

Jämförande fältförsök

Effekten av permetrin och fipronil spot-on mot fästingangrepp hos hund

BÖRJE NILSSON, leg veterinär, LENA MALMGREN, leg veterinär, docent och BRENDA BONNETT, BSc DVM, PhD.*

Syftet med denna fältstudie var att jämföra effekten hos de två spot-on beredningarna Exspot® vet (permethrin) och Frontline® vet (fipronil) mot fästingangrepp (*Ixodes ricinus*) hos hund under en tremånaders period, med upprepade behandlingar var fjärde vecka. Under den totala behandlingsperioden var permethrin signifikant bättre vad gäller att reducera antalet hundar med fästingangrepp jämfört med fipronil. Också antalet fästingar/hund var lägre hos de permethrinbehandlade hundarna jämfört med de som behandlats med fipronil.

Fästingöverförda sjukdomar uppmärksammas alltmer

Kunskaperna kring fästingöverförda sjukdomar har ökat under de senare åren, vilket även skapat en ökad uppmärksamhet, men också oro hos djurägarna. De viktigaste fästingburna infektionerna på hund är borrelios och ehrlichios. Dessa sjukdomar kan uppträda året om, under förutsättning att djuret har exponerats för fästingar någon gång under året. Vanliga akuta symptom är feber, trötthet, nedsatt aptit, ovillighet att röra sig, håla och olika former av neurologiska symptom. Vid ehrlichios kan även blodbrist och blödningar förekomma. De vanligaste symptomen vid kronisk sjukdom är trötthet och rörelsestörningar (2, 6). Fästingbett kan dessutom orsaka en lokal irritation med dermatit som följd. Man ska inte heller glömma bort det faktum att många människor känner avsmak för fästingar och har svårt för att till och med plocka bort dem från hunden.

Flera undersökningar har gjorts, bland annat i Sverige, Schweiz, Tyskland, Österrike och Tjeckoslovakien, för att fastställa hur stor frekvens av fästingarna som är infekterade. Variationen är stor i undersökningarna, från två procent upp till 40 procent av

nymfer och adulta *Ixodes ricinus* var infekterade med *Borrelia burgdorferi* (5, 11). I en nyligen utförd studie av Egenvall och medarbetare (3) undersöktes seroprevalensen av antikroppar för granulocytära *Ehrlichia* spp och *Borrelia burgdorferi* hos svenska hundar. Seroprevalensen för *Ehrlichia* spp var 17,7 procent och för *Borrelia burgdorferi* 3,9 procent. En ökande seroprevalens av *Ehrlichia* spp sågs under de år som studien genomfördes, vilket kan reflektera graden av infektion hos fästingarna och även ha betydelse för hälsan hos djur och människa.

Tillgängliga preparat

För att minska risken att sjukdomar överförs från fästingar till hundar är det viktigt med en effektiv kontroll som hindrar fästingarna från att bita och suga blod. Sedan några år tillbaka finns det på marknaden läkemedel som har profylaktisk effekt mot fästingangrepp. De läkemedel som har veterinärmedicinsk registrering i Sverige är Exspot® vet spot-on (permethrin 744 mg/ml, Schering-Plough, Union, New Jersey, USA), Frontline® vet spot-on (fipronil 100 mg/ml, Merial, London, UK) och Frontline® vet spray (fipronil 2,5 mg/



Figur 1. Hanne (till vänster) och hona av *Ixodes ricinus*. Fästingen kan både bära på sekundär infektion och orsaka direkt skada. Foto: Lars Lundqvist, Lunds universitet.

ml). Båda dessa substanser har hög insekticid effekt, medan toxiciteten för varmblodiga djur är låg. Permetrin är en syntetisk pyretroid med många olika användningsområden. Förutom för behandling av ektoparasiter på husdjur används permetrin exempelvis vid behandling av huvudlöss och skabb på människor och impregnering av kläder för att förhindra insektsangrepp (13). Permetrin absorberas direkt genom parasitens kuticula och/eller genom att parasiten tar upp substansen peroralt och orsakar en selektiv blockering av parasitens nervtransmission, vilket leder till paralytisk och parasitens död (15). Fipronil tillhör fenylypyrazolfamiljen och verkar genom att inhibera GABA-komplexet och därigenom blockera överföringen av kloridjoner över membran. Detta resulterar i okontrollerad aktivitet i CNS och leder till döden för parasiterna (8).

Flera studier finns tillgängliga över effektiviteten hos de enskilda produkterna (9, 10, 12), men mycket lite har publicerats där båda dessa spot-on-produkter har testats samtidigt under likartade förhållanden. Dessutom är det i huvudsak effekten mot den bruna hundfästingen (*Rhipicephalus sanguineus*), amerikanska hundfästingen (*Demacentor variabilis*) och *Ixodes*-arter (*I. dammini*, *I. holocyclus*, *I. scapularis*) som har undersökts, medan lite finns rapporterat vad gäller effekten mot *Ixodes ricinus*. Denna fästingart är den vanligast förekommande fästingarten i Sverige och därför den viktigaste vektorn vad gäller överföring av sjukdomar till djur och människor (7, 14). Också på andra platser i Europa är *Ixodes ricinus* den dominerande vektorn för borreliosis (11). Det är därför viktigt att hitta ett läkemedel och läkemedelsformulering som är effektivt mot just denna art.

Syftet med denna fältstudie var att jämföra effekten hos de två spot-on-beredningarna Exspot® vet och Frontline® vet mot fästingangrepp (*Ixodes ricinus*) hos hund under en tremånadersperiod

med upprepade behandlingar var fjärde vecka.

Material och metoder

Djur

36 tjänstehundar tillhörande Försvarsmakten användes i försöket. De stod uppstallade i tre olika hundgårdar: A med 11 hundar, B med 9 hundar och C med 16 hundar. Samtliga hundar utom en, som var en malinois, var av schäfferras. Medelåldern var $4,5 \pm 2,3$ år, medelvikten var $34,6 \pm 5,0$ kg och könsfördelningen var följande, 12 tikar och 24 hanhundar. 29 av hundarna användes som bevakningshundar och sju hundar i huvudsak som vakthundar. Varje hund hade sin egen förare som var ansvarig för hundens dagliga skötsel, undersökning och träning. Hundarna hade tillgång till en egen eluppvärmd koja och rastgård.Utfodring skedde två gånger dagligen. Under hela försöket deltog hundarna i sitt normala arbete.

Lokal

Uppställningsplatserna för samtliga hundar var belägna i Mellansverige (59° – 60° N). I denna region är rådjurspopulationen stor, vilket också gäller för mindre däggdjur såsom hare och smågnagare. Vanligtvis finns det gott om fästingar. Vegetationen består i huvudsak av blandskog och öppna fält med gräsvegetation.

Försöksupplägg

Hundarna på varje ställe delades slumpmässigt in i två grupper, I och II.

Grupp I behandlades med Exspot® vet lösning (spot-on) enligt doseringsanvisningarna i FASS VET, >15 kg kroppsvikt 2 ml (744 mg/ml). Grupp II behandlades med Frontline® vet spot-on enligt doseringsanvisningarna i FASS VET. En pipett å 2,68 ml (100 mg/ml) mellan 20 och 40 kg kroppsvikt, 2 x 2,68 ml till hundar >40 kg kroppsvikt. Någon obehandlad kontrollgrupp ingick inte i försöket på grund av att dessa hundar är mycket värdefulla och risken för att de ska drabbas av fästingburna sjukdomar måste minimeras.

En noggrann inspektion av hundarna gjordes direkt innan behandlingen, och antal ej förankrade och förankrade fästingar på hundarna noterades. Totalt utfördes tre behandlingar med fyra veckors (± 2 dagar) intervall. Studien var upplagd som en blindstudie. Alla behandlingar utfördes av en person och hundförarna, som utförde den dagliga inspektionen, hade inte vetskap om vilket preparat hunden behandlades med. Läkemedlet administrerades genom att hundens päls delades och lösningen applicerades direkt på huden på två ställen, mellan skulderbladen och vid svansroten.

Hundarna inspekterades därefter



Figur 2. Rådjur är viktiga värdjur för fästingar. Försöket genomfördes därför i en region där rådjurspopulationen är stor.

ter dagligen av sina förare och ett försöksprotokoll ifylldes avseende förekomst av fästingar (ej förankrade respektive förankrade), fästingarnas lokalisering på kroppen, eventuella biverkningar av behandlingen, andra behandlingar, sjukdomssymtom etc, vilken typ av arbete hunden utfört, vilken miljö den vistats i (stadsmiljö, skogsterräng, etc) och om hunden badat.

Försöksperioden började i slutet av april och avslutades i slutet av juli 2000.

Artbestämning

Om möjligt, sparades fästingarna som hittades på hundarna i 70-procentig sprit för senare artbestämning. På grund av karaktären på vissa övningar ute i skog och mark kunde inte alla fästingar sparas. Artbestämningen utfördes vid Avdelningen för parasitologi, SVA, Uppsala.

Statistisk bearbetning

Materialet bearbetades i huvudsak med hjälp av Statistical Analysis System (SAS Institute Inc SAS User's Guide, SAS Institute Inc, Cary, N C). Odd ratio och relativ risk beräknades genom att använda SAS eller EpiInfo 6.0 (StatCalc). Data analyserades genom att summera antalet fästingar per vecka och därefter för hela behandlingsperioden. Beskrivande statistik beräkna-

des genom att använda Proc Freq och Proc Univariate. Skillnaden mellan behandlingsgrupperna bestämdes genom att använda t-test och chi-2 analys (Fisher exact test).

Försöket involverade upprepade mätningar på de 36 hundarna. Eventuell samvariation av fästingantalet och effekt av hund inom behandlingsgrupp, period och behandlingseffekt testades. Resultaten indikerade att ingen signifikant hundeffekt eller tendens inom perioden kunde ses. Least squares regression analys användes därför för det kontinuerliga utfallet, dvs antal fästingar och logistisk regression för det binära utfallet (en eller fler fästingar jämfört med ingen fästing inom en given tidsram).

Resultat

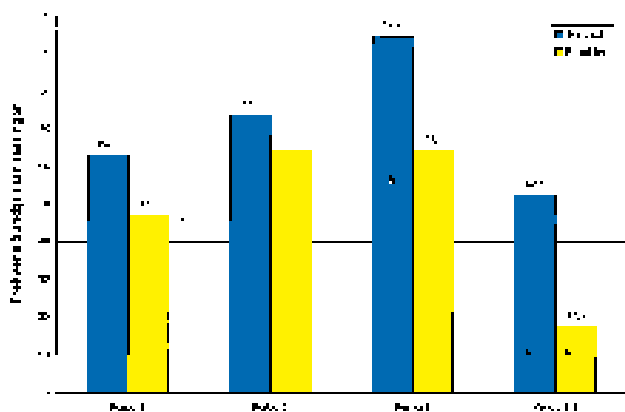
De resultat som redovisas gäller förankrade fästingar. Ej förankrade fästingar på hundarna förekom endast mycket sporadiskt och har därför inte tagits med i bearbetningen av resultaten. Av de fästingar som hittades sparades 64 procent (74/115) för artbestämning. Samtliga fästingar tillhörde arten *Ixodes ricinus*. Alla, förutom en nymf, var adulta (5 hanar, 68 honor). Majoriteten av fästingarna var mer eller mindre blodfyllda.

I grupp I ingick 19 hundar (15

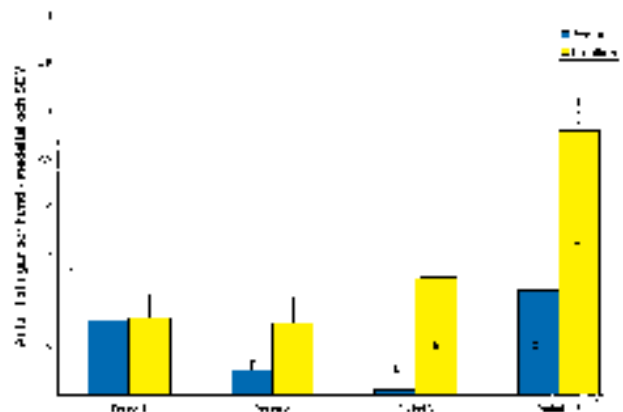
bevakningshundar och 4 vakthundar, av dessa var 8 tikar och 11 hanhundar) och i grupp II ingick 17 hundar (14 bevakningshundar och 3 vakthundar, av dessa var 4 tikar och 13 hanhundar). Innan behandlingen påbörjades hittades fästingar på elva av hundarna (spridning 1-12 fästingar). Det var ingen skillnad mellan behandlingsgrupperna innan behandlingen, vad avser medelantal fästingar per hund, medelantal hundar med en eller fler fästingar, ålder, vikt, kön, användning eller uppställningsplats. I Figur 3 och 4 redovisas medelantal fästingar per hund och antal hundar som *inte* var angripna av fästingar för varje fyraveckorsperiod (1-3) och för den totala behandlingsperioden (12 veckor). Ingen av de behandlade hundarna uppvisade några behandlingsrelaterade biverkningar.

Behandlingen signifikant variabel

I den statistiska analysen av totalantal funna fästingar under behandlingsperioden (12 veckor) och antal perioder under vilka hundarna hade en eller fler fästingar, liksom för logistisk regression av utfallet någon fästing under behandlingsperioden (ja/nej), var de enda signifikanta variablerna i modellen användning och behandling. Hundar



Figur 3. Frekvensen hundar som inte hade fästingar i de två olika behandlingsgrupperna under behandlingsperiod 1, 2, 3 och under den sammanlagda behandlingsperioden (12 veckor). Permetrinbehandlade hundar (blå stapel, N=19), fipronilbehandlade hundar (gul stapel, N=17). b = signifikant skillnad, p=0,04. d = signifikant skillnad, p=0,04. Relativa risken = 3, dvs under den totala behandlingsperioden var det tre gånger större chans att permetrinbehandlade hundar inte hade några fästingar jämfört med fipronilbehandlade.



Figur 4. Antal fästingar per hund (medeltal och SEM) i de två olika behandlingsgrupperna under behandlingsperiod 1, 2, 3 och under den sammanlagda behandlingsperioden (12 veckor). Permetrinbehandlade hundar (blå stapel, N=19) fipronilbehandlade hundar (gul stapel, N=17). a = signifikant skillnad, p=0,03. c = signifikant skillnad, p=0,02.

som var behandlade med fipronil och som användes som bevakningshundar löpte en större risk att få fästingar. Det var emellertid ingen inverkan av "användning" på behandlingseffekten.

Vid jämförelse av hela tolvveckorsperioden (med utfallet 0,1 eller >1 fästing) hade 53 procent (10/19) av de permetrinbehandlade hundarna aldrig någon fästing, medan endast 17,6 procent (3/17) av de fipronilbehandlade hundarna aldrig hade någon fästing ($p=0,04$). Det var ca tre gånger så stor chans att permetrinbehandlade hundar inte skulle drabbas av fästingbett jämfört med om hundarna behandlats med fipronil spot-on (relativ risk, $p=0,04$).

Behandlingsintervall

Vid jämförelse inom varje fyraveckorsperiod var det inte någon signifikant skillnad mellan behandlingarna under den första och andra behandlingsperioden. Däremot sågs en signifikant skillnad i den sista behandlingsperioden ($p=0,04$). I sista behandlingsperioden var det 1,5 gånger större chans att permetrinbehandlade hundar inte drabbades av fästingangrepp jämfört med fipronilbehandlade hundar (relativ risk, $p=0,04$).

Det har föreslagits att fyraveckorsintervall mellan behandlingarna är något för långt för dessa produkter. Därför utfördes likartade analyser, men med den skillnaden att data från den fjärde veckan i varje behandlingsperiod exkluderades. Vid jämförelse av hela perioden (12 veckor) blev resultatet även här att hundar behandlade med permetrin hade signifikant färre fästingar jämfört med hundar behandlade med fipronil spot-on ($p=0,02$). Det var 3,6 gånger så stor chans att permetrinbehandlade hundar inte skulle drabbas av fästingbett jämfört med om hundarna behandlats med fipronil spot-on (relativ risk, $p=0,02$).

Totalt sett var permetrin också signifikant bättre på att reducera antalet fästingar på hundarna. I medeltal hade Exspot-behandlade hundar 1,1 fästingar under

hela behandlingsperioden, medan Frontline-behandlade hundar hade 2,8 fästingar ($p=0,02$) (Figur 4).

Diskussion

Den slumpmässiga urvalsproceduren var effektiv, vilket indikeras av likheten mellan behandlingsgrupperna avseende demografi och variablerna före behandling. Den enda variabeln, förutom behandling, som var signifikant i multivariabelanalysen var "användning". Detta var inte särskilt förvånande eftersom bevakningshundarna är betydligt mer exponerade för fästingar jämfört med vakthundarna.

Eftersom många hundar inte hade några fästingar alls under långa perioder, var det mer hanterbart och logiskt att summera antalet fästingar över veckoperioder. Efter att ha undersökt att det inte var någon signifikant inom hund-, eller inom period-effekt, var det skäligt att summera över perioderna. Detta har gett oss möjligheten att presentera resultaten på ett sätt som ger en klar överblick över skillnaderna mellan behandlingarna.

Bättre effekt med permetrin

Även om det inte var någon signifikant skillnad mellan behandlingarnas effekt under de två första behandlingsperioderna hade 63 procent av de permetrinbehandlade hundarna inga fästingar, jämfört med 47 procent

hos de som var behandlade med fipronil under den första behandlingsperioden, och 74 procent respektive 65 procent under den andra perioden. Signifikant fler permetrinbehandlade hundar hade inga fästingar under den tredje behandlingsperioden. För permetrinbehandlade hundar ökade antalet fästingfria hundar med 32 procent efter två behandlingar och alla hundar utom en, som endast hade en fästing, var fria från fästingar under den tredje perioden.

Baserat på antagandet att effekten av preparaten successivt avtar under den fjärde veckan var det rimligt att jämföra behandlingseffekten för de tre första veckorna efter behandling i varje period. Med denna analys blev den bättre effekten av permetrin än mer uttalad.

Tidigare studier

I en av de få andra jämförande experimentella studier som finns publicerade, var permetrin spot-on också mer effektivt mot *Ixodes ricinus*-angrepp än fipronil spot-on. Permetrin uppvisade en effektivitet mellan 87 och 99 procent under fyra veckor, medan effektiviteten för fipronil endast var 62 procent dag två och föll ned till elva procent under fjärde veckan (4). I en annan experimentell studie framstod fipronil som något bättre, effektiviteten var 98 procent jämfört med 91 procent för permetrin fyra veckor



Figur 5. Den enda variabeln, förutom behandling, som var signifikant var "användning". Detta var inte särskilt förvånande eftersom bevakningshundarna är betydligt mer exponerade för fästingar än vakthundarna. Foto: Försvarsmakten.

efter behandling. I denna studie användes emellertid den bruna hundfästingen (*Rhipicephalus sanguineus*) och ingen statistisk bearbetning presenterades (1).

Tidigare studier har visat att båda substanserna är effektiva när det gäller att förebygga fästingangrepp. Permetrins effektivitet i olika studier varierade mellan 80 och 100 procent under en fyraveckors behandlingsperiod (1, 10, 12). Likartade resultat uppnåddes med fipronil spot-on, 85 till 98 procents effektivitet under en fyraveckors behandlingsperiod (1, 9). Ingen av dessa studier undersökte dock effekten mot *Ixodes ricinus*.

Inget fullständigt skydd

Som framgår av studierna ger inget av preparaten ett 100-procentigt skydd mot fästingangrepp, vilket också var resultatet i detta fältförsök. Detta innebär att det inte går att ge fullständiga garantier för att hunden inte ska drabbas av fästingburna infektioner. De studier som ligger till grund för registrering av preparaten anger också att enstaka fästingangrepp kan förekomma. Det ingick ingen obehandlad kontrollgrupp i detta försök, men enligt uppgift hittades det mycket fästingar på obehandlade hundar som deltog i samma övningar som försöks-hundarna (personligt meddelande).

Slutsats

Under den totala behandlingsperioden (3 månader) var Exspot® vet spot-on signifikant bättre vad gäller att reducera antalet hundar med fästingangrepp jämfört med Frontline® vet spot-on. Också antalet fästingar/hund var lägre hos de permetrinbehandlade hundarna jämfört med de som behandlats med fipronil.

Summary

A field trial of the effectiveness of permethrin and fipronil spot-on against ticks on dogs

The objective of this blind randomized field trial was to compare the effectiveness of Exspot® vet

(permethrin) spot-on and Frontline® vet (fipronil) spot-on against the tick species *Ixodes ricinus* over a 3-month period with repeated treatments at monthly intervals.

For the entire 12 week treatment period, 53% (10/19) of dogs treated with permethrin never had ticks whereas only 17.6% (3/17) of dogs treated with fipronil spot-on had no ticks. Permethrin dogs were approximately three times as likely to have no ticks compared to fipronil spot-on treated dogs (Relative Risk, $p=0.04$). Overall permethrin was also significantly better in reducing the number of ticks on infested dogs. On average, permethrin treated dogs had 1.1 ticks, whereas fipronil spot-on treated dogs had 2.8 ticks ($p=0.02$).

In conclusion, over the entire treatment period Exspot® vet spot-on showed a better effectiveness compared with Frontline® vet spot-on in reducing both the number of ticks on the dogs and the probability of having any tick.

Tack

Stort tack till laborator Dan Christensson, Avdelningen för Parasitologi, SVA, Uppsala, för värdefulla diskussioner och hjälp med artbestämning av alla fästingar.

Referenser

1. Cunningham J, Everett R, Hunter JS, McCall JW, McTier TL, Tanner P, Young R & Jeannin P. Residual effect of Frontline® Top Spot for the control of fleas and ticks in the dog. Proc North Am Vet Conf, Orlando, USA, 1997, 70.
2. Egenvall A, Hedhammar Å, Olson P & Bjöersdorff A. Fästingburna infektioner hos hund i Sverige. Svensk VetTidn, 1994, 46, 321–329.
3. Egenvall A, Bonnett BN, Gunnarsson A, Hedhammar Å, Shoukri M, Bornstein S & Artursson K. Sero-prevalence of granulocytic Ehrlichia spp and Borrelia burgdorferi sensu lato in Swedish dogs. Scand J Infect Dis, 2000, 32, 19–25.
4. Endris RG, Matthewson MD, Cooke D & Amodie D. Repellency and efficacy of 65% permethrin and 9.7% fipronil against *Ixodes ricinus*. Veterinary Therapeutics, 2000, 1, 159–168.

5. Gustafson R, Jaenson TG, Gardulf A, Mejlon H & Svenungsson B. Prevalence of Borrelia burgdorferi sensu lato infection in *Ixodes ricinus* in Sweden. Scand J Infect Dis, 1995, 27, 597–601.
6. Gustafson R, & Artursson K. Ehrlichios vanlig djursjukdom – men även människor kan drabbas. Svensk Vet-Tidn, 1999, 51, 3–8.
7. Jaenson TGT, Tällekliint L, Lundquist L, Olsen B, Chirico J & Mejlon H. Geographical distribution, host associations and vector roles of ticks (Acari: Ixodidae, Argasidae) in Sweden. J Med Entomol, 1994, 31, 240–256.
8. Plumb DC. In Veterinary Drug Handbook. Iowa State University Press, Ames, 1999, pp 280.
9. Postal JM, Longo J, Jeannin P, Hunter JSIII, Tanner P, Keister DM & Romano M. Efficacy against ticks (*Rhipicephalus sanguineus*) in dogs of two topical formulations of fipronil (Frontline® spray and Frontline® Top-Spot) under experimental infestation: an overall analysis of various studies. Proc 4th Int Symp Ectoparasites of Pets. Riverside, California, 1997, 30.
10. Ross DH, Pennington RG, Cruthers LR & Slone RL. Efficacy of a permethrin and pyriproxyfen product for control of fleas, ticks and mosquitos on dogs. Canine Practice, 1997, 22, 53–58.
11. Stanek G, Pletschette M, Flamm H, Hirschl AM, Aberer E, Kristoferitsch W & Schmutzhard E. European Lyme Borreliosis. Ann New York Acad Sci, 1988, 539, 274–282.
12. Stone BF, Shipstone MA, Mason KV, Cunningham M & Wong CW. Efficacy of permethrin in controlling the Australian paralysis tick *Ixodes holocyclus* and the cat flea *Ctenocephalides felis* on dogs. Aust Vet J, 1994, 71, 90–91.
13. Taplin D & Meinking TL. Pyrethrins and pyrethroids in dermatology. Arch Dermatol, 1990, 126, 213–221.
14. Tällekliint L & Jaenson TGT. Increasing geographical distribution and density of *Ixodes ricinus* (Acari: Ixodidae) in central and northern Sweden. J Med Entomol, 1998, 35, 521–526.
15. Valentine WM. Pyrethrin and pyrethroid insecticides. Vet Clin North Am Small Anim Pract, 1990, 20, 375–382.

Leg veterinär Börje Nilsson, Milostab M, 645 84 Strängnäs.
Docent Lena Malmgren, Schering-Plough Animal Health, Box 27190, 102 52 Stockholm.
BSc DVM, PhD Brenda Bonnett, Dept of Population Medicine, Ontario, Veterinary College, University of Guelph, Kanada.