



VETERINÆRMEDISINSK OPPDRAGSSENTER AS

**Bruk av medikamenter**  
**Resistens og måling av følsomhet med bioassay**

Dr. PhD Sigmund Sevatdal

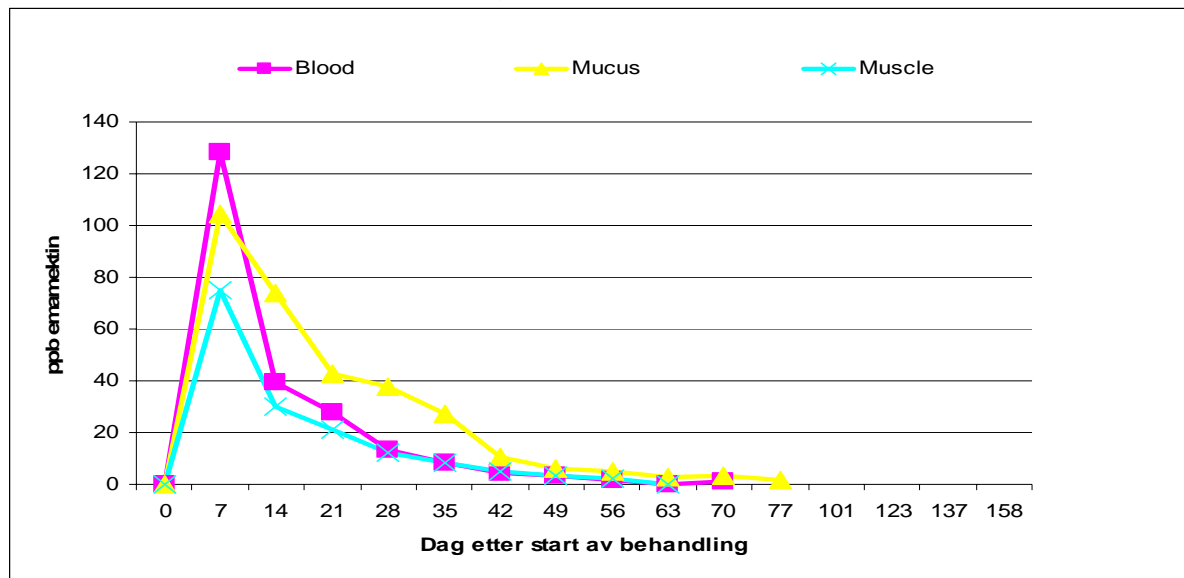
Gardemoen 10. desember 2008



VETERINARY SCIENCE OPPORTUNITIES

## Hvordan oppstår resistens?

- Utvikling av resistens er ”naturlig”, dvs utvikling av en arts egenskaper gjennom seleksjon
- ”Noen overlever alltid” – en behandling er sjelden absolutt 100 % effektiv
  - Men hvor mange som må overleve for at det skal bli effektiv seleksjon er ukjent
- Utvikling av resistens skjer ved seleksjon forårsaket av subletale doser av et behandlingsmiddel.





## Hvorfor unngå resistens?...

- Fordi vi trenger effektive lakselusmidler
- Effekten av dagens midler må opprettholdes
- Ingen nye midler kommer på markedet i løpet av kort tid
  - Noen gamle kommer kanskje tilbake.....
- Trenger et utvalg forskjellige effektive midler for å kunne rullere mellom disse
  - .....For å unngå resistens

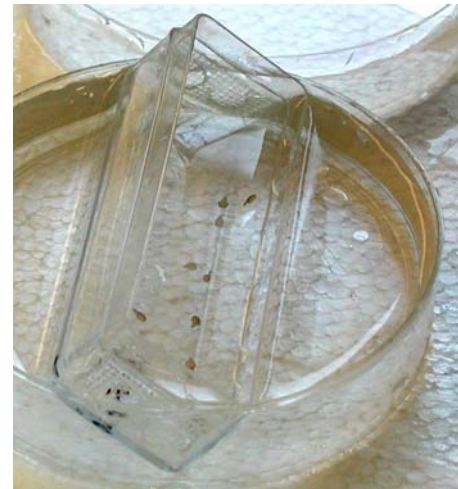
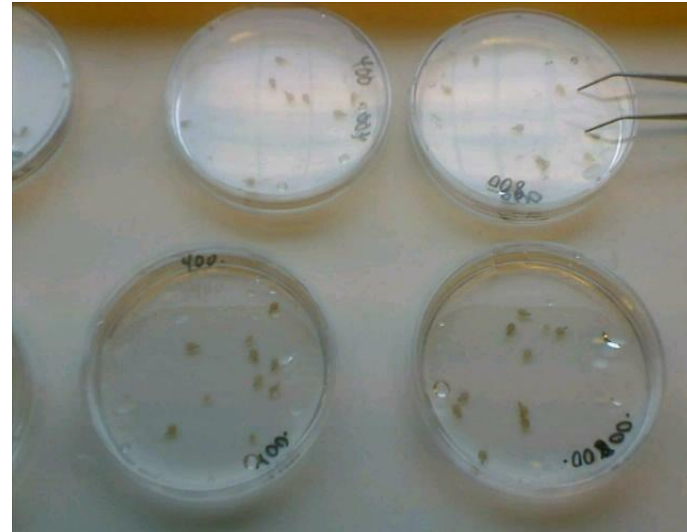


## Forhold som bidrar til resistensutvikling

- Stormærer er vanskelig å behandle med bademidler
  - Stort volum, kort virketid. For at behandlingen skal være effektiv må hele volumet der fisken er, ha dødelig dose i tilstrekkelig tid.
- Lett å benytte orale midler i stormærer (emamektin – Slice)
  - Ensidig bruk – det er viktig å veksle mellom midler
  - Feil biomasse beregning ved behandling av stor fisk
- Ikke fjerne svimere
  - Svimere spiser dårlig og har mer lakselus enn gjennomsnittet
- Sykdom i anlegget (orale midler)
  - Generelt dårlig appetitt – lav dose i mange individer
  - En del av populasjonen spiser ikke. Lusa på disse blir ikke behandlet og fordeler seg i anlegget etter behandling
- Feil behandlingsmiddel
  - Bruk av behandlingsmiddel lakselusa allerede har nedsatt følsomhet overfor
- Ikke behandle hele anlegget (- prosessen stopper opp pga dårlig vær, mannskapsmangel etc)

# Bioassay – måling av følsomhet

- Emamektin benzoat
  - Pre-adult II, 50 % av hvert kjønn
  - Eksponeres i petriskåler
  - Eksponering i 24 timer deretter evaluering
  - 6 doser (inkl kontroll)
  - Estimerer  $EC_{50}$  med probit analyse
- Pyretroider
  - Pre-adult II, 50 % av hvert kjønn
  - Eksponering: AlphaMax og Betamax – 30 min, Excis 60 min
  - 6 doser
  - Evalueres 24 h etter endt eksponering
  - Estimerer  $EC_{50}$  med probit analyse





## Bioassay lakselus

- Dokumentasjon pyretroider
  - Noe korrelasjon (lav) mellom følsomhet og enzymaktivitet
  - Kryssresistens deltametrin – cypermetrin
  - Verifisert med funn i felten, dvs når ”sikre behandlinger” har mislykkes opp til 2 ganger
  - Funnet mutasjon på samme sted i Na-kanalen som for KdR resistens hos insekter (Fallang et al. 2005) hos populasjoner med lav følsomhet i bioassay
- Dokumentasjon – emamektin benzoat
  - Verifisert med dokumenterte resistente populasjoner
    - Resultater fra bioassay utført i felt stemmer med resultater fra bioassay med 1. generasjon kultiverte av samme populasjon
    - Dårlig effekt av emamektin benzoat ved behandling – bioassay viste lav følsomhet
  - Trenger kalibrering, dvs undersøke følsomheten til ulike stadier



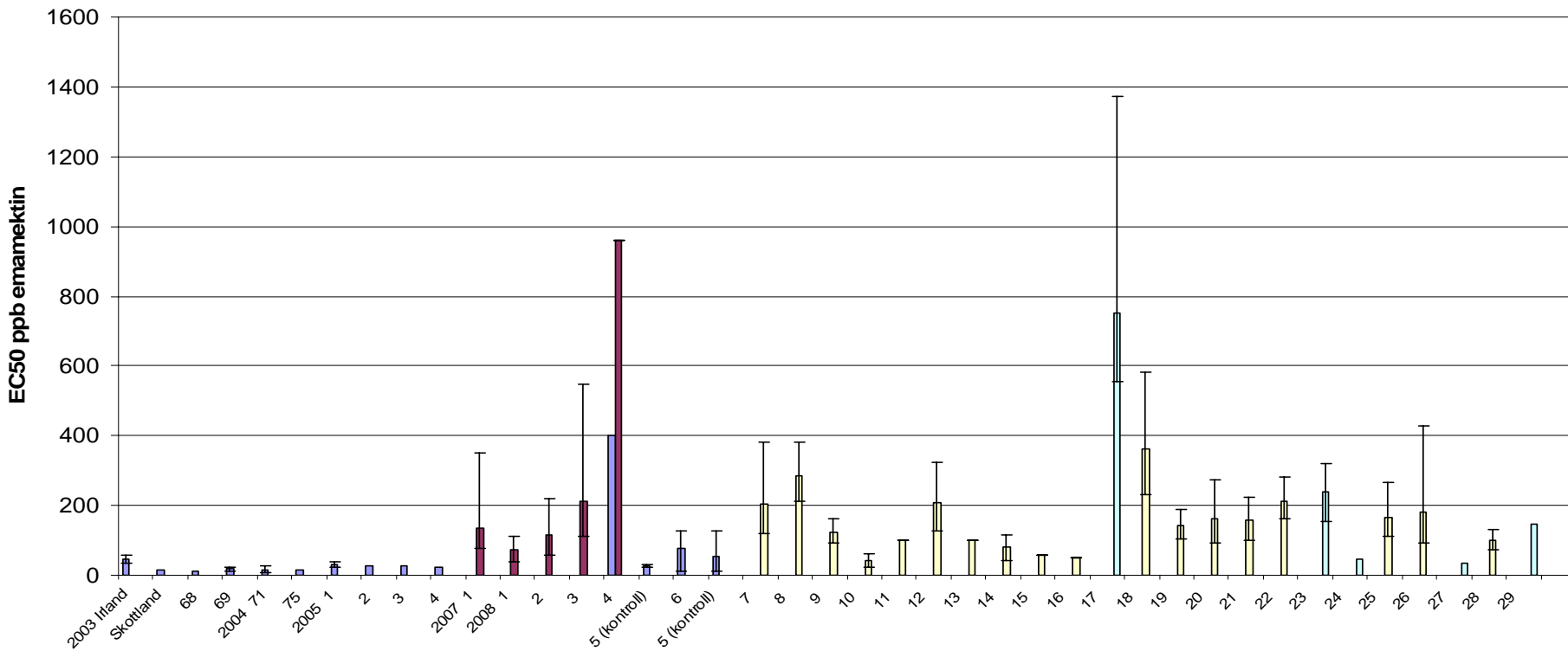
## Bioassay – Fordeler – begrensninger og mangler

- Gir resultater uavhengig av resistensmekanisme
- Mye erfaringsgrunnlag -
- Resultatene til nå viser god korrelasjon med effekt av behandlinger
  - Kan bidra til mer rasjonell bruk – riktig behandling
- Grov metode – kun indikasjon
- Usikkerhet om metoden er god til tidlig varsling (EC10)
- Trenger ytterligere kalibrering av bioassay med emamektin
  - Følsomhet til ulike stadier



# Resultater fra følsomhetsmålinger i Norge – Slice (emamektin benzoat)

- Lab dyrket (SEARCH)
- Felt innsamlet (SEARCH / NFR)
- Harriet Romstad (Feltinnsamlet)
- Intervet Schering Plough (Feltinnsamlet)



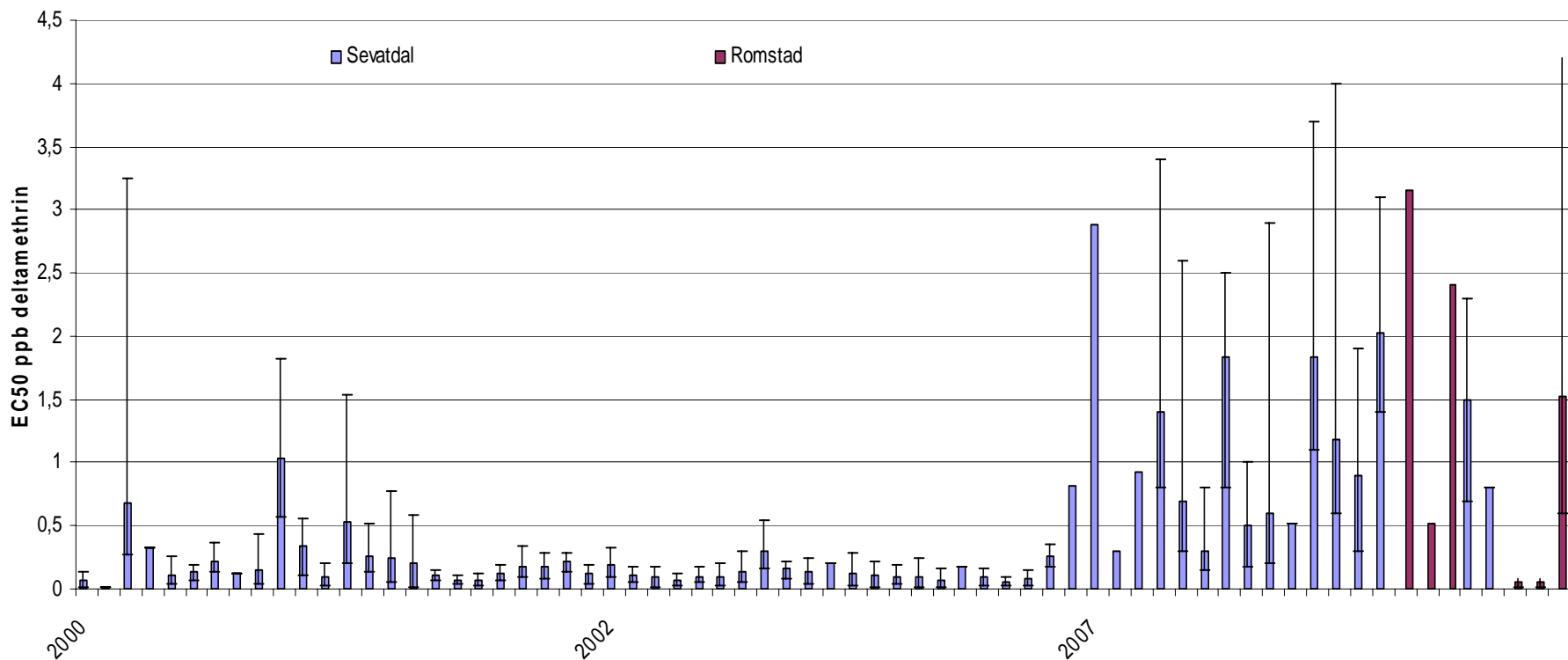
Namsos FiskeHelse  
Vet. Harriet Romstad







# Resultater fra følsomhetsmålinger i Norge – AlphaMax (deltametrin)



Namsos FiskeHelse  
Vet. Harriet Romstad



# Konklusjoner

- Resistens er en konstant trussel
- Problemer pga resistens kan reduseres/ minimeres
  - Soner med felles utsett, slakting (alt inn alt ut) og felles bekjempings strategi; type middel - brakklegging
  - Veksle mellom midler
  - Leppefisk
  - Lokalteter
  - Driftsrutiner
- Bioassay benyttes til å måle følsomhet overfor pyretroider og emamektin benzoat ved mange lokaliteter i Norge
  - Bidrar til mer rasjonell bruk av midler
- Overvåkning av følsomhet vil medføre:
  - Kunnskap om reell situasjon, ikke kun ”verstinger”
- Situasjon vedr. resistens (min subjektive vurdering!...)
  - Økt antall lokaliteter med lav følsomhet
- **Trenger flere typer behandlingsmidler**