

## Abstract

The semi-domesticated reindeer population of the world is almost 4 million animals, and the reindeer is essential for Arctic peoples, such as the Saami. In northern Finland, where unemployment is a big problem, about 1800 families get a major part of their living from reindeer husbandry, and the reindeer population (winter herd) amounts to about 200,000 animals. Antiparasitic treatment with pharmaceuticals, first a few years with organophosphates and, since the early 1980's with ivermectin (a macrocyclic lactone endectocide), has become a routine also in reindeer husbandry, with about 80 % of animals treated yearly in Finland.

The aim of the treatment is to strengthen the animals to survive winter, as well as to produce healthy offspring, and thus increase the income of the reindeer owner. Ivermectin treatment has mainly been given by subcutaneous (sc) injection, but ease of administration and redundancy of professional animal health personnel have made also oral use popular. As it was not known whether the different ivermectin administrations were of equal therapeutic value, the antiparasitic efficacy of different ivermectin formulations were in this study compared against warbles, *Hypoderma tarandi* larvae, throat bots, *Cephenemyia trompe* larvae, and gastro-intestinal nematodes in the Kaamanen Experimental Reindeer Herd. Besides ivermectin, also the efficacy of moxidectin and doramectin was evaluated, the latter, however, only against warbles and throat bots.

This study is obviously the first to compare the antiparasitic efficacy and pharmacokinetics of different administration methods of ivermectin in reindeer, and to investigate the endectocidic efficacy of moxidectin and doramectin in reindeer. Furthermore, this is the first time that throat bots have been reliably demonstrated in live animals.

While all ivermectin administration regimes (sc injection 200 µg/kg, oral paste or mixture 200 µg/kg, and pour-on 500 µg/kg) had 100% efficacy against warbles and throat bots, the nematocidal efficacy of injection was clearly matchless. From the different endectocides tested, ivermectin remains as the drug of choice, but doramectin is equal regarding warbles and throat bots. Nematocidal efficacy of doramectin in reindeer has not been examined yet. The nematocidal efficacy of moxidectin appears roughly similar to that of ivermectin, but its only moderate efficacy against warbles and throat bots makes moxidectin unsuitable for endectocidic treatment of reindeer.

The difference in antiparasitic efficacy of different ivermectin preparations is explained by pharmacokinetics; the plasma concentration following sc injection is clearly higher and longer-lasting than following either oral or pour-on administration.

To find out if timing of endectocide treatment is crucial to its efficacy, groups of reindeer hinds were ivermectin treated (oral mixture) in September, December, or February, respectively. No difference in antiparasitic efficacy or animal performance could be seen between the treated groups.

Because results from some earlier experiments indicated that antiparasitic treatment of reindeer calves during the summer might increase their growth leading to higher slaughter weights in autumn/winter, a field trial was arranged at two reindeer herding co-operatives. Groups of reindeer calves were either treated with ivermectin or left untreated in early July with the idea that the persistent effect of ivermectin might prevent parasitic infections perhaps for weeks. No difference could be seen in the slaughter weights of treated and untreated calves, and only partial prevention of warble infection. Therefore, the summer treatment does not appear feasible.

It looks clear that ivermectin treatment of reindeer should be given as sc injection, other ivermectin applications waste the drug; orally applied ivermectin apparently goes mostly into the dung, which raises ecological concern. Waste of the drug leads to underdosage, which is known to favour the rise of antiparasitic resistance in nematodes. It is probably better not to treat than to underdose.

## Yhteenveto

Maapallon pohjoiskalotilla on liki 4 miljoonaa puolikesyä poroa, ja poro on mm. saamelaiskulttuurin tärkeä perusta. Työttömyyden vaivaamassa Pohjois-Suomessa noin 1800 perhettä saa merkittävän osan toimeentulostaan porotaloudesta. Suomessa porojen loislääkityksestä on tullut erittäin yleistä, noin 80% poroista lääkittää nykyään vuosittain. Lääkitys aloitettiin 1970-luvun loppupuolella kiiliaistoukkia vastaan (kurmu ja saulakka) orgaanisilla fosforyyhdisteillä. 1980-luvun alkupuolelta alkaen on käytetty ivermektiiniä, joka on rakenteeltaan ns. makrosyklinen laktoni ja vaikutukseltaan ns. endektosidi, tehoten sekä (eräisiin) sisä- että ulkoloisiin.

Lääkityksen tarkoituksena on auttaa eläimiä selviämään talvesta ja tuottamaan terveitä vasioja, ja siten parantaa porotalouden kannattavuutta. Ivermektiinilääkitys on annettu enimmäkseen ihonalaisena ruiskeena, mistä juontuu lääkityksestä joskus virheellisesti käytetty nimitys, «kurmurokotus», mikä sana on harhaanjohtava ja sitä on siksi ehdottomasti syytä välttää. Ihonalaisen ruiskeen lisäksi ivermektiiniä on annettu myös suun kautta, koska tämä on annostelutapa, jonka poromies voi itsekkin suorittaa.

Koska ivermektiinin eri annostelutapojen loislääkinnällisen tehon eroja ei tunnettu, tässä työssä verrattiin niiden vaikutusta kurmuihin, saulakoihin ja ruuansulatuskanavan sukkulamatoihin Paliskuntain yhdistyksen Kaamasen koetarhalla. Ivermektiinin lisäksi myös moksidektiinin ja doramektiinin tehoa selvitettiin, jälkimmäisen tehoa tosin ainoastaan kurmuihin ja saulakoihin.

Tämä lienee ensimmäinen eri tavoilla annostellun ivermektiinin tehon ja farmakokinetiikan vertailu porolla. Tämä on myös ensimmäinen julkaistu tutkimus moksidektiinin ja doramektiinin endektosidisesta tehosta porolla. Lisäksi tämä on ensimmäinen julkaistu selostus saulakoiden osoittamisesta luotettavasti elävistä poroista.

Kaikki ivermektiinin eri annostavat (ihonalainen ruiske annoksella 200 µg/kg, suun kautta annettu pasta tai mikstuura samalla annoksella 200 µg/kg ja selälle kaadettava ns. «pour-on» annoksella 500 µg/kg) olivat 100% tehokkaita kurmuja ja saulakoita vastaan. Ihonalainen ruiske antoi kuitenkin selvästi parhaan tehon ruuansulatuskanavan sukkulamatoja vastaan. Kokeiluista eri lääkeaineista ivermektiini on edelleen suositeltavin, mutta doramekthnillakin on hyvä teho kurmuja ja saulakkaa vastaan. Moksidektiini vaikuttaa ivermektiinin veroiselta sukkulamatoja vastaan, mutta sen teho kurmuun ja saulakkaan ei ole erityisen hyvä, mikä estää moksidektiinin soveltumisen poron loislääkintään endektosidina.

Eri ivermektiinivalmisteiden tehoerot selittyvät farmakokinetiikalla; ihonalaisen ruiskeen aiheuttama lääkeainepitoisuus veriplasmassa on selvästi korkeampi ja pitempikestoinen kuin annettaessa lääke suun kautta tai selälle kaadettuna.

Lääkityksen ajoituksen merkityksen selvittämiseksi vaadinryhmiä lääkittiin ivermektiinimikstuuralla (suun kautta) joko syyskuussa, joulukuussa tai helmikuussa. Lääkityksen tehossa, eläinten painon kehityksessä tai vasojen syntymäpainoissa näiden lääkitysryhmien välillä ei havaittu eroja.

Koska eräät aiemmat tulokset viittasivat siihen, että kesällä suoritettu vasojen loislääkitys voisi lisätä niiden kasvua johtaen korkeampiin teuraspainoihin, kokeiltiin kahdessa paliskunnassa vasojen lääkitystä ivermektiinillä korvamerkinnän yhteydessä heinäkuun alussa. Lääkittyjen ja lääkittämättömien vasojen teuraspainojen välillä ei ollut eroja. Lääkitys ei estänyt kurmutartuntaakaan täydellisesti. Kokeen perusteella vasojen kesälääkintä ei ole mielekästä.

Ainoa suositeltava ivermektiinin antotapa porolle on ihonalainen ruiske. Muut lääkkeenantotavat haaskaavat vaikuttavaa ainetta. Suun kautta annettuna ivermektiini sitoutuu suurimmalta osaltaan pötsin sisältöön ja joutuu sen mukana ulosteisiin imeytymättä elimistöön. Lääkkeen joutuminen suoraan ulosteisiin on ympäristön kannalta huolestuttavaa, koska ivermektiinin hyönteismyrkkyvaikutus voi olla lannan hajoittajille tuhoisa. Koska lääke ei joudu loisten ulottuville toivottuina pitoisuuksina, sekä suun kautta annettu että «pour-on» -lääkitys johtavat käytännössä aliannosteluun huolimatta sinällään riittävästä vaikuttavan aineen määrästä. Aliannostus on yksi tärkeimmistä tekijöistä, jotka edistävät loislääkkeelle vastustuskykyisten sukkulamatojen syntyä. Yleensä lienee parempi jättää loislääkittämättä kuin aliannostella.

## Čoahkkáigeassu

Eanaspáppa davviosiin ellet lagabui 4 miljovna beallelojes bohcco. Boazu ja boazodoallu mearkkašeaba ollu omd. sámekultuvrii. Davvi-Suomas, gos lea ollu bargguhivuohta, sullii 1800 bearraša ožžot mávssolaš oasi áigáiboadusteaset boazodoalus. Bohccuid dálkkodeapmi parasitaid vuostá lea dáid áiggiid hui dábálaš Suomas, sullii 80% bohccuin dálkkoduvvojit dál jahkásaččat. Dálkkodeapmi álggahuvvui 1970-logus gurpmáid ja sávlagiid vuostá orgánalaš fosforovttastusaiguin. 1980-logu álggu rájes lea boahán atnui ivermektiidna, mainna sáhtá hehttet muhtun sis- ja olgoparasitaid njoammuma bohccui.

Dálkkodeami ulbmilin lea veahkehit bohccuid ceavzit badjel dálvvi ja buvttadit dearvvas misiid ja ná buoridit boazodoalu gánnáheami. Ivermektiidna cirgguhuvvo dábálaččat liikki vuollai, man sivas dan lávejit gullot muhtumin boastut gohčodeamen «gurbmáboahkoheapmin». Liikkivuoláš dálkkodeami lassin ivermektiinna lávejit addit maiddá njálbmeráigge, ja dát dálkkodanvuohki lea dakko bokte buorre, ahte boazodoalli sáhtá iešge dan dahkat.

Dát dutkan čadahuvvui Bálgosiid Ovtastusa Gápmasa dutkangárddis. Dutkamis veardiduvvui ivermektiinna sierra addinvugiid váikkuhanbeaktilvuohka gurpmáide, sávlagiidda ja biebmossuddadanoali suhkkolmáduide. Ivermektiinna lassin maiddá moksidektiinna ja doramektiinna beaktilvuohka čilgejuvvui, maŋibu beaktilvuohka gal dušše gurpmáide ja sávlagiidda.

Dát lea várra vuosttas veardádallan ivermektiinna sierra addinvugiid beaktilvuodas bohccui. Dát lea maiddá vuosttas olggosaddojuvvon dutkan moksidektiinna ja doramektiinna beaktilvuodas. Dasa lassin dát lea vuosttas olggosaddojuvvon čilgehus, mo sáhtá luotehahti láhkai oaidnit ahte leatgo bohccos sávlagat.

Buot ivermektiinna addinvuogit ledje 100% beaktilat gurpmáid ja sávlagiid vuostá. Liikkivuoláš cirgguheapmi lei goittot čielgasit beaktileamos biebmossuddadanoali suhkkolmáduid vuostá. Ivermektiidna lea ainge dat dálkkasávnas, man gánnáha ovddimus geavahit parasitadálkkodeamis, muhto doramektiidnaga váikkuha bures gurpmáid ja sávlagiid vuostá. Moksidektiidna orru leamen seamma beaktil go ivermektiidna suhkkolmáduid vuostá, muhto dan váikkuhus gurpmáid ja sávlagiid vuostá lea dušše gaskageardán.

Sierra ivermektiidnabuktagiid beaktilvuodaearuid sáhtá čilget farmakokinetihkain: liikkivuoláš cirggastaga dagahan dálkkasávnasdoallu lea varraplasmas mealgat alit ja guhkitáigásaš go jos dálkkas addojuvvo njálbmeráigge dahje leikejuvvo čielggi ala. Go čilgejuvvui goas dálkkas galgá addojuvvot, de dade várás áldočorragat dálkkoduvvojede ivermektiinnain njálbmeráigge juogo čakčamánuš, juovlamánuš dahje guovvamánuš. Dálkkodeami beaktilvuodas, ealliid deattu molsašuddamis dahje misiid šaddandeattuain eai gávdnon earut máinnašuvvon dálkkodanvugiid gaskkas.

Go muhtun ovddit dutkamat orro čájeheamen ahte geassit čadahuvvon misiid parasitadálkkodeapmi sáhtá lasihit daid njuovvandeattu, de guovtte bálgosis geahčaledje misiid dálkkodeami ivermektiinnain mearkunáigge suoidnemánu álggus. Dálkkoduvvon ja dálkkokeahtá báhcán misiid njuovvandeattuid gaskkas eai lean earut. Ja ii dálkkodeapmige hehtten ollásit gurpmáid šaddama bohccui. Dán geahčaleami vuodul orru nu, ahte misiid ii gánnát dálkkodit geassit.

Áidna vuogas ivermektiinna addinvuohki bohccui lea liikkivuoláš cirggastat. Eará addinvuogit háskkidit váikkuheaddji ávdnasa. Njálbmeráigge attedettiin ivermektiidna njammasa eanaš guomočoavjji sisdollui ja gártá das baikii iige njammas albmaláhkai organismii. Dálkasa gártan njuolggá baikii lea birrasa dáfus hui fuoneš ášši, dasgo ivermektiinna divremirkováikkuhus sáhtá leat baikka háddjejeaddjiide hui váralaš. Go dálkasa váikkuhus ii čuoze parasitaid dakkár doaluid mielde go lei doivojuvvon, de njálbmeráigge attedettiin ja čielggi ala leikedettiin váikkuheaddji dálkkasávnas lea álo menddo uhccán parasitaid jávkadeami várás. Dát fas dagaha dan, ahte šaddet parasitadálkasi immuna suhkkolmáhtomáddodagat. Mángii lea várra juoba buoret guoddit ollásit dálkkokeahtá go dálkkodit nu, ahte váikkuheaddji dálkkasávnas gártá menddo uhccán organismii parasitaid jávkadeami várás.

## Sammendrag

Det finnes alt i alt nesten 4 millioner halvdomestiserte reinsdyr, og reinen er ett viktig grunnlag for flere folkegrupper, bl.a. for samekulturen. I Nord-Finland, der det er stor arbeidsledighet, får ca 1800 familier en viktig del av sysselsettingen fra reindrifta. I Finland har antiparasittbehandling av rein blitt svært vanlig; ca 80% av reinsdyr blir behandlet årlig. Behandlingen ble startet på slutten av 1970-tallet med organofosfater, og siden tidlig på 1980-tallet har man brukt ivermektin, som er en makrosyklisk lakton, og som virker endektosidisk, dvs. har effekt både mot (en del) endo- og ektoparasitter.

Hensikten med behandling er å fremme dyrs overlevelse gjennom vinteren og produsere levedyktige og gode kalver, og på den måten øke lønnsomheten i reindrifta. Mest har man gitt ivermektin som injeksjon under huden, som har ført til at behandlingen ofte har feilaktig blitt kalt «vaksinering». Foruten som injeksjon, har ivermektin også blitt gitt oralt, fordi det er en administreringsmåte som reineieren selv kan foreta.

Effekten av de ulike appliseringsformene av ivermektin mot bremselarver og nematoder ble i dette arbeidet sammenlignet i Kaamanen forsøksflokk i Inari i finske Lappland. I tillegg til ivermektin ble også effekten av moksidektin og doramektin undersøkt, doramektin bare mot bremselarver.

Avhandlingen innbefatter dermed de første sammenliknende undersøkelser av antiparasitteffekten og farmakokinetikken av forskjellige måter å administrere ivermektin til rein. Dessuten presenteres de første publiserte resultater fra effektstudier av moksidektin og doramektin i reinsdyr og den første beskrivelsen av en pålitelig måte å påvise svelgbremselarver hos levende vertsdyr.

Alle de forskjellige måter å gi ivermektin (injeksjon 200 µg/kg, oral pasta eller mikstur 200 µg/kg, og perkutan s.k. «pour-on» 500 µg/kg) hadde 100% effekt mot bremselarver. Dertil hadde injeksjon helt klart beste effekt mot mage-tarm-nematoder. Av de forskjellige endektosider er ivermektin fremdeles den eneste å anbefale, men også doramektin er svært effektiv mot bremselarver. Dets nematoside effekt har ikke blitt undersøkt i rein. Moxidektin synes å være like effektiv som ivermektin mot nematoder, men dets effekt mot bremselarver er ikke særlig god, og derfor passer ikke moxidektin som et parasittmiddel for rein.

De forskjellene, som finnes i effekten av de ulike ivermektinpreparater, kan forklares med farmakokinetikk; plasmakonsentrasjoner er klart høyere og mer langvarig etter injeksjon enn ved oral eller «pour-on» administrering.

For å finne ut om behandlingstidspunktet har stor betydning, ble simlegrupper behandlet oralt med ivermektinmikstur enten i september, desember eller i februar. Det ble ikke funnet forskjell i antiparasitteffekten, heller ikke i vektutvikling eller fødselsvekter av kalver mellom de behandlede grupper.

Enkelte tidligere resultater hadde indikert at antiparasittbehandling av ungalver midt på sommeren kunne øke tilveksten og lede til høyere slaktevekter. Derfor ble kalver i to reinbeitesdistrikter (paliskunta) behandlet med ivermektin i forbindelse med øremerking i begynnelse av juli. Det ble ikke registrert forskjell i slaktevektene mellom ivermektinbehandlede og ubehandlede kalver. Heller ikke ble hudbrensinfeksjon helt forhindret. Av disse grunnene er sommerbehandlingen av kalvene unødvendig.

Hovedkonklusjonen er at injeksjon er den eneste administreringsmåten av ivermektin som er å anbefale, andre måter sløser virkestoff. Ivermektin gitt oralt blir mest adsorbent i vomineholdet, og går siden direkte i faeces uten å bli absorbert i kroppen. At virkestoffet går direkte i møkk, kan være miljømessig bekymrende. Både oral og «pour-on» applisering leder i praksis til underdosering, ved at virkestoffet ikke når parasittene i ønskede konsentrasjoner selv om man bruker doser som er like store (oral) eller større («pour-on») enn det man anbefaler til injeksjon. Underdosering er en av de mest kjente faktorene som bidrar til antiparasittmiddelresistens i nematoder. Man bør derfor heller la være å behandle enn å underdosere.