

Verminderte Wirkung von Anthelminthika gegen Rindernematoden*

Nina Kleinschmidt**, Regine Koopmann**, Janina Demeler*** und Georg von Samson-Himmelstjerna***

Zusammenfassung

Die Wirtschaftlichkeit der Haltung von Jungrindern mit Weidegang wird entscheidend durch Magen-Darm-Parasiten beeinflusst. Weltweit zunehmende Anthelminthikaresistenzen (AR) bewirken, dass in vielen Regionen eine wirkungsvolle Behandlung nicht mehr uneingeschränkt möglich ist.

Die Ergebnisse einer Feldstudie, durchgeführt in den Jahren 2006 und 2007, lieferten für Deutschland erstmalig Hinweise auf eine reduzierte Wirksamkeit von Avermectin bei der Entwurmung erstsömrigiger Kälber. Auf knapp der Hälfte der ausgewerteten norddeutschen Milchviehbetriebe konnte mittels koproskopischer Untersuchungen gezeigt werden, dass die Reduktionen der Zahl ausgeschiedener Nematodeneier 14 Tage nach Behandlung mit dem Wirkstoff Ivermectin nicht den internationalen Kriterien für eine vollständige Wirksamkeit entsprachen.

Der Wirkstoff Albendazol aus der Wirkstoffgruppe der Benzimidazole zeigte auf 10 weiteren untersuchten Betrieben eine vollständige Wirksamkeit.

Die Erprobung von *in vitro* Verfahren (Larvenmigrationshemmtest, Larvenschlupfhemmtest) hat weiteren Forschungsbedarf hinsichtlich Arbeitsökonomie und Referenzwerten für die getesteten Anthelminthika aufgezeigt.

Einsparungen hinsichtlich des Umfangs der Arzneimittelanwendung könnten helfen, die Entwicklung von AR zu verlangsamen. Um Kriterien für eine gezielte, selektive Entwurmung von einzelnen Tieren zu definieren, wurden Daten zur Körperkonstitution mit den Eiausscheidungszahlen bei weidenden Jungrindern verglichen. Ein Zusammenhang konnte bislang, möglicherweise auf Grund zu geringer Infektionsintensitäten der untersuchten Rinder, nicht signifikant nachgewiesen werden. Die Korrelation zwischen Körpergewicht und per Maßband bestimmtem Brustumfang war hingegen sehr gut ($r = 0,982$).

Schlüsselwörter: Anthelminthikaresistenz, gastrointestinale Nematoden, Rind, Weidegang

Abstract

Reduced efficacy of anthelmintics in cattle nematodes

The productivity of young grazing cattle is mainly affected by infections with gastro-intestinal nematodes. Worldwide anthelmintic resistance (AR) is increasingly jeopardizing effective worm control in many regions. Detection of existing AR is the first step to postpone the spread of resistant genotypes.

Results of a field study, performed in the years 2006 and 2007, revealed a reduced efficacy of ivermectin against gastro-intestinal nematodes used for deworming first-season-grazing calves on German dairy farms. On nearly half of farms analysed, reduction of faecal egg output on day 14 post ivermectin treatment failed to meet the international criteria for complete efficacy.

In contrast treatment with the benzimidazole albendazole showed full efficacy on ten additional farms.

The evaluation of two *in vitro* tests for the detection of anthelmintic resistance (Larval Migration Inhibition Test, Egg Hatch Test) indicated that improvement regarding cost effectiveness and establishment of reference values are required.

A minimized use of anthelmintics could help to delay the development of AR. To define criteria used for targeted, selective treatment of individual grazing calves, several data points concerning body condition and faecal egg count were compared. No significant correlation was found between the two parameters, possibly due to low nematode infection rates, while the correlation between body weight and the heart girth tape value was high ($r = 0.982$).

Keywords: anthelmintic resistance, cattle, gastrointestinal nematodes, grazing

* Dieser Artikel stellt die Ergebnisse der Dissertation von Nina Kleinschmidt (2009) aus dem Institut für Parasitologie, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover vor.

** Johann Heinrich von Thünen-Institut, Bundesforschungsinstitut für Ländliche Räume, Wald und Fischerei, Institut für Ökologischen Landbau, Trenthorst 32, 23847 Westerau, E-mail: Regine.Koopmann@vti.bund.de

*** Freie Universität Berlin, Institut für Parasitologie und Tropenveterinärmedizin, Königsweg 67 14163 Berlin

Einleitung

Infektionen mit Magen-Darm-Strongyloiden (MDS) stellen für die Gesundheit aller Weidetiere eine permanente Bedrohung dar. Neben den vorbeugenden Maßnahmen wie z. B. Weidemanagement, stützt sich die Bekämpfung der MDS hauptsächlich auf die Verabreichung von Anthelminthika. Bei ökologischen Haltungsverfahren, in denen Arzneimittel restriktiv verwendet werden sollen, ist eine zuverlässige Wirksamkeit der eingesetzten Substanzen von besonderer Bedeutung für das Wohlergehen der Tiere. Die Wirksamkeit von Entwurmungsmitteln, besonders im Bereich der kleinen Wiederkäuer, lässt jedoch in den letzten Jahren deutlich nach; man spricht von vermehrt vorkommender Anthelminthikaresistenz (AR).

Durch den Einsatz von Anthelminthika wird auf die grundsätzlich vorhandenen Resistenzgene innerhalb einer Population selektiert. Diese Resistenzgene kommen natürlicherweise nur in sehr geringer Anzahl vor. Allerdings steigt der Anteil Anthelminthika-Resistenz assoziierter Allele bei fortgesetzter Selektion, so weit bis die klinische Wirkung der Behandlung ausbleibt und ein resistenter Phänotyp der Population besteht. Dann kommt es trotz Behandlung zur Erkrankung (Wolstenholme et al., 2004). Die Geschwindigkeit dieses Prozessablaufes hängt von vielen Faktoren ab, entscheidend sind z. B. die Behandlungsfrequenz und die verabreichte Menge (zu geringe Dosierung fördert AR) des Entwurmungsmittels (Lawrence et al., 2006). Aber auch nur wenige Behandlungen mit einem Anthelminthikum, das bereits schlechte Wirksamkeit aufweist, erhöhen die Selektion auf AR (Martin, 1989).

Die ersten Wirksamkeitseinbußen für Benzimidazole wurden 1964, bereits drei Jahre nach Markteinführung, beim Schaf beschrieben (Drudge et al., 1964). Später folgten die Wirkstoffe: Levamisol (Anderson et al., 1988), Ivermectin (Van Wyk und Malan, 1988) und Moxidectin (Watson et al., 1996).

In Australien, Neuseeland, Südafrika, Südamerika und den südlichen USA weisen seit einiger Zeit vermehrt Berichte über Anthelminthikaunwirksamkeiten auf ein alarmierendes Ausmaß des Vorkommens von AR bei den MDS der Schafe und Ziegen, z. T. gegen alle bekannten Wirkstoffgruppen, hin. An manchen Standorten ist die Weidhaltung kleiner Wiederkäuer bereits nicht mehr möglich. Heutzutage kommen AR weltweit vor (Chandrawathani et al., 2004; Jackson und Coop, 2000; Leathwick et al., 1995; Lyndal-Murphy et al., 2010; Mortensen et al., 2003; Pomroy, 2006; Terrill et al., 2001; Van Wyk et al., 1999; Waghorn et al., 2006b; Wrigley et al., 2006).

Inzwischen liegen auch Ergebnisse zu Wirksamkeitseinbußen von Anthelminthika beim Rind in Übersee vor (Anziani et al., 2004; Jackson et al., 2006; Mejia et al., 2003; Pomroy, 2006; Waghorn et al., 2006a).

In Europa sind Hinweise auf AR bei Rindernematoden bisher fast ausschließlich in England gefunden worden (Coles et al., 1998; Coles et al., 2001; Stafford und Coles, 1999). In Flandern wurde bereits 1987 ein verdächtiger Betrieb beschrieben (Geerts et al., 1987). Analog zur vorliegenden Arbeit wurden in Belgien und Schweden Wirksamkeitseinbußen detektiert (Demeler et al., 2009).

Bisher wird der Umgang mit resistenten Nematodenpopulationen im Feld dadurch erschwert, dass Testverfahren zur Detektion von AR eine geringe Sensitivität und Wiederholbarkeit aufweisen (Bartley et al., 2004; Miller et al., 2006; Sargison et al., 2007; Yazwinski et al., 2009). AR lässt sich erst dann feststellen, wenn bereits mindestens 25 % der Population resistent sind (Martin et al., 1989). Dazu kommt, dass der Eizahlreduktionstest zeitaufwendig ist, da mikroskopische Kotuntersuchungen vor und nach der Behandlung durchgeführt werden müssen. Daher wird die Entwicklung reiner Laborverfahren, so genannter *in vitro* Testverfahren, angestrebt.

Die von der World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) festgelegten Grenzwerte (Coles et al., 1992) sollen einem neuen Protokoll weichen, das in verschiedenen Teilen der Welt validiert werden soll (Coles et al., 2006). Erste Erkenntnisse dazu ergab das europäisch geförderte PARASOL-Projekt (von Samson-Himmelstjerna et al., 2009, Demeler et al., 2010).

Zur Verzögerung der Verbreitung von AR bei MDS der Wiederkäuer werden u.a. Quarantäne, optimale Applikation und Dosierung des Medikamentes und gezielte Weidemanagementverfahren empfohlen. Sehr stark favorisiert wird die Reduktion des Arzneimittelverbrauchs z. B. durch die selektive Behandlung von gezielt ausgesuchten Einzeltieren innerhalb der Herde (Targeted Selective Treatment, TST), (Van Wyk et al., 2006; Wolstenholme et al., 2004).

In der vorliegenden Arbeit wurde die Wirksamkeit der Wirkstoffe Ivermectin (IVM) und Albendazol (ABZ) auf MDS bei erstsömmrigen Milchrindern in Norddeutschland mittels *in vivo* und *in vitro* Testverfahren überprüft (Kleinschmidt, 2009). Teilergebnisse wurden bereits veröffentlicht (Demeler et al., 2009) und werden hier mit Einverständnis der Zeitschrift Veterinary Parasitology wiedergegeben.

Ziel war es außerdem, eine Beziehung zwischen der Körperkonstitution der Rinder und der MDS-Eiausscheidung herzustellen, um mit ihrer Hilfe gegebenenfalls ein Entscheidungskriterium für die Methode der gezielten selektiven Einzeltierbehandlung (TST) definieren zu können.

Material und Methoden

Der Eizahlreduktionstest (EZRT) vergleicht die MDS-Eizahlen, die pro Gramm Frischkot (EpG) vor und nach einer Behandlung vom Wirtstier ausgeschieden werden. Dieser

in vivo Test ist für alle Wirkstoffe anwendbar. Entsprechend der Kriterien der W.A.A.V.P. (Coles et al., 1992) ist Resistenz vorhanden, wenn die Eizahlreduktion unter 95 % und auch das untere 95 %-Konfidenzintervall unter 90 % liegen. Der Zeitpunkt der Untersuchung nach Behandlung wird durch das gewählte Anthelminthikum bestimmt.

Der Larvenschlupfhemmtest (LSHT) untersucht *in vitro* die abtötende Wirkung ansteigender Wirkstoffkonzentrationen von Anthelminthika (hier ABZ) auf MDS-Eier. Anhand der Schlupfrate wird die effektive Konzentration (EC_{50}) bestimmt, bei der 50 % der Eier am Schlupf gehindert werden. Der Grenzwert für Benzimidazolresistenz wird von Coles et al. (1992) bei einer EC_{50} von 0,1 µg/ml TBZ festgelegt.

Der Larvenmigrationsinhibitionstest (LMIT) ermittelt den Grad der Hemmung durch unterschiedliche Konzentrationen von Wirkstoffen (hier IVM) auf die Wanderungsfähigkeit der infektiösen dritten Larven der MDS ebenfalls *in vitro*.

Die Untersuchungen innerhalb dieser Feldstudie fanden auf Milchviehbetrieben in Norddeutschland statt, deren weibliche Nachzucht mindestens 10 erstsömmrige Kälber umfasste, welche während der Saison ständig Weidegang hatten.

Im Jahr 2007 wurden EZRT mit ABZ (Valbazen®, Pfizer) auf zehn Betrieben (Untersuchung an je 6 – 10 Tieren mit positivem MDS-Nachweis an Tag 0) durchgeführt.

In den Jahren 2006 und 2007 wurde auf weiteren zehn Milchviehbetrieben die Wirksamkeit von IVM (Ivomec®, Merial) im EZRT untersucht.

Parallel wurden die jeweiligen *in vitro* Testverfahren von allen Proben, bei denen ausreichend MDS-Eier respektive dritte MDS-Larven gewonnen werden konnten, angesetzt.

Im Jahr 2006 und 2007 wurde zusätzlich auf dem Versuchsbetrieb des Instituts für ökologischen Landbau des Johann Heinrich von Thünen-Instituts ein Weideversuch über die gesamte Weidesaison durchgeführt. Alle drei bzw. vier Wochen wurde bei 34 respektive 38 natürlich infizierten erstsömmrigen Rindern die Parameter Körpergewicht, Brustumfang (mit dem Maßband), Body Condition Score (BCS) und die Ausscheidung von MDS Eiern (EpG) untersucht.

Ergebnisse und Diskussion

Albendazol

Auf allen untersuchten Betrieben wurden ABZ-empfindliche MDS-Populationen gefunden, da jeweils die Eizahlreduktion (EZR) an Tag 7 und Tag 14 nach der Behandlung mit ABZ größer als 95 % war und bei neun Betrieben sogar eine vollständige EZR (100 %) festgestellt wurde. Sechs dieser Betriebe hatten im Vorjahr überhaupt nicht

entwurm, drei hatten makrozyklische Laktone verwendet, einer Benzimidazole.

Die Wirksamkeit von Benzimidazolen wurde anhand der Schlupfhemmung der MDS-Eier im Larvenschlupfhemmtest *in vitro* mit Thiabendazol (TBZ) bestimmt. Die TBZ-Konzentration, bei der 50 % der Hemmung auftritt, ergab auf Betriebsebene Werte zwischen 0,030 und 0,038 µg TBZ/ml. Diese Ergebnisse liegen deutlich unter dem Grenzwert für resistente MDS von 0,1 µg TBZ/ml. Die Ergebnisse der LSHTs und die Ergebnisse des EZRT zeigen übereinstimmend keine Hinweise auf eine reduzierte Wirksamkeit von Benzimidazolen in den untersuchten Populationen.

Ivermectin

In den Jahren 2006 und 2007 wurde auf insgesamt zehn Milchviehbetrieben die Wirksamkeit von IVM (Ivomec®, Merial) im EZRT untersucht. Davon konnten 2006 acht und 2007 sechs Betriebe ausgewertet werden. Die Gattungsdifferenzierung von aus Kotkulturen gewonnenen dritten Larven mittels real-time PCR (Samson-Himmelstjerna et al., 2001) zeigte, dass am Tag der Behandlung (Tag 0) auf allen Betrieben Mischinfektionen mit *Cooperia* spp. und *Ostertagia* spp. vorlagen.

Auf vier von acht Betrieben im Jahr 2006 und zwei von sechs Betrieben im Jahr 2007 wurde entsprechend der Kriterien der W.A.A.V.P. (Coles et al., 1992) eine unvollständige Wirksamkeit von IVM an Tag 14 nach Behandlung nachgewiesen.

Acht Betriebe hatten im Vorjahr mit Avermectinen entwurm, einer mit Benzimidazol, eine Angabe fehlte.

Die vorliegende Untersuchung beschreibt somit die ersten Hinweise auf unvollständige Wirksamkeit von IVM auf *Cooperia* spp. und *Ostertagia* spp. bei Rindern in Deutschland.

Weiterhin konnten insgesamt 61 Larvenmigrationsinhibitionstests (LMIT) ausgewertet werden. Die Empfindlichkeit der dritten Larven der verschiedenen MDS-Feldpopulationen wurde anhand der IVM-Konzentration, bei der 50 % Hemmung der Migration (EC_{50}) vorliegt, verglichen. Die Schwierigkeit beim Vergleich der EC_{50} -Werte vor und nach der Behandlung bestand darin, dass entsprechend der real-time PCR Ergebnisse an Tag 0 Mischpopulationen aus *Cooperia* spp. (vermutlich *Cooperia oncophora*) und *Ostertagia* spp. (vermutlich *Ostertagia ostertagi*) vorlagen und nach der Behandlung ausschließlich *Cooperia* spp. In eigenen Laboruntersuchungen (Demeler et al., 2010) unterschieden sich diese beiden Nematodenarten maßgeblich in ihrer Empfindlichkeit gegenüber IVM. Die EC_{50} -Werte aller untersuchten Mischpopulationen aus *Cooperia* spp. und *Ostertagia* spp. lagen vor der Behandlung im Bereich von 142 bis 966 nM IVM. Im Rahmen der vorliegenden Feldstudie lagen die EC_{50} -Werte der untersuchten

Nematodenpopulationen nach Behandlung zwischen 89 und 945 nM IVM.

Aufgrund der im Feld vorhandenen Mischinfektionen mit *Cooperia spp.* und *Ostertagia spp.* ist die Interpretation der Ergebnisse des LMIT erschwert. Für den Praxiseinsatz wird es notwendig sein, Referenzwerte für Mischinfektionen zu bestimmen und zu validieren.

Kriterien für die gezielte, selektive Einzeltierbehandlung (TST)

In beiden Jahren war die MDS Eiausscheidung beim größten Teil der Gruppe während der gesamten Weidesaison sehr niedrig und es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Eiausscheidung und den Parametern der Körperkondition nachgewiesen werden. Es wurden jedoch signifikante Korrelationen ($p < 0,0001$) zwischen dem Körpergewicht und dem BCS ($r = 0,548$) und zwischen Körpergewicht und der Methode der Gewichtsbestimmung durch Messung des Brustumfanges ($r = 0,982$) ermittelt.

Schlussfolgerung

Mit dieser Untersuchung ist dokumentiert, dass die Problematik unzureichender Wirksamkeit von Anthelminthika in der Rinderhaltung in Europa und insbesondere auch in Deutschland verbreiteter ist als zuvor angenommen. Um die weitere Ausbreitung vorausschauend eindämmen zu können, ist ein Umdenken im Hinblick auf das Entwurmsmanagement notwendig. In Zukunft sollten Verfahren zur Weideführung erprobt werden, die speziell die Epidemiologie der Parasiten berücksichtigen. Die tierindividuelle Reaktion auf erhöhten Parasitendruck muss erkannt und der Befall selektiv bekämpft werden. Für diese Selektion sind die optimalen Kriterien zu finden. Dies ist die wissenschaftliche Herausforderung in der nahen Zukunft. Sollten geeignete Behandlungsindikatoren zur Verfügung stehen, könnte die Abkehr von dem Prinzip der gleichzeitigen Behandlung der gesamten Herde eine wichtige Strategie darstellen, um die Ausbreitung von AR zu verzögern und den Arzneimittelverbrauch in der Rinderhaltung zu reduzieren.

Literatur

Anderson N, Martin PJ, Jarrett RG, Brown TH, Miller DW (1988) Sequential development of resistance to thiabendazole and levamisole in nematodes of sheep. *Int J Parasitol* 18:243-249

Anziani OS, Suarez V, Guglielmo AA, Warnke O, Grande H, Coles GC (2004) Resistance to benzimidazole and macrocyclic lactone anthelmintics in cattle nematodes in Argentina. *Vet Parasitol* 122:303-306

Bartley DJ, Jackson F, Jackson E, Sargison N (2004) Characterisation of two triple resistant field isolates of *Teladorsagia* from Scottish lowland sheep farms. *Vet Parasitol* 123:189-199

Chandrawathani P, Yusoff N, Wan LC, Ham A, Waller PJ (2004) Total anthelmintic failure to control nematode parasites of small ruminants on government breeding farms in Sabah, East Malaysia. *Vet Res Commun* 28:479-489

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

Coles GC, Watson CL, Anziani OS (2001) Ivermectin-resistant *Cooperia* in cattle. *Vet Rec* 148:283-284

Coles GC, Stafford KA, Mackay PHS (1998) Ivermectin-resistant *Cooperia* species from calves on a farm in Somerset. *Vet Rec* 142:255-256

Coles GC, Bauer C, Borgsteede FHM, Geerts S, Klei TR, Taylor MA, Waller PJ (1992) World-Association-For-The-Advancement-Of-Veterinary-Parasitology (WAAVP) methods for the detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. *Vet Parasitol* 44(1-2):35-44

Demeler J, Küttler U, von Samson-Himmelstjerna G (2010) Adaptation and evaluation of three different in vitro tests for the detection of resistance to anthelmintics in gastro intestinal nematodes of cattle. *Vet Parasitol* 170: 61-70

Demeler J, Van Zeveren AM, Kleinschmidt N, Vercruysse J, Hoglund J, Koopmann R, Cabaret J, Claerebout E, Areskog M, von Samson-Himmelstjerna G (2009) Monitoring the efficacy of ivermectin and albendazole against gastro intestinal nematodes of cattle in Northern Europe. *Vet Parasitol* 160:109-115

Drudge JH, Szanto J, Wyant ZN, Elam G (1964) Field studies on parasite control in sheep : comparison of thiabendazole, ruelene, and phenothiazine. *Am J Vet Res* 25:1512-1518

Geerts S, Brandt J, Kumar V, Biesemans L (1987) Suspected resistance of *Ostertagia ostertagi* in cattle to levamisole. *Vet Parasitol* 23:77-82

Jackson F, Coop RL (2000) The development of anthelmintic resistance in sheep nematodes. *Parasitol* 120:S95-S107

Jackson R, Rhodes AP, Pomroy WE, Leathwick DM, West DM, Waghorn TS, Moffat JR (2006) Anthelmintic resistance and management of nematode parasites on beef cattle-rearing farms in the North Island of New Zealand. *N Z Vet J* 54:289-296

Kleinschmidt N (2009) Untersuchung zum Vorkommen von Anthelminthikaresistenzen bei erstsömmerigen Rindern in norddeutschen Milchviehbetrieben. Hannover : TiHo, 177 p

Lawrence KE, Rhodes AP, Jackson R, Leathwick DM, Heuer C, Pomroy WE, West DM, Waghorn TS, Moffat JR (2006) Farm management practices associated with macrocyclic lactone resistance on sheep farms in New Zealand. *N Z Vet J* 54:283-288

Leathwick DM, Vlassoff A, Barlow ND (1995) A model for nematodiasis in New Zealand lambs : the effect of drenching regime and grazing management on the development of anthelmintic resistance. *Int J Parasitol* 25:1479-1490

Lyndal-Murphy M, Rogers D, Ehrlich WK, James PJ, Pepper PM (2010) Reduced efficacy of macrocyclic lactone treatments in controlling gastrointestinal nematode infections of weaner dairy calves in subtropical eastern Australia. *Vet Parasitol* 168:146-150

Martin PJ (1989) Selection for thiabendazole resistance in *Ostertagia* spp. by low efficiency anthelmintic treatment. *Int J Parasitol* 19:317-325

Mejia ME, Igartua BMF, Schmidt EE, Cabaret J (2003) Multispecies and multiple anthelmintic resistance on cattle nematodes in a farm in Argentina : the beginning of high resistance? *Vet Res* 34:461-467

Miller CM, Waghorn TS, Leathwick DM, Gilmour ML (2006) How repeatable is a faecal egg count reduction test? *N Z Vet J* 54:323-328

Mortensen LL, Williamson LH, Terrill TH, Kircher RA, Larsen M, Kaplan RM (2003) Evaluation of prevalence and clinical implications of anthelmintic resistance in gastrointestinal nematodes in goats. *J Am Vet Med Assoc* 223:495-500

PARASOL (2009) EU-6th framework programme [online]. Zu finden in www.parasol-project.org [zitiert am 04.08.2010]

Pomroy WE (2006) Anthelmintic resistance in New Zealand : a perspective on recent findings and options for the future. *N Z Vet J* 54:265-270

- Sargison ND, Jackson F, Bartley DJ, Wilson DJ, Stenhouse LJ, Penny CD (2007) Observations on the emergence of multiple anthelmintic resistance in sheep flocks in the south-east of Scotland. *Vet Parasitol* 145:65-76
- Stafford KJ, West DM, Pomroy WE (1994) Nematode worm egg output by ewes. *N Z Vet J* 42:30-32
- Terrill TH, Kaplan RM, Larsen M, Samples OM, Miller JE, Gelaye S (2001) Anthelmintic resistance on goat farms in Georgia : efficacy of anthelmintics against gastrointestinal nematodes in two selected goat herds. *Vet Parasitol* 97:261-268
- van Wyk JA, Hoste H, Kaplan RM, Besier RB (2006) Targeted selective treatment for worm management - how do we sell rational programs to farmers? *Vet Parasitol* 139:336-346
- 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. *Onderstepoort J Vet Res* 66:273-284
- van Wyk JA, Malan FS (1988) Resistance of field strains of *Haemonchus contortus* to ivermectin, closantel, rafoxanide and the benzimidazoles in South Africa. *Vet Rec* 123:226-228
- von Samson-Himmelstjerna G, Coles GC, Jackson F, Bauer C, Borgsteede F, Cirak VY, Demeler J, Donnan A, Dorny P, Epe C, Harder A, Hoglund J, Kaminsky R, Kerboeuf D, Kuttler U, Papadopoulos E, Posedi J, Small J, Varady M, Vercruyse J, Wirtherle N (2009) Standardization of the egg hatch test for the detection of benzimidazole resistance in parasitic nematodes. *Parasitol Res* 105:825-834
- Waghorn TS, Leathwick DM, Rhodes AP, Jackson R, Pomroy WE, West DM, Moffat JR (2006a) Prevalence of anthelmintic resistance on 62 beef cattle farms in the North Island of New Zealand. *N Z Vet J* 54:278-282
- Waghorn TS, Leathwick DM, Rhodes AP, Lawrence KE, Jackson R, Pomroy WE, West DM, Moffat JR (2006b) Prevalence of anthelmintic resistance on sheep farms in New Zealand. *N Z Vet J* 54:271-277
- Watson TG, Hosking BC, Leathwick DM, McKee PF (1996) Ivermectin-moxidectin side resistance by *Ostertagia* species isolated from goats and passaged to sheep. *Vet Rec* 138:472-473
- Wolstenholme AJ, Fairweather I, Prichard R, von Samson-Himmelstjerna G, Sangster NC (2004) Drug resistance in veterinary helminths. *Trends Parasitol* 20:469-476
- 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. *N Z Vet J* 54:47-49
- Yazwinski TA, Tucker CA, Powell J, Reynolds J, Hornsby P, Johnson Z (2009) Fecal egg count reduction and control trial determinations of anthelmintic efficacies for several parasiticides utilizing a single set of naturally infected calves. *Vet Parasitol* 164:232-241