantelpamoat	<u>Alpaka</u> : 18 mg/kg, p.o., über 3 Tage <u>Lama</u> : 18 mg/kg, p.o., über 3 Tage (Emmerich et al. 2016)	Magen-Darm-Strongyliden, Zestoden (Ballweber 2014)	Zugelassen in AUT, DEU. In EU: Keine Rückstandshöchstmengen erforderlich. Kein Eintrag in Bezug auf Milch.

<b>Anthelminthika-Klasse: Imidazothiazole</b>			
Levamisol	9 mg/kg, p.o., einmalig (Wittek und Franz 2021) oder 6 mg/kg, s.c., einmalig (Ballweber 2014, Cheney und Allen 1989, Fowler 1989)  9 mg/kg, p.o., Wiederholung nach 8 – 10 Tagen (Emmerich et al. 2016)	+++ Magen-Darm-Strongyliden, +++Zwergfadenwürmer, +++ große Lungenwürmer, + kleine Lungenwürmer (Ballweber 2014, Emmerich et al. 2016)	In AUT nicht zugelassen (Untersweg et al. 2021). Zugelassen in DEU. In EU nicht zur Anwendung bei Tieren, deren Milch für den menschlichen Verzehr bestimmt ist.
<b>Anthelminthika-Klasse: Benzosulfonamide</b>			
Clorsulon	7 mg/kg, p.o., einmalig (Ballweber 2014, Emmerich et al. 2016, Fowler 1989)	Fasciola hepatica (Ballweber 2014)	Zugelassen in DEU. In AUT nicht zugelassen. In EU nicht zur Anwendung bei Tieren, deren Milch für den menschlichen Verzehr bestimmt ist.
<b>Anthelminthika-Klasse: Isochinoline</b>			
Praziquantel	5 - 10 mg/kg, p.o., einmalig (Wittek und Franz 2021)	Zestoden (Moniezia) (Wittek und Franz 2021) +++ große Lungenwürmer (Emmerich et al. 2016)	Zugelassen in AUT, DEU. In EU: Keine Rückstandshöchstmengen erforderlich. Kein Eintrag in Bezug auf Milch.
	50 mg/kg, p.o. einmalig (Ballweber 2014, Emmerich et al. 2016, Wittek und Franz 2021)	Dicrocoelium dendriticum (Ballweber 2014, Emmerich et al. 2016, Wittek und Franz 2021)	
<b>Anthelminthika-Klasse: Amino-Acetonitril-Derivate</b>			
Monepantel (Einsatz nur als Reserveanthelminthikum (Wittek und Franz 2021))	7,5 mg/kg, p.o., einmalig (Ballweber 2014, Emmerich et al. 2016, Wittek und Franz 2021)	+++ Magen-Darm-Strongyliden, +++ Zwergfadenwürmer (Emmerich et al. 2016)	Zugelassen in AUT, DEU. In EU nicht zur Anwendung bei Tieren, deren Milch für den menschlichen Verzehr bestimmt ist.
<b>Anthelminthika-Klasse: Salicylsäureanilide</b>			
Closantel	10 mg/kg, p.o., einmalig (Al-Qudah et al. 1999, Wittek und Franz 2021)  Die Dosis von Schaf und Ziege ist üblich, jedoch wissenschaftlich nicht ausreichend belegt.	Nur gegen Haemonchus contortus und +++ Fasciola hepatica (Emmerich et al. 2016)	Zugelassen in AUT, DEU. In EU nicht zur Anwendung bei Tieren, deren Milch für den menschlichen Verzehr bestimmt ist.

Kombinationspräparate			
Closantel + Mebendazol	Keine wissenschaftlich belegten Dosierungsvorschläge für Neuweltkamele vorhanden.	+++ Magen-Darm-Strongyliden, +++ große Lungenwürmer, +++ Cestoden, +++ Fasciola hepatica adult, + Fasciola hepatica immature (Emmerich et al. 2016)	Zugelassen in DEU, AUT. In EU nicht zur Anwendung bei Tieren, deren Milch für den menschlichen Verzehr bestimmt ist.

Tab.1: Nicht alle Wirkstoffe sind in allen Ländern erhältlich. Anthelminthika sollen nicht bei trächtigen Tieren angewendet werden und es wird von der Anwendung bei laktierenden Tieren abgeraten (Ballweber 2014).

Bei den Angaben der Tab. 1 bezüglich der Zulassung in AUT, DEU, EU handelt es sich um Sammeldaten aus mehreren Quellen – aus der Verordnung (EU) Nr. 37/2010 vom 22. Dezember 2009, sowie aus (CliniPharm, 2021, Emmerich et al. 2016, EU-Kommission 2009, Wittek und Franz 2021).

## 10. Danksagung

Zuerst gebührt mein Dank Frau Dr.med.vet. Dipl. EVPC Barbara Hinney für die sehr kompetente und freundliche Betreuung während der Erstellung dieser Diplomarbeit.

Ich danke den PraktikantInnen und den MitarbeiterInnen des Instituts für Parasitologie der Veterinärmedizinischen Universität Wien für die tatkräftige Unterstützung bei der Probenbearbeitung.

Danke an meine Kommilitonin, Frau Mag.med.vet. Katharina Muhm, die gemeinsam mit mir die Proben bearbeitet hat - es war eine schöne Zeit im Labor!

Mein Dank gilt Frau Hofrätin Mag.med.vet. Doris Reinitzer für ihre Bereitschaft, Informationen und Antworten auf meine Fragen zum Thema Zitieren zu geben.

Ein besonderer Dank gilt Frau Mag.med.vet. Laura Wehner für das Korrekturlesen meiner Diplomarbeit.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern und bei meiner Großmutter bedanken, die mir mit ihrer Unterstützung das Studium ermöglicht haben.

Danke!